



[www.pediatric-rheumatology.printo.it](http://www.pediatric-rheumatology.printo.it)

## LE TERAPIE FARMACOLOGICHE E I LORO EFFETTI COLLATERALI

### **FANS (farmaci antinfiammatori non steroidei)**

Sono medicine sintomatiche antinfiammatorie, antifebbrili (antipiretiche), e analgesiche. Sintomatiche significa che non influiscono sulla malattia, ma servono a controllare i sintomi causati dall'inflammazione.

Agiscono bloccando un enzima (ciclossigenasi) che è importante per la formazione delle sostanze che causano l'inflammazione.

D'altra parte queste sostanze (chiamate prostaglandine) hanno anche un ruolo fisiologico nel corpo che include la protezione dello stomaco, regolazione del flusso di sangue ai reni, ecc. Queste conseguenze fisiologiche spiegano gli effetti collaterali più comuni dei FANS.

Gli effetti collaterali includono:

alterazioni intestinali, che sono l'effetto collaterale più comune, causando abrasioni alle pareti dello stomaco. I sintomi variano da moderato fastidio dopo aver preso la medicina, a forti dolori allo stomaco con perdita di sangue, che si manifesta come feci molli e nere. La tossicità gastrica dei FANS nei bambini non è ampiamente documentata, ma comunemente è inferiore che negli adulti; in ogni caso i FANS devono essere assunti durante i pasti.

Tali farmaci possono causare un aumento degli enzimi del fegato che non è rilevante, tranne il caso dell'aspirina.

A livello renale le complicazioni sono rare e succedono solo a bambini che hanno già avuto disfunzioni cardiache, del fegato o dei reni.

I FANS possono influire sulla coagulazione del sangue, ma non è clinicamente importante a parte per i bambini che hanno già avuto anomalie di questo tipo. L'aspirina è il farmaco che causa più problemi (riduce la capacità di coagulazione del sangue) e per questo motivo è sfruttata per il trattamento di malattie con alto rischio di trombosi (formazioni patologiche di coaguli nei vasi sanguigni); in questi casi, a basse dosi, è il farmaco di scelta.

Vi sono parecchi tipi di FANS in commercio. Il naprossene e l'ibuprofene sono ampiamente usati. L'aspirina, al contrario, anche se a basso costo ed efficace, è molto meno usata a causa dei suoi effetti collaterali. La combinazione di diversi FANS non è indicata.

Vi sono varie reazioni ai tipi diversi di FANS, perché uno può funzionare dove un altro ha fallito.

Recentemente è stato introdotto in commercio un nuovo tipo di FANS: gli inibitori COX-2. Questi farmaci procurano pochissimi problemi gastrointestinali, mantenendo lo stesso effetto terapeutico.

Gli inibitori COX-2 (celecoxib, rofecoxib) sono molto più costosi d'altri FANS e il dibattito sulla loro sicurezza ed efficacia comparati ai FANS tradizionali non è ancora concluso.

La sperimentazione di questi farmaci nei bambini è ancora limitata.

### **Ciclosporina A**

La ciclosporina A è un immunosoppressore, originariamente usato per prevenire il rigetto nei pazienti sottoposti a trapianti. Come possibile effetto collaterale, la ciclosporina riduce il numero di globuli bianchi che hanno un ruolo fondamentale nel sistema immunitario.

La ciclosporina può essere somministrata in forma liquida o come compressa.

Gli effetti collaterali sono abbastanza frequenti, specialmente con dosi elevate, e possono limitare l'uso del farmaco. Includono danno ai reni e fegato, pressione alta, ingrossamento delle gengive, irsutismo, nausea e vomito.

Per questi motivi, la terapia con la ciclosporina richiede regolari controlli e analisi cliniche per monitorare gli effetti collaterali.

### **Immunoglobuline endovenose**

Immunoglobulina è sinonimo di anticorpo. Le immunoglobuline endovenose (Ig) sono preparate da un insieme di plasma di diversi donatori sani. Il plasma è il componente liquido del sangue umano.

