

Alcuni cenni sui

FARMACI BIOLOGICI

COSA SONO

L'infiammazione cronica che caratterizza le malattie reumatiche è sostenuta dalla rottura di un equilibrio tra sostanze che alimentano la infiammazione e altre, anti-infiammatorie, che la inibiscono. In condizioni normali tali molecole, dette citochine, sono indispensabili per un corretto mantenimento della risposta immunitaria, che utilizza la infiammazione come importante strumento di difesa nei confronti di vari agenti nocivi (ad esempio le infezioni). Di solito l' aumentata produzione di citochine pro-infiammatorie viene limitata nel tempo e compensata da quella di citochine anti-infiammatorie, col conseguente ripristino dell' equilibrio del sistema. Se questo non accade l' infiammazione persistente produce importanti danni ai tessuti.

Negli ultimi anni è stato possibile sintetizzare in laboratorio farmaci in grado di contrastare l' azione delle citochine pro-infiammatorie, mimando gli effetti dei naturali meccanismi di regolazione cellulare e per questo detti farmaci "biologici". Considerando quanto sono sofisticate le procedure per ottenerli, sarebbe appropriato chiamarli farmaci "biotecnologici".

I farmaci biologici maggiormente utilizzati nell' uomo fino ad oggi sono gli inibitori del TNF- α , una citochina che svolge un ruolo critico in numerose patologie su base infiammatoria come l' artrite reumatoide, l' artrite psoriasica e la spondilite anchilosante. Gli inibitori del TNF- α disponibili in commercio sono costituiti da due classi di molecole: gli anticorpi monoclonali (Infliximab e Adalimumab, nomi commerciali Remicade e Humira) e i recettori solubili (Etanercept, nome commerciale Embrel).

Inoltre sono oggi disponibili farmaci che antagonizzano gli effetti della interleuchina 1 (Anakinra, nome commerciale Kineret), una citochina pro-infiammatoria affine al TNF- α e altri che determinano una riduzione dei linfociti B circolanti (Rituximab, nome commerciale Mabthera).

EFFICACIA

I farmaci biologici si sono dimostrati efficaci per la terapia di diverse malattie reumatiche, ma i pazienti a cui prescriberli devono essere accuratamente selezionati. Inoltre i costi della loro gestione sono tali da rendere necessaria l' identificazione delle condizioni in cui il loro uso è conveniente. I requisiti di base per la prescrizione dei farmaci biologici prevedono una diagnosi certa, una malattia in cui è presente o prevedibile una evoluzione sfavorevole e la mancata risposta o l' intolleranza ai farmaci di fondo tradizionali (leflunomide, methotrexate, salazopirina, idrossiclorochina, ciclosporina), detti anche DMARDs, ovvero "farmaci antireumatici capaci di modificare il decorso di malattia". Solo in categorie selezionate di pazienti possono essere scelti come farmaci di prima scelta.

Nella artrite reumatoide, tutti e tre gli agenti bloccanti il TNF- α disponibili in Italia in combinazione coi farmaci di fondo risultano piu' efficaci della monoterapia nel migliorare la risposta clinica e nell' arrestare il danno radiologico. La disponibilità di queste molecole ha introdotto valide opzioni terapeutiche anche per la cura della spondilite anchilosante, che non trae grande beneficio dall' uso dei cortisonici e per la quale mancano farmaci di fondo specifici. L' esperienza terapeutica con farmaci anti-TNF nella spondilite anchilosante ha determinato una riduzione rapida della attività di malattia, migliorando molto le funzioni motorie e la mobilità della colonna e riducendo il consumo di farmaci antiinfiammatori non steroidei (FANS). Il miglioramento ottenuto è mantenuto nel tempo ed è maggiore nei pazienti trattati piu' precocemente. L' efficacia dei farmaci biologici è dimostrata anche nella artrite psoriasica, dove si documenta una riduzione della attività di malattia e il miglioramento della psoriasi cutanea. La capacità di indurre una risposta clinica positiva duratura è conservata nelle forme di artrite severa che non rispondono ai farmaci convenzionali.

L' uso dei farmaci biologici nel trattamento di malattie infiammatorie croniche diverse da quelle per cui esiste una indicazione autorizzata è in aumento. E' possibile che in futuro questi agenti diventino una valida opzione terapeutica anche per altri disturbi, come la malattia di Still dell'adulto, le spondiloartropatie indifferenziate, la malattia di Behçet e altre forme di vasculite.

SICUREZZA

Fino ad ora sono stati curati con farmaci biologici migliaia di pazienti ed è dimostrata la loro sicurezza di impiego nel breve-medio periodo. Le infezioni, sostenute dalla depressione della risposta immunitaria, cui è anche legata l'efficacia terapeutica, sono l'effetto collaterale più frequente. Nella maggior parte dei casi sono infezioni non gravi, risolvibili con adeguata terapia farmacologica, ma è dimostrato anche un rischio aumentato di infezioni severe. La più temibile di queste è la riattivazione della tubercolosi in pazienti con infezione latente e misconosciuta prima della terapia con biologici. La ricerca di questa mediante radiografia del torace e intradermo-reazione di Mantoux prima dell'inizio della cura e l'eventuale profilassi con farmaci anti-tubercolari ha permesso di minimizzare il rischio di riaccensioni dell'infezione.

Un altro possibile effetto collaterale è rappresentato dalle reazioni di intolleranza durante la somministrazione dei farmaci. Arrossamento, prurito e gonfiore nella sede di iniezione sottocute e crisi vasomotorie durante l'infusione endovenosa rappresentano un motivo di sospensione della terapia in un limitato numero di casi.

In alcuni soggetti che assumono farmaci biologici è stata osservata la comparsa nel siero di auto-anticorpi (soprattutto ANA e anti-DNA) in bassa concentrazione, che solo in una minoranza dei casi si associa a manifestazioni tipiche di una malattia autoimmune. In corso di terapia con farmaci anti-TNF sono stati anche osservati molto raramente sviluppo e riattivazione di malattie neurologiche, casi di peggioramento di scompenso cardiaco congestizio e altre malattie del sangue.

Analizzando i pochi casi di donne gravide che hanno ricevuto inibitori del TNF, non è stato osservato un rischio aumentato di effetti avversi per la madre e il feto. Tuttavia, considerando l'esperienza limitata, questi farmaci non vengono oggi usati in gravidanza.

Nella pratica clinica il profilo di sicurezza e la tollerabilità individuale dei farmaci biologici rappresentano un valido criterio di scelta, dal momento che la mancanza di studi di confronto diretto non permette di evidenziare differenze di efficacia nelle diverse patologie.

Dott. Marco Bruschi

Università degli Studi di Ferrara
Cattedra e U. O. C. di Reumatologia
Direttore: Prof. Francesco Trotta