

Le terapie, come ottenere il massimo dalle tue medicine





COLLANA "INFÒRMÀTI PER RISOLVERE"

Le terapie, come ottenere il massimo dalle tue medicine

Dott. Massimiliano Cazzato

Clinica Reumatologica, Università di Pisa

maxxmed@live.com

Prof. Marco Sebastiani

*Professore associato di Reumatologia UOC Reumatologia,
Azienda Policlinico di Modena Dipartimento Chirurgico,
Medico, Odontoiatrico e di Scienze Morfologiche con Interesse
Trapiantologico, Oncologico e di Medicina Rigenerativa
Università di Modena e Reggio Emilia*

marco.sebastiani@unimore.it

masebast@unimore.it



PubbliReuma

Guida tascabile per viaggiatori

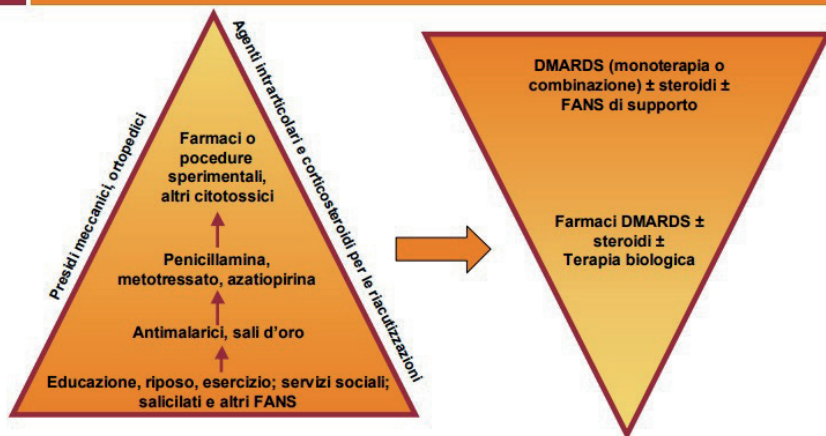


Le terapie

Il trattamento delle malattie reumatologiche è un processo molto dinamico e comporta, nel corso del tempo, un cambiamento di approccio in base soprattutto ai progressi della conoscenza dei meccanismi patogenetici della patologia e la conseguente disponibilità di farmaci sempre più efficaci.

Se, ad esempio, consideriamo l'artrite reumatoide, fino agli anni 60 si consigliava il riposo e poco più; successivamente fu impiegato il cortisone, accolto inizialmente con entusiasmo e poi, conoscendone gli effetti collaterali legati all'uso continuativo e indiscriminato, adoperato in maniera più razionale, seguito dalla stagione del cosiddetto "capovolgimento della piramide" (in cui si decretava che i farmaci denominati di fondo andavano usati fin da subito e non alla fine), fino alla scoperta dei farmaci biologici e delle piccole molecole.

IL CAPOVOLGIMENTO DELLA PIRAMIDE



Se inizialmente vi è stata l'urgenza di trovare farmaci idonei alla cura di una specifica malattia, col tempo è stato adottato un orientamento ispirato alla medicina personalizzata, dal momento che il trattamento delle malattie reumatiche comporta il farsi carico di una molteplicità di aspetti, relativamente non solo alla numerosità delle patologie che il reumatologo tratta, ma anche al genere, all'età, alle comorbidità, alle preferenze e agli aspetti psicologici del paziente che abbiamo in cura.



Il reumatologo è chiamato a trattare tutto quello che è dolore dell'apparato muscoloscheletrico, quindi artriti croniche (come l'artrite reumatoide o le spondiloartriti), artriti microcristalline (gotta e condrocalcinosi), artrosi, connettiviti (LES, sclerodermia, vasculiti), osteoporosi, fibromialgia, malattie autoinfiammatorie.

In un gruppo così eterogeneo di patologie anche i meccanismi patogenetici risultano essere molteplici e non sempre implicano l'alterazione del sistema immunitario, rendendo riduttivo l'assioma finora accettato di malattia reumatica=malattia autoimmune.

Un tale ventaglio di possibilità ha fatto sì che il reumatologo abbia sviluppato nel tempo le competenze di un medico internista piuttosto che di uno specialista "settoriale", anche in considerazione del fatto che la maggior parte delle suddette patologie sono in realtà malattie sistemiche più che relative esclusivamente allo scheletro. D'altro lato ciò comporta che, proprio a causa della loro complessità, l'approccio corretto da seguire è quello della multidisciplinarietà, ossia l'avvalersi del supporto di altre figure specialistiche come il cardiologo, lo pneumologo, il dermatologo, il fisioterapista, l'infermiere,

etc, che lavorano in équipe decidendo insieme l'approccio terapeutico e le modalità del monitoraggio clinico.