Le immunoglobuline sono la terapia per i bambini a cui mancano gli anticorpi a causa di un difetto nel loro sistema immunitario. Anche se il loro meccanismo non è stato tuttora completamente chiarito e può cambiare in situazioni diverse, le immunoglobuline si sono dimostrate efficaci per alcune malattie reumatiche e del sistema immunitario.

Sono somministrate come infusione endovenosa e sono generalmente una terapia priva di rischi.

Gli effetti collaterali sono rari e includono reazioni anafilattiche (allergiche), dolori muscolari, febbre e mal di testa durante l'infusione, cefalee e vomito (causato da un'irritazione meningea asettica, non-infettiva) circa 24 ore dopo l'infusione, che si risolvono spontaneamente.

Le immunoglobuline sono prive del rischio di contrarre HIV, epatiti e la maggior parte dei virus conosciuti.

### **Corticosteroidi**

I corticosteroidi sono un grande gruppo di sostanze chimiche (ormoni) generate dal corpo umano.

I corticosteroidi possono essere prodotte sinteticamente e usate come terapie per varie condizioni.

Gli steroidi prescritti ai bambini non hanno niente in comune con quelli usati dagli atleti per aumentare il loro rendimento sportivo.

Il nome esteso degli steroidi usati per le malattie infiammatorie è "glucocorticosteroidi" o brevemente corticosteroidi (CS). I corticosteroidi sono farmaci efficaci con azione rapida che sopprimono l'infiammazione modulando le reazioni del sistema immunitario in modo abbastanza complesso. Spesso sono usati per raggiungere un rapido miglioramento clinico delle condizioni del paziente, prima di passare all'utilizzo di altri farmaci che possono usati in combinazione con i corticosteroidi, per diminuirne il dosaggio e quindi i possibili effetti collaterali.

Oltre ai loro effetti immunosoppressivi e antinfiammatori, i corticosteroidi sono coinvolti in molti altri processi del corpo, ad esempio la funzione cardiovascolare e la reazione allo

stress, il metabolismo dell'acqua, zucchero e dei grassi, la regolazione della pressione e altro.

Insieme al loro effetto terapeutico ci sono anche molti effetti collaterali associati in gran parte con l'assunzione dei corticosteroidi per un lungo periodo, ed è importante che il bambino sia assistito da un medico che abbia esperienza della malattia e dei possibili effetti collaterali di questi farmaci.

#### Dosaggi e somministrazioni

I corticosteroidi possono essere usati in modo sistemico (per bocca o per vena) o somministrati localmente (con un'iniezione nell'articolazione o localmente sulla pelle).

Il dosaggio e il metodo di somministrazione sono scelti secondo la malattia da curare e la gravità del paziente. Dosi elevati, in particolare le somministrazioni per via endovenosa, agiscono rapidamente e in maniera efficace; possono essere amministrati anche per bocca tramite compresse. Il prednisone e il prednisolone sono quelle più usate.

Non ci sono regole universali per il metodo di somministrazione e il dosaggio.

I corticosteroidi dati una volta al giorno (in genere la mattina) o ogni due giorni (giorni alterni) possono causare meno effetti collaterali ma sono anche meno efficaci di uno stesso dosaggio suddiviso in due dosi nella giornata, che a volte è necessario per controllare la malattia.

In casi gravi, il dottore può decidere di somministrare un'alta dose di metilprednisolone, che è data come infusione endovena, di solito una volta al giorno per diversi giorni successivi.

A volte piccole dosi giornaliere del farmaco sono somistrate per vena, quando l'assunzione orale è problematica.

Le iniezioni di corticosteroidi a lunga durata d'azione nelle articolazioni infiammate (infiltrazioni intrarticolari) sono la terapia di scelta per l'artrite. Il preparato di corticosteroidi (in genere triamcinolone acetone o exacetone) lega il farmaco in piccoli cristalli, che una volta iniettati nell'arto si diffondono nella superficie interna dell'articolazione e rilasciano i corticosteroidi che agiscono per un periodo prolungato, ottenendo spesso effetti antinfiammatori duraturi.

Comunque il periodo d'efficacia varia molto da paziente a paziente, in alcuni casi settimane ma per la maggior parte, mesi. Una o più articolazioni possono essere trattate in una singola seduta usando combinazioni d'analgesci locali (anestetici per la pelle in crema o spray), anestesia parziale, sedativi (midazolam, entonox) o anestesia totale, secondo del numero di articolazioni da trattare e l'età del paziente.

#### **Effetti collaterali**

Ci sono due tipi d'effetti collaterali con i corticosteroidi: quelli causati dall'uso prolungato di alte dosi e quelli causati dall'interruzione della terapia. Se i corticosteroidi sono stati presi per più di un mese, non possono essere interrotti improvvisamente perché ciò può causare gravi problemi. Le difficoltà insorgono per l'insufficiente produzione di steroidi da parte dell'organismo, che è stato soppresso con la somministrazione della preparazione sintetica.

L'efficacia, come anche il tipo e grado d'effetti collaterale dei corticosteroidi, sono difficili da prevedere. Gli effetti collaterali in genere sono correlati alla dose e alla frequenza di somministrazione; per esempio la stessa quantità del farmaco avrebbe più

effetti collaterali se somministrata in diverse dosi giornaliere invece che in una singola dose mattutina.

Gli effetti più notabili sono un marcato aumento dell'appetito, difficile da controllare, che determina un aumento del peso e comparsa di smagliature cutanee. Per controllare il peso è necessario mantenere una dieta a basso contenuto di zuccheri e grassi e con molta fibra. La comparsa di acne sul volto si può controllare con trattamenti locali. Sono comuni insonnia e rapide variazioni di umore con sensazioni di nervosismo e tremori.

Un prolungato trattamento con corticosteroidi comporta l'inibizione della crescita.

Le difese dell'organismo contro le infezioni sono anch'esse alterate, risultando in frequenti e gravi infezioni, a secondo dell'attività immunosoppressiva. La varicella, in particolare, può avere un decorso grave, perciò è molto importante che il medico sia subito informato se il bambino mostra i primi sintomi o se è stato in contatto con qualcuno con la varicella. Secondo il caso, vengono somministrati anticorpi contro la varicella e o un farmaco antivirale.

Un'accurato monitoraggio, durante il periodo di assunzione del farmaco, permette di rilevare gli effetti collaterali prima che quest'ultimi si manifestino, provocando danno. Fra questi, la perdita di minerali nelle ossa, che può causare un indebolimento e quindi una predisposizione alle fratture (osteoporosi).

L'osteoporosi si può individuare e controllare con una speciale tecnica chiamata densiometria (mineralometria). Si crede che un adeguato supplemento di calcio (circa 1000mg. giornalieri) e di vitamina D può servire a rallentare l'avanzamento dell'osteoporosi.

Effetti collaterali agli occhi includono cataratta e l'aumento della pressione intraoculare (glaucoma).

Se si sviluppa un aumento della pressione (ipertensione) è necessaria una dieta povera di sale.

I livelli degli zuccheri nel sangue possono alzarsi causando un tipo di diabete indotto da corticosteroidi, perciò è necessaria una dieta senza zuccheri e povera di grassi.

### **Azatioprina**

È un farmaco che diminuisce le difese del sistema immunitario. Funziona interferendo con la produzione del DNA, un processo essenziale per la divisione delle cellule.

L'azione inibitrice sul sistema immunitario è, di fatto, dovuta agli effetti del farmaco sulla crescita di un tipo di globuli bianchi (linfociti).

E' somministrata per bocca. Anche se è meglio tollerata rispetto alla ciclofosfamide, può avere effetti collaterali che richiedono accurati controlli.

La tossicità del tratto gastrointestinale è rara (ulcere alla bocca, nausea, vomito, diarrea e dolori epigastrici). Tossicità del fegato è possibile, ma rara.

Può esserci una probabile riduzione dei globuli bianchi (leucopenia) legata al dosaggio; meno comune è la riduzione di piastrine o globuli rossi.

