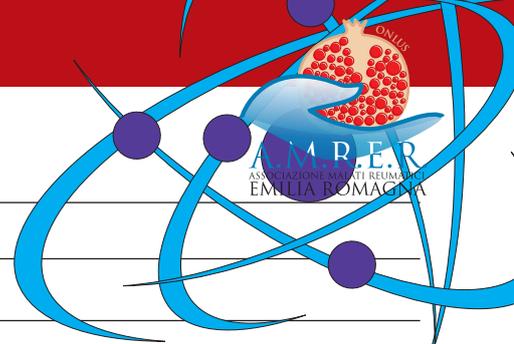


Conosciamoli meglio

I FARMACI BIOLOGICI

Carlo Salvarani - Direttore U.O.C. di Reumatologia - Arcispedale Santa Maria Nuova di Reggio Emilia
Simona Bosi - Reumatologo Dirigente Medico Medicina Interna Santa Maria Delle Croci di Ravenna



Che cosa sono i farmaci biologici?

I farmaci biologici sono farmaci in grado di interferire con le citochine, cioè con alcune sostanze prodotte dal sistema immunitario.

Nell'artrite reumatoide, così come in altre patologie infiammatorie croniche (psoriasi, artropatia psoriasica, spondilite anchilosante, artrite cronica giovanile, morbo di Crohn, rettocolite ulcerosa), esiste uno squilibrio tra le citochine ad attività anti-infiammatoria e quelle ad azione infiammatoria, a favore di queste ultime. I farmaci biologici agiscono bloccando l'attività delle citochine ad azione infiammatoria.

Questi farmaci sono prodotti con tecniche di ingegneria genetica: i geni umani, responsabili della produzione di queste proteine, vengono inseriti in colture cellulari non umane per produrre grosse quantità di questi farmaci.

Utilizzo dei farmaci biologici

In genere, i pazienti con artrite reumatoide vengono trattati inizialmente con uno o più dei cosiddetti "farmaci di fondo" (DMARD), quali ad esempio il methotrexate, la sulfasalazina, la leflunomide e l'idrossiclorochina. Questi farmaci sono in grado di ridurre il dolore e la tumefazione articolare e di rallentare o bloccare il danno alle articolazioni indotto dall'artrite. I farmaci biologici sono stati approvati per il trattamento dell'artrite reumatoide moderata o grave che non risponde ad uno o più dei farmaci di fondo. I farmaci biologici normalmente vengono introdotti in un secondo tempo nei pazienti che non rispondono alla terapia tradizionale, sia per gli elevati costi dei biologici, sia perché gli effetti collaterali di tali farmaci a lungo tempo non sono ancora ben noti. I farmaci biologici possono essere utilizzati in combinazione con i FANS (antinfiammatori non steroidei) e con i preparati cortisonici; possono anche essere associati ai farmaci di fondo per potenziarne l'effetto.

Alcuni farmaci biologici sono stati inoltre approvati per la terapia di altre malattie croniche: artropatia psoriasica, psoriasi, spondilite anchilosante, artrite cronica giovanile, morbo di Crohn e rettocolite ulcerosa.

Meccanismo d'azione dei farmaci biologici

I farmaci biologici attualmente in commercio agiscono come inibitori delle citochine infiammatorie TNF- α e IL-1. Queste citochine sono sostanze prodotte da alcune cellule dell'organismo che causano infiammazione e danno alle articolazioni ed anche in altre sedi dell'organismo stesso. Il TNF- α e l'IL-1 sono prodotte in grosse quantità nei pazienti con artrite reumatoide o con altre patologie infiammatorie croniche. I farmaci biologici sono stati messi a punto per bloccare l'attività del TNF- α o dell'IL-1. I pazienti che sono trattati con que-

sti farmaci avvertono generalmente un rapido miglioramento dei sintomi legati alla malattia (ad esempio nell'artrite si riducono il dolore e la tumefazione).

Quali sono i farmaci biologici attualmente in uso?

L'Infliximab (Remicade®) è un anticorpo anti-TNF- α (ossia una sostanza che è in grado di bloccare l'attività del TNF- α) che viene somministrato per via endovenosa in strutture ospedaliere specializzate. Viene usato nel trattamento dell'artrite reumatoide, della spondilite anchilosante e dell'artropatia psoriasica. Gli altri farmaci biologici attualmente in commercio vengono invece somministrati attraverso iniezioni sottocutanee.

L'Etanercept (Enbrel®) è un recettore del TNF- α , che viene somministrato due volte alla settimana.