In ogni caso gli obiettivi cardine del trattamento sono il controllo dei sintomi (in primis il dolore) e la remissione della malattia. Laddove, per una serie di ragioni (malattia di lunga durata, inefficacia o intolleranza delle opzioni terapeutiche disponibili, ridotta aderenza ai trattamenti, comorbidità, mancanza di farmaci efficaci etc.), non sia possibile raggiungere il controllo completo della malattia, si deve comunque perseguire l'obiettivo della malattia a più bassa attività possibile.

Questa strategia, molto ben delineata per malattie come l'artrite reumatoide e, con le dovute differenze, per altre patologie reumatiche, è stata soprannominata Treat to Target, enfatizzando il principio che è necessario adoperare tutti gli strumenti disponibili per raggiungere gli obiettivi pre-stabiliti.

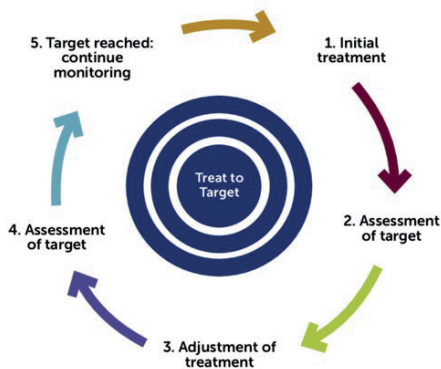
Un altro aspetto ancora oggetto di discussione è come definire la remissione di malattia. Al di là dei concetti facilmente intuibili di assenza di infiammazione e/o dolore, recupero della funzionalità d'organo



no, della qualità di vita e della capacità lavorativa, la difficoltà consiste nel fornire gli strumenti di una corretta misurazione del fenomeno. Attualmente usiamo strumenti codificati come gli indici clinimetrici che, tuttavia, possono restituire un quadro solo parziale sulla reale entità della remissione di malattia.

Inoltre il concetto di remissione, laddove raggiungibile, non sempre collima con quello di guarigione, anche per il fatto che i farmaci che adoperiamo, per quanto molto efficaci nel controllare diverse patologie, nella maggior parte dei casi necessitano di periodi molto lunghi di impiego, sottintendendo quindi che il controllo della malattia potrebbe dipendere dal loro uso (continuativo) piuttosto che da una vera e propria guarigione.

4



Un altro principio fondamentale che preme sottolineare è che l'entità dell'efficacia della terapia dipende dalla precocità del suo impiego. Soprattutto in passato (in realtà anche ora) molti malati reumatici giungevano all'attenzione del reumatologo e alla diagnosi con ritardi anche di anni rispetto all'esordio dei sintomi, compromettendo la piena potenzialità dei trattamenti. Occorre pertanto continuare con decisione l'opera di diffusione di una

corretta cultura reumatologica e permettere ai malati di curarsi nelle giuste tempistiche per raggiungere il massimo dalle terapie.

Uno dei capisaldi per il raggiungimento dell'obiettivo terapeutico è il raggiungimento di un'adeguata aderenza terapeutica, cioè la capacità da parte del paziente di assumere nella maniera corretta il farmaco, intendendo in senso più stringente l'assunzione della terapia al giusto dosaggio per tutto il periodo richiesto, nelle modalità e nei tempi consigliati. Molti fallimenti terapeutici sono la diretta conseguenza di un'aderenza terapeutica non ottimale.

Per raggiungere quest'obiettivo è pertanto necessaria un'ottimale collaborazione fra medico e paziente ed è necessario che tra queste 2 figure si instauri un rapporto di tipo fiduciario: il paziente deve essere rassicurato dalle parole del medico e ritenere la prescrizione adeguata alle sue esigenze, il medico deve essere convinto che il paziente assumerà interamente la terapia nelle modalità da lui proposte.

Il medico deve spiegare nella maniera più semplice possibile gli scopi della terapia prescritta, cosa ci si deve aspettare e in quali tempi, la prescrizione deve essere sempre scritta in maniera semplice, senza dare alcun passaggio per scontato. Fra gli errori più frequentemente commessi dallo specialista c'è quello di utilizzare sigle e termini non sempre comprensibili dal paziente o dal medico curante e che possono causare incomprensioni; la durata della terapia è talora data per scontata dallo specialista, senza sottolineare la cronicità delle stesse; soprattutto dovrebbe essere sempre chiaramente specificato al malato che il processo di miglioramento clinico è graduale e non sempre ottimale, ma che ciò non indica





necessariamente il fallimento della terapia. Se tali passaggi non sono ben specificati non è infrequente osservare la sospensione di terapie ritenute erroneamente inefficaci, o al contrario, perché si ritiene che il trattamento debba terminare con la scomparsa dei sintomi o con l'esaurimento della confezione. Ancora più complesso è poi garantire un'adeguata aderenza per quelle terapie utilizzate in profilassi (ad esempio la terapia per prevenire l'osteoporosi), che non si traducono in un effetto clinico, ma che ovviamente possono determinare effetti collaterali anche fastidiosi.