L'uso a lungo termine dell'azatioprina è teoricamente associato ad un incrementato rischio di sviluppo cancerogeno, ma per ora l'evidenza non è conclusiva.

Come con altri immunosoppressori c'è un aumento del rischio d'infezioni; in particolare quella dell'herpes zoster (fuoco di San Antonio), che è stata frequentemente associata all'uso del farmaco.

### **Ciclofosfamide**

La ciclofosfamide è un farmaco immunosoppressore che riduce l'infiammazione e deprime il sistema immunitario.

Funziona interferendo con la moltiplicazione delle cellule, modificando la sintesi del DNA ed è perciò particolarmente attivo su quelle cellule, come le cellule del sangue, capelli e le cellule dell'intestino, che si riproducono più frequentemente.

I linfociti (un tipo di globuli bianchi), sono le cellule del sangue più colpite dalla ciclofosfamide e questa riduzione del numero e funzione può spiegare la riduzione delle difese del sistema immunitario.

La ciclofosfamide è un farmaco che è stato introdotto per la terapia di certi tipi di cancro. Nelle malattie reumatologiche può essere somministrata una volta al mese per via endovenosa ed ha meno effetti collaterali rispetto alla somministrazione ad alte dosi usate nei pazienti con tumore.

La ciclofosfamide è somministrata per bocca o per vena; in questo caso dosi alte sono somministrate a distanza di quattro settimane.

È un farmaco che diminuisce l'immunità dell'organismo e ha molti effetti collaterali perciò sono necessari accurati controlli degli esami ematici (del sangue).

Gli effetti più comuni sono la nausea e il vomito. Un'altra conseguenza, però reversibile, è l'assottigliarsi dei capelli.

Un cambio del dosaggio o l'interruzione del farmaco può essere necessaria se sopravviene un forte calo dei globuli bianchi o delle piastrine.

L'assunzione giornaliera del farmaco anziché la somministrazione mensile per via endovenosa può causare la comparsa di sangue nelle urine; per evitare ciò è necessario bere molta acqua.

L'uso a lungo termine della ciclofosfamide può causare problemi di fertilità e aumento del rischio di neoplasie; questi pericoli sono proporzionali alla dose cumulativa del farmaco assunto negli anni.

La ciclofosfamide abbassa le difese immunitarie e accresce il rischio d'infezioni, specialmente se preso contemporaneamente ad altri agenti immunomodulanti, come i corticosteroidi.

### **Metotressate – MTX**

Il metotressate è un farmaco utilizzato da parecchi anni in diverse malattie pediatriche. Inizialmente era usato per la terapia dei malati di cancro, per la sua capacità di rallentare il tasso di divisione delle cellule (proliferazione).

Tuttavia quest'azione è significativa solo con dosi alte. Nelle malattie reumatiche è usato a basse dosi prese ad intervalli, esercitando il suo compito antinfiammatorio attraverso altri meccanismi. Quando il farmaco è usato in dosi così basse, la maggior parte degli effetti collaterali non sono presenti o sono più facilmente gestibili e controllabili.

Il metotressate può essere somministrato per bocca o per via intramuscolare o sottocutanea. Si da una volta alla settimana, sempre nello stesso giorno. Il modo e il dosaggio sono stabiliti a secondo della necessità di ciascun paziente.

Il metotressate è meglio assimilato se le compresse sono assunte prima dei pasti. Le iniezioni possono essere eseguite per via sottocutanea, come quelle dell'insulina, o per via intramuscolare o endovenosa.

Le iniezioni permettono un miglior assorbimento del farmaco e riducono il mal di stomaco. La terapia con il metotressate è solitamente usata a lungo termine. La maggior parte dei medici raccomandano l'uso del farmaco anche 6-12 mesi dopo aver raggiunto il controllo della malattia (remissione).

La maggior parte dei bambini che prendono il metotressate ha pochi effetti collaterali; in genere nausea e mal di stomaco, sintomi che possono essere alleviati prendendo il farmaco di sera e con una vitamina, l'acido folinico.

In certi casi si possono somministrare alcuni farmaci anti-nausea prima o dopo la dose di metotressate, o sostituire la somministrazione orale con l'iniezione sottocutanea o intramuscolare.