L'Adalimumab (Humira®) è un anticorpo anti-TNF- α , che viene generalmente somministrato ogni due settimane.

L'Anakinra (Kineret®) è un antagonista del recettore dell'IL-1 che viene somministrato una volta al giorno.

A questi farmaci si sono recentemente aggiunti anche altre molecole che, con meccanismi diversi, modulano la risposta del sistema immunitario spegnendo l'infiammazione. Tra questi farmaci ricordiamo il **Mabthera** (Rituximab®), un anticorpo anti-CD20 che viene somministrato per via infusione effettuando un ciclo costituito da due infusioni a distanza di 15 giorni l'una dall'altra da ripetere ogni 6 mesi e l'**Abatacept** (Orencia®), un modulatore selettivo della costimolazione dei linfociti T, che viene somministrato per via endovenosa mensilmente. Entrambi hanno avuto l'approvazione per l'artrite reumatoide non responsiva ad un precedente ciclo di terapia con gli anti-TNF.

Sono al momento in corso di approvazione per l'artrite reumatoide altri farmaci come il **Certolizumab**, un anticorpo monoclonale anti-TNF pegilato da somministrarsi sottocute, il **Golimumab**, un nuovo anticorpo monoclonale umanizzato di ultima generazione diretto contro il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), da somministrarsi anch'esso per via sottocutanea, ed il **Tocilizumab**, un inibitore della IL-6, una importante citochina pro-infiammatoria. Una volta messi in commercio in Italia, Certolizumab e Tocilizumab avranno l'indicazione per l'artrite reumatoide mentre per Golimumab è verosimile che venga data l'approvazione all'uso sia nell'artrite reumatoide sia nell'artrite psoriasica e nella spondilite anchilosante.

I più comuni effetti collaterali dei farmaci bio-

logici sono le reazioni nel sito d'iniezione: rossore, bruciore e prurito nella sede di iniezione. I farmaci somministrati per via infusione, come l'Infliximab, possono inoltre determinare reazioni allergiche durante l'infusione (flebo): prurito, comparsa di macchie e bolle sulla pelle, alterazioni della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca e affanno. Queste reazioni possono essere prevenute o curate con l'uso di altri farmaci. I più importanti effetti collaterali riguardano l'aumentato rischio di infezioni di ogni tipo: in particolare, i farmaci che bloccano l'attività del TNF- α possono determinare la riattivazione di una tubercolosi latente. Per questa ragione, prima di somministrare un farmaco anti-TNF- α tutti i pazienti devono essere sottoposti a dei test in grado di evidenziare il contatto con il bacillo tubercolare (in particolare: radiografia del torace e reazione di Mantoux, che si effettua iniettando un derivato del bacillo della tubercolosi sotto la pelle). In caso di infezione attiva, febbre o somministrazione di antibiotici questi farmaci devono essere interrotti, temporaneamente o in modo definitivo a seconda dei casi. Con l'uso di anti-TNF- α si possono verificare, anche se solo molto raramente e con dubbio rapporto causa effetto, complicanze neurologiche, come malattie demielinizzanti, motivo per cui questi farmaci sono controindicati nei pazienti con malattie demielinizzanti quali ad esempio la sclerosi multipla. Poiché i farmaci biologici inibiscono parzialmente la attività del sistema immunitario, che è importante nel combattere lo sviluppo di tumori, è teoricamente possibile che l'uso di tali farmaci, in particolare per periodi prolungati e ad alte dosi, possa causare un aumento della frequenza di tumori. Dai dati finora disponibili sembra tuttavia che tale effetto collaterale sia molto raro (osservato in meno di 1 paziente su 150 trattati). I dati ottenuti dai registri dei biologici presenti in diversi paesi hanno però dimostrato l'assenza di un incremento di tumori nei pazienti con artrite reumatoide trattati con tali farmaci.

Gli anti-TNF- α sono inoltre controindicati nei pazienti con insufficienza cardiaca grave perché possono aggravare tale malattia; tuttavia, essi non sembrano causare una insufficienza cardiaca in soggetti sani. È importante inoltre evitare l'uso di questi farmaci in gravidanza e allattamento. Infine, è consigliabile controllare nel tempo la funzionalità epatica e l'emocromo (conta delle cellule del sangue) analogamente a quanto si fa con altri farmaci.

I pazienti che notino la comparsa di disturbi clinici nuovi durante il trattamento con farmaci biologici dovrebbero riferire tali disturbi al proprio Medico Curante e al Reumatologo di fiducia, in modo da valutare se i disturbi possano essere dovuti al trattamento in atto. ■