D'altro lato le cause di una mancata aderenza sono reciproche, il paziente dovrebbe attenersi scrupolosamente alla prescrizione, evitando qualsiasi variazione autonoma senza aver prima consultato il proprio medico curante o lo specialista. Chiedere spiegazioni è un diritto fondamentale del paziente, che non dovrebbe esimersi dal farlo nel caso non fosse sicuro di quanto gli sia stato proposto.

Il numero delle compresse è spesso un fattore cruciale che spinge molti malati ad autoridursi la posologia, il medico dovrebbe essere in grado di spiegare che il numero di compresse non deriva dalla severità della malattia o dalla potenza del farmaco, bensì dalle caratteristiche di eliminazione ed assorbimento (farmacocinetica) del farmaco stesso. Per fare un esempio concreto, la necessità di assumere il paracetamolo ogni 8 ore non deriva dalla severità del dolore, ma dal fatto che dopo 8 ore il paracetamolo è stato eliminato dall'organismo e, se non venisse rimpiazzato, il dolore si ripresenterebbe perché non più coperto dal farmaco. Una posologia diversa deriva da un diverso andamento del dolore, non dalla sua severità, una sola compressa al pomeriggio sarà necessaria per coprire un dolore che insorge alla sera, ma una sola compressa al po-

meriggio non potrà coprire un dolore che persiste per tutte le 24 ore.

Nel complesso, perché si possa sperare di ottenere il massimo dalla terapia, è necessario che si instauri un rapporto fiduciario tra paziente ed equipe medica. Il malato sarà sempre pronto ad interrompere un farmaco o ad attribuirgli qualsiasi effetto collaterale se non è completamente convinto della sua efficacia e dei motivi per cui lo sta assumendo. D'altro lato il medico potrebbe avere perplessità nel prescrivere alcuni farmaci nel caso non fosse pienamente convinto della capacità del paziente di assumerlo con le giuste modalità e di eseguire i controlli nelle tempistiche previste.

La terapia dell'osteoporosi rappresenta forse il prototipo di questo concetto. Che essa sia fatta in prevenzione piuttosto che per un quadro di osteoporosi attiva il paziente non avvertirà alcun beneficio clinico, in quanto l'osteoporosi determina un aumentato rischio fratturativo, ma non una sintomatologia di per sé (la determinano le fratture, cioè le complicanze dell'osteoporosi). È pertanto evidente che il rapporto fiduciario con il medico debba essere molto forte. Il paziente deve infatti assumere terapie complesse, per periodi estremamente lunghi, che richiedono controlli periodici e che non gli forniscono clinicamente alcuna evidenza della loro efficacia. Anche in questo caso esistono farmaci convenzionali, i cosiddetti bisfosfonati, che necessitano di un'accurata spiegazione da parte del medico riguardo le modalità di assunzione, a pena di una diminuita efficacia e di aumentati effetti collaterali, e farmaci biologici di secondo livello, paradossalmente più semplici da assumere, ma che necessitano di più stretti controlli clinici e degli esami ematochimici.

Molte strutture prevedono la presenza di una o più figure (spesso infermieri appositamente formati) che assistano medici e pazienti per fugare i dubbi su posologia e modalità di assunzione dei farmaci. Infatti, molti quesiti insorgono successivamente alla visita e non sempre è semplice contattare lo specialista, che può essere in difficoltà nel rispondere ai pazienti durante le visite ambulatoriali o perché non di turno. Inoltre, il malato talvolta si sente intimorito nel rivolgere troppe domande allo specialista e l'infermiere è spesso una figura di riferimento con cui appare più semplice interloquire. Anche il medico trae vantaggio da questa situazione, in quanto sa di poter fare affidamento su una figura competente in grado di rispondere alla maggioranza dei quesiti rivolti dai pazienti. In molti casi inoltre l'infermiere può insegnare al malato come si esegue l'auto-somministrazione dei farmaci, manovra che è spesso fonte di timori e dubbi.