Altri effetti collaterali sono le ulcere in bocca e meno comunemente le eruzioni cutanee.

Tosse e difficoltà nel respirare, sono rari nei bambini. Se c'è un effetto sulle cellule del sangue, è generalmente moderato. Danni durativi al fegato (fibrosi del fegato) sembrano essere molto rari nei bambini, anche perché non esistono altri fattori epatotossici (tossici al fegato) come l'uso dell'alcol.

In generale, la terapia con il metotressate è interrotta se vi è un aumento degli enzimi del fegato ed è ripresa quando essi ritornano a livelli normali. Per questo motivo è necessario fare un controllo mensile degli esami ematici.

Anche se con il metotressate non aumenta il pericolo d'infezioni nei bambini, alcuni potrebbero esserne suscettibili. In particolare la varicella e l'herpes zoster (fuoco di Sant'Antonio) sono da tenere in considerazione. Se il bambino prende la varicella è importante contattare subito il medico perché una cura speciale è probabilmente necessaria. Se non si è sicuri se il bambino ha avuto la varicella, prima di iniziare la terapia con il metotressate, la risposta può essere data da un semplice esame del sangue.

Se il paziente è un'adolescente è assolutamente necessario evitare l'uso d'alcol, che aumenta la tossicità del farmaco per il fegato. Inoltre il metotressate può causare danni al feto e quindi è necessario considerare l'uso di anticoncezionali se il paziente è sessualmente attivo.

### **Idrossiclorochina**

Originariamente usata per il trattamento della malaria, l'idrossiclorochina agisce sull'infiammazione.

È data una volta al giorno come compressa. È generalmente ben tollerata. Può dare intolleranza gastrica (nausea), ma non è grave. La tossicità di questo farmaco interessa gli occhi. L'idrossiclorochina si accumula nella retina e vi rimane molto tempo, anche dopo aver smesso l'assunzione.

Questi cambiamenti sono rari, ma possono causare la cecità anche se il farmaco è interrotto.

Con le dosi basse usate comunemente questo problema avviene di rado. L'osservazione precoce della complicanza oculare previene la perdita della vista se il farmaco è interrotto; periodici controlli oculistici sono perciò necessari, anche se vi è un dibattito sulla necessità della loro frequenza nel caso in cui l'idrossiclorochina è somministrata in dosi basse, come per le malattie reumatiche.

### **Sulfasalazina**

La sulfasalazina è una combinazione di farmaci antibatterici e antinfiammatori. È stata introdotta molti anni fa quando si pensava che l'artrite reumatoide fosse una malattia infettiva. Nonostante si scoprì in seguito che il presupposto era sbagliato, le sulfasalazine si sono mostrate efficaci per alcune forme d'artrite e per un gruppo di malattie caratterizzate dall'infiammazione cronica dell'intestino.

La terapia con la sulfasalazina richiede periodiche analisi del sangue perché può provocare effetti collaterali, tra i quali problemi intestinali (anoressia, nausea, vomito, diarrea) allergie cutanee con eruzioni, tossicità al fegato (transaminasi alte), riduzione delle cellule presenti nel sangue e l'abbassamento della concentrazione delle immunoglobuline sieriche.

Questo farmaco è controindicato per i pazienti con il lupus e l'artrite idiopatica perché causa ricadute della malattia.

### **Colchicina**

La colchicina esiste da secoli. Deriva dai semi essiccati del colchicum, una pianta fiorita della famiglia delle Liliacee. Blocca la funzione e riduce il numero dei globuli bianchi, così bloccando l'infiammazione.

Si somministra per via orale. La maggior parte degli effetti collaterali è di natura gastrointestinale: diarrea, nausea, vomito e a volte crampi addominali, effetti che possono essere alleviati con una dieta priva di lattosio. Una temporanea riduzione del dosaggio, diminuisce i sintomi.

Dopo la scomparsa di questi effetti collaterali, è possibile aumentare gradatamente la dose, fino ai livelli originali. Le analisi