Considerando la complessità del quadro in cui ci muoviamo e i numerosi aspetti da valutare quando si approccia una malattia reumatica, gli interventi da adottare saranno sia di natura farmacologica che non farmacologica

Terapia farmacologica sintomatica

La terapia sintomatica si basa sull'uso di antinfiammatori sia cortisonici che non cortisonici (FANS). Nell'artrite reumatoide il cortisonico potrebbe svolgere anche un controllo dell'infiammazione (e quindi di malattia) oltre che del dolore. Di norma si adottano molecole non fluorurate come metilprednisolone e prednisone, da prendere a piccole dosi, al mattino, a stomaco pieno e per il più breve tempo possibile. Il reumatologo potrebbe

anche decidere di adottare un dosaggio maggiore all'inizio del trattamento (come dose d'attacco), per poi ridurlo. La somministrazione serale dello steroide in genere non viene adottata, se non in casi particolari e per periodi limitati. Tuttavia esiste una formulazione di prednisone appositamente creata, fornita di un rivestimento che permette il rilascio del farmaco dopo circa 4 ore dall'ingestione; lo steroide pertanto viene somministrato alla sera e risulta utile per controllare l'infiammazione notturno-mattutina (come ad esempio nella polimialgia reumatica).

In realtà lo steroide a dosi medie o alte rappresenta una terapia di fondo di molte malattie reumatiche, come la nefrite lupica, le vasculiti o le miositi, rivelandosi molto efficace come immunosoppressore nell'indurre il controllo di malattia. Per ridurre gli effetti collaterali, legati soprattutto alla dose cumulativa (infezioni, osteoporosi, scompensi metabolici, ipertensione arteriosa etc.) e' necessario adottare appena possibile un farmaco alternativo a scopo sia di steroide-risparmiatore che di mantenimento del controllo di malattia.

I FANS vengono preferiti di norma nell'Artrosi e nell'impegno assiale delle Spondiloartriti. Considerando la loro tossicità gastroenterica, renale e cardio vascolare, occorre cautela quando si impiegano nelle persone anziane, nefropatici, cardiopatici, scompensati, cirrotici, pazienti con storia di pregressa ulcera o affetti da malattie infiammatorie intestinali. Il rischio di tossicità dei FANS può essere ridotto somministrando la minore dose necessaria al controllo dei sintomi e sospendendo il trattamento una volta che i pazienti hanno ottenuto una buona risposta. I FANS di nuova generazione, denominati COX2 inibitori, dovrebbero presentare una ridotta lesività gastrica, ma sembrano mantenere gli stessi rischi dal punto di vista renale e cardiovascolare.



Anche il controllo del dolore con farmaci analgesici periferici (tipo il paracetamolo) potrebbe rappresentare una valida alternativa, mentre quelli centrali (tipo gli oppiacei) dovrebbero essere riservati a situazioni selezionate (ad esempio dolore severo da fratture vertebrali o artrosi inveterate) che rispondono parzialmente ad altri antidolorifici o con difficoltà all'accesso chirurgico.

Un oppioide atipico come il tramadolo somministrato a basse dosi in associazione con il paracetamolo può rappresentare un'alternativa all'uso di prolungato FANS o di oppioidi forti nel dolore cronico.

Terapia di fondo

La terapia di fondo viene indicata con l'acronimo DMARDs: Disease Modifying Anti-rheumatic Drugs. Sono agenti immunosoppressivi e/o immunomodulatori in grado di modificare il decorso della malattia. Tra quelli tradizionali abbiamo il methotrexate, l'idrossiclorochina, la sulfasalazina, la leflunomide, ciclofosfamide, l'azatioprina ed il micofenolato, mentre tra quelli non tradizionali si annoverano i farmaci biologici e gli inibitori dei Jak

DMARDs tradizionali

Ogni DMARDs ha un meccanismo d'azione unico, che alla fine però interferisce con i percorsi critici nella cascata infiammatoria. Il metotrexato, ad esempio, riduce l'adesione dei neutrofili, inibisce la produzione di IL-1, IL-6 e IL-8 (citochine infiammatorie), sopprime l'immunità cellulo-mediata. Altri farmaci di questo gruppo inibiscono la proliferazio-

ne dei linfociti. La leflunomide blocca un enzima (la diidroorotato deidrogenasi) con conseguente riduzione della sintesi della pirimidina, limitando quindi l'aumento dei linfociti.

Gli impieghi di questi DMARDs variano molto in rapporto a studi clinici, linee guida, raccomandazioni ed esperienza del clinico.

Il metotrexato ad esempio resta il farmaco di riferimento per molte artriti, compreso l'impegno articolare delle connettiviti. Può essere inoltre impiegato nella miosite e nelle vasculiti.

L'idrossiclorochina è molto utilizzata per la sua efficacia e maneggevolezza, soprattutto nell'impegno articolare e cutaneo delle connettiviti.

Leflunomide, ciclosporina, micofenolato, ciclofosfamide e azatioprina hanno impieghi più mirati, frutto sia della loro minore maneggevolezza che di studi specifici su determinate patologie o particolari impegni d'organo.

Effetti collaterali

Sebbene la maggior parte dei DMARDs convenzionali abbia effetti avversi simili, alcuni sono piuttosto specifici per ciascun agente.

L'idrossiclorochina è unica in questo senso in quanto ha il miglior profilo di sicurezza tra tutti i DMARDs convenzionali: non aumenta il rischio di infezioni gravi, né causa epatotossicità o disfunzione renale. Gli effetti avversi comuni dell'idrossiclorochina includono eruzioni cutanee o nausea. Un effetto raro ma significativo dell'idrossiclorochina è la retinopatia, che si osserva con una dose cumu-



lativa più elevata. I fattori di rischio includono dosi superiori a 5 mg/kg/die, più di 5 anni di terapia, età avanzata e malattia renale cronica. Si raccomanda ai pazienti in trattamento con idrossiclorochina di sottoporsi regolarmente a una valutazione oftalmologica con tomografia a coerenza oculare, che è un test molto sensibile per la maculopatia e può diagnosticarla molto prima che si verifichino difetti visivi. Altri effetti collaterali rari comprendono disturbi della conduzione cardiaca, anemia, leucopenia, miopatia.

Metotrexato, leflunomide, azatioprina, ciclosporina, micofenolato e sulfasalazina sono simili nel loro profilo di effetti avversi. Possono causare problemi gastrointestinali (nausea, dolore addominale, diarrea), rash cutanei, reazioni allergiche, soppressione del midollo osseo, epato/nefrotossicità e una maggiore incidenza di infezioni (talvolta gravi). Sia il metotrexato che la leflunomide possono causare alopecia, mentre la ciclosporina genera ipertricosi. La leflunomide può determinare ipertensione e perdita di peso. La sulfasalazina raramente può causare la sindrome DRESS. La ciclosporina può provocare alterazione della funzionalità renale e ipertensione arteriosa. La ciclofosfamida è un potente immunosoppressore per cui occorre prestare attenzione alle infezioni

Interazioni farmacologiche

Diversi farmaci come gli agenti antinfiammatori non steroidei (FANS), gli inibitori della pompa protonica, la sulfasalazina e l'amoxicillina possono interferire con l'escrezione renale del metotrexato, aumentandone il rischio di effetti avversi.

Controindicazioni

I DMARDs devono essere evitati nei pazienti con un'infezione attiva, quelli con preesistente ipoplasia del midollo osseo o sindromi da immunodeficienza. Devono essere evitati nei pazienti con grave malattia epatica o renale.

Gravidanza e allattamento

Metotrexato, micofenolato e leflunomide sono controindicati in gravidanza e allattamento a causa dei loro effetti teratogeni. L'impiego di metotrexato può causare effetti teratogeni sia per l'ovulo sia per gli spermatozoi, embriotossicità e aborto. Le donne e i partner in età fertile devono essere informati circa i gravi rischi per il feto nel caso che durante il trattamento con questi farmaci si instauri una gravidanza. Se uno dei due partner è in trattamento la gravidanza deve essere evitata. Occorre quindi adottare adeguate misure contraccettive durante il trattamento e per 6 mesi dopo la sospensione dei farmaci.

Sebbene l'idrossiclorochina possa attraversare la placenta, non sono stati segnalati casi di tossicità fetale ed è considerato sicura in gravidanza. Alcuni steroidi, l'azatioprina e la ciclosporina potrebbero essere compatibili con la gravidanza. Tuttavia le schede tecniche di questi farmaci ne controindicano l'uso in gravidanza e invitano alla cautela durante l'allattamento, lasciando in ogni caso al clinico la possibilità di utilizzo dopo un accurato bilancio rischi/benefici. Si potrebbe quindi concludere che la sicurezza di questi farmaci in gravidanza e allattamento rappresenta un discorso estremamente complesso e sensibile vista anche la delicatezza dell'argomento, da affidare completamente a

reumatologi esperti in materia che valuteranno le scelte terapeutiche in base alla paziente e alla sua malattia.

Monitoraggio

Prima di iniziare un DMARD, i pazienti devono essere sottoposti a screening per escludere infezioni in corso, gravidanza, alterazioni ematologiche, epatiche e renali.

Nelle donne in età fertile dovrebbe essere eseguito un test di gravidanza prima di iniziare questi agenti e successivamente la coppia dovrebbe sottoporsi a metodi contraccettivi appropriati.

La soppressione del midollo osseo e l'epatotossicità sono più comuni all'inizio della terapia, sebbene possano verificarsi in qualsiasi momento in un paziente sottoposto a DMARDs. Pertanto, si raccomanda un monitoraggio più frequente all'inizio della terapia e un monitoraggio meno frequente ma regolare deve essere continuato finché il paziente è in trattamento.

L'esame emocromocitometrico la funzionalità epatica e renale devono essere eseguiti mensilmente per almeno 3 mesi inizialmente e successivamente ogni 2-3 mesi nei pazienti che hanno iniziato una terapia con agenti inclusi metotrexato, leflunomide, sulfasalazina, micofenolato, ciclosporina, ciclofosfamide

Esami oculistici completi, compresi i test del campo visivo e la tomografia a coerenza oculare, sono necessari al basale e poi annualmente nei pazienti in trattamento con idrossiclorochina.

I farmaci biologici e i targeted synthetic DMARDs

L'arrivo di queste nuove classi di farmaci ha rivoluzionato la terapia delle malattie reumatiche, dapprima l'artrite reumatoide e le spondiloartriti, successivamente anche le vasculiti, le connettiviti e l'osteoporosi.

La principale caratteristica che differenzia questi nuovi farmaci dai DMARDs tradizionali è la loro capacità di essere estremamente selettivi nei confronti di una singola molecola ed ognuno di loro ha una specifica molecola bersaglio.

Nelle forme meno severe di malattia la terapia tradizionale (cortisone, immunosoppressori, DMARDs convenzionali) è di solito in grado di controllare il quadro clinico con un costo significativamente minore e in assenza di importanti effetti collaterali. Quando la terapia convenzionale non è sufficiente, richiede dosaggi troppo elevati o determina effetti collaterali, si pone indicazione ad una terapia con farmaci biologici o JAK inibitori. Al di là dell'alto costo (un loro utilizzo indiscriminato non consentirebbe di garantire risorse per tutti), questi farmaci non sono esenti da possibili effetti collaterali anche importanti. Per questo motivo le principali Società scientifiche internazionali hanno prodotto e aggiornano periodicamente delle raccomandazioni finalizzate a definire il miglior trattamento possibile per ogni singola malattia, in modo da ottimizzare quello che viene definito il rapporto rischio/beneficio (cioè definire le condizioni in cui i vantaggi terapeutici superino il rischio di effetti collaterali) per ogni singolo farmaco nelle diverse condizioni di malattia.

Inoltre in momenti diversi della malattia l'efficacia dei singoli farmaci può cambiare, per cui gli



scopi della terapia possono essere diversi in base al farmaco, alla patologia e alla fase della malattia in cui i farmaci vengono prescritti.

Farmaci biologici

Il loro nome deriva dal fatto che la loro produzione si basa su tecniche di biologia molecolare, trattandosi di proteine e non di molecole di sintesi chimica come i farmaci tradizionali. In questo senso, anche per evitare equivoci, il termine "biotecnologico" potrebbe essere preferibile a "biologico", solitamente utilizzato. Sono di vari tipi:

- **Anticorpi monoclonali:** anticorpi diretti contro la molecola da inibire o contro il suo recettore (la molecola che di fatto dà il via all'azione biologica, come la pressione su un grilletto attiva il percussore della pistola). Di fatto bloccano la molecola circolante o ne impediscono il legame al recettore
- **Recettori solubili:** legano la molecola circolante offrendole un falso bersaglio. In questo modo la rimuovono dal circolo impedendo che vada a legarsi al vero recettore
- **Proteine ricombinanti:** si tratta di proteine che solitamente riproducono in parte o in toto la struttura della molecola originale e come tale sono in grado di legarsi ai suoi recettori. Possono conservare l'effetto biologico della molecola originale (l'esempio più semplice è quello dell'insulina, che altro non è che una piccola proteina che va a sostituire l'effetto di quella non prodotta dal pancreas del paziente diabetico), ma possono determinare un effetto aumentato, ridotto, oppure essere completamente prive di attività, bloccando in questo caso l'azione della proteina originaria e inibendone l'effetto.

Gli **inibitori del tumor necrosis factor (TNF)-alfa** sono stati i primi farmaci biologici ad essere stati approvati in reumatologia, rivoluzionando le prospettive terapeutiche di malattie come l'artrite reumatoide. Il TNF-alfa è coinvolto in molti tipi di infiammazione, in particolare quella che si osserva in corso di artrite reumatoide, spondiloartriti (spondilite anchilosante ed artrite psoriasica) e malattia infiammatorie intestinali, trovando largo impiego in queste malattie.

Nonostante riconoscano lo stesso target terapeutico gli inibitori del TNF-alfa sono in larga parte diversi fra loro, e ciò ne condiziona le modalità e i tempi di somministrazione.

Fra questi l'infliximab può essere somministrato sia per via endovenosa che sottocutanea, mentre adalimumab, certolizumab, golimumab ed etanercept sono farmaci da somministrare per via sottocutanea. I farmaci sottocute evitano al paziente di recarsi in ospedale per ricevere la terapia, ma richiedono ovviamente una buona capacità di collaborazione.

Il **TNF-alfa** svolge un ruolo importante anche in altri ambiti, elemento che deve essere tenuto in considerazione prima di iniziare una terapia. Infatti ha un ruolo primario nel controllo di alcune infezioni, prime fra tutte quelle da tubercolosi e da epatite B. Queste 2 infezioni possono decorrere asintomatiche e rimanere latenti nell'organismo senza che il paziente ne sia in alcun modo consapevole. Nel corso degli anni, in caso di una riduzione dell'efficacia del sistema immunitario, queste infezioni possono riattivarsi e dare luogo a malattie anche gravi. Una delle cause può essere appunto l'utilizzo di farmaci immunosoppressori quali gli inibitori del TNF-alfa. Per questo motivo prima di iniziare la terapia con farmaci biologici (anche se gli inibitori del TNF sono



stati i primi per i quali il rischio è stato descritto, questo è presente per tutte le terapie immunosoppressive) deve sempre essere eseguito uno screening nei confronti di alcune malattie infettive e, in caso di positività, deve essere iniziato un adeguato trattamento prima di poter iniziare la terapia biologica.

I **JAK inibitori** sono molecole di sintesi, cioè non sono prodotte con tecniche di biologia molecolare, ma con metodologie tradizionali. Sono però accomunate ai biologici in quanto hanno un'efficacia paragonabile e perché hanno target specifici, in questo caso le Janus kinasi, una serie di proteine coinvolte nell'infiammazione. La più grossa differenza rispetto ai farmaci biologici è che si tratta di farmaci da assumere per via orale, una caratteristica che potrebbe migliorarne l'accettabilità da parte dei pazienti più giovani o in chi abbia difficoltà ad eseguire autonomamente l'iniezione.

Gli inibitori del TNF alfa e i JAK inibitori sono efficaci sia nell'artrite reumatoide che nelle spondiloartriti, mentre altri biologici funzionano solo in una delle 2 forme.

L'**artrite reumatoide** è la malattia reumatica per la quale è stato sviluppato il maggior numero di farmaci biologici, ognuno dei quali con alcune peculiarità che lo differenziano dagli altri. Esistono infatti gli inibitori dell'interleuchina 6, come il tocilizumab o il sarilumab. Entrambi sono anticorpi monoclonali a somministrazione sottocutanea ogni 7 o 14 giorni, anche se per il tocilizumab esiste anche una formulazione endovenosa a somministrazione mensile; il rituximab, un farmaco inizialmente sviluppato per il trattamento dei linfomi che si è successivamente dimostrato efficace anche in molte malattie autoimmuni. Può essere utilizzato nei pazienti che falliscono un inibitore del TNF alfa, con

il vantaggio di poter essere somministrato per via endovenosa ogni 6 mesi, riducendo la necessità di accesso all'ospedale da parte dei pazienti; l'abatacept, per il quale esiste una formulazione endovenosa o sottocutanea.

Un elemento fondamentale da affrontare quando si parla di terapia dell'artrite reumatoide con farmaci biologici è il ruolo del metotressato. Come già descritto questo farmaco è spesso poco tollerato e alcuni pazienti chiedono di poterlo sospendere per la nausea e il malessere che il farmaco provoca loro il giorno dell'assunzione (talora anche il giorno successivo). Una cosa però da tenere in considerazione è il significativo incremento dell'efficacia e della persistenza in terapia che l'associazione con metotressato permette in corso di terapia con farmaci biologici. Questo è vero in particolare per gli inibitori del TNF-alfa, ma in diversa misura anche per tutte le altre terapie con farmaci biologici (non esistono ancora dati sufficienti per poterlo affermare con i JAK inibitori). Esistono diversi motivi per cui l'associazione metotressato/farmaco biologico sarebbe da preferire e questi meccanismi andrebbero spiegati al paziente per consentire la piena consapevolezza della scelta nel momento in cui ci fosse da decidere se proseguire o meno il metotressato:

- Aumento dell'emivita del farmaco biologico: gli anticorpi monoclonali sono degradati da un sistema definito reticolo-endoteliale. Il metotressato riduce l'efficienza di questo sistema riducendo quindi la degradazione dei farmaci biologici, aumentandone la persistenza e la concentrazione in circolo.
- Aumento della sopravvivenza in terapia del farmaco biologico: non sempre i farmaci permangono efficaci per tutta la vita, in molti casi dopo un periodo di tempo variabile da mesi ad anni i farmaci possono perdere efficacia. I motivi sono

molteplici e non del tutto moti. Nel caso dei farmaci biologici una delle cause è lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco da parte del nostro organismo. I farmaci biologici sono proteine e come tali il nostro sistema immunitario le può riconoscere come estranee e produrre anticorpi contro di esse. Gli anticorpi anti-farmaco oltre a ridurre l'efficacia della terapia possono essere responsabili anche di effetti collaterali, come nel caso di molte reazioni che si sviluppano durante l'iniezione endovenosa. È ormai ampiamente dimostrato che il metotressato riduce la comparsa di anticorpi antifarmaco e aumenta (non solo con questo meccanismo) la persistenza in terapia dei farmaci biologici

- Aumento dell'efficacia: pochi farmaci biologici hanno dimostrato, da soli (in monoterapia) di essere più efficaci del metotressato; sono solitamente più efficaci sui sintomi, ma non nel prevenire i danni a lungo termine dell'artrite reumatoide. L'associazione biologico/metotressato ha dimostrato invece la massima efficacia in questo senso, con risultati non raggiungibili dai 2 farmaci presi singolarmente

In alcuni casi inoltre la terapia di associazione con metotressato è obbligatoria per poter prescrivere il farmaco. In pazienti con artrite reumatoide (non vale per altre malattie) abatacept, infliximab, rituximab possono essere prescritti solo in associazione con metotressato.

È chiaro che alla luce di tutte queste considerazioni il metotressato dovrebbe essere mantenuto il più a lungo possibile, utilizzando tutti gli artifici possibili per aumentarne la tollerabilità (cambiando la via di somministrazione, associando anti-emetici, frazionando la dose, ecc) o dovrebbe comunque essere presa in considerazione di reintrodurlo qualora ritenuto necessario.

Per il trattamento delle spondiloartriti (artrite psoriasica, spondilite anchilosante e forme indifferenziate) esistono altre molecole appositamente sviluppate e che utilizzano meccanismi d'azione specifici di queste malattie. Molti di questi farmaci sono stati inizialmente sviluppati per il trattamento della psoriasi e poi si sono dimostrati efficaci anche sulle manifestazioni osteo-articolari della malattia. Fra questi gli inibitori dell'interleuchina 17 (attualmente sono disponibili secukinumab e ixekizumab), che funzionano sia sull'artrite, che sulla psoriasi, che sull'interessamento della colonna o l'ustekinumab, efficace su psoriasi e artrite psoriasica, ma non nella spondilite anchilosante. Molti farmaci contro l'artrite psoriasica sono attualmente in via di sviluppo e potrebbero essere approvati nei prossimi mesi o anni.

L'artrite reumatoide e le spondiloartriti sono le condizioni per le quali è stata inizialmente sviluppata la maggior parte dei farmaci biologici. Negli ultimi anni però alcuni di questi farmaci si sono rivelati efficaci anche in altre malattie ed hanno cominciato ad essere sviluppate molecole specificamente per queste condizioni. In malattie come l'arterite gigante-cellulare, dove il cortisone era l'unico farmaco dimostratosi realmente efficace, l'introduzione di nuove terapie ha consentito non solo di avere delle utili alternative terapeutiche, ma anche di poter ridurre in maniera significativa l'utilizzo di cortisone in tutti quei pazienti con severe controindicazioni (diabete, osteoporosi, malattie metaboliche) o con importanti effetti collaterali derivanti dalla terapia.

Nelle **vasculiti** si sono rivelati efficaci sia il tocilizumab (nelle arteriti gigante-cellulari) che il rituximab (nelle vasculiti ANCA-associate), mentre recentemente il mepolizumab è stato approvato per il trattamento della granulomatosi con poliangite eosinofila (anche nota come vasculite di Churg-



Strauss). Quest'ultimo è un farmaco biologico inizialmente sviluppato per il trattamento dell'asma che si è dimostrato molto efficace nella vasculite, solitamente in associazione agli immunosoppressori, ma permettendo anche in questo caso di ridurre l'utilizzo del cortisone.

Infine, nel **lupus eritematoso sistemico** da qualche anno è disponibile il belimumab, un anticorpo monoclonale anti-BLIS (un fattore di stimolazione dei linfociti B) che si utilizza in associazione o in alternativa ai farmaci immunosoppressori con lo scopo di ridurre le riattivazioni di malattia e di consentire l'utilizzo di più bassi dosaggi di cortisone.



ASSOCIAZIONE NAZIONALE PERSONE CON MALATTIE
REUMATOLOGICHE E RARE - APS

www.apmarr.it

Scarica il booklet



seguici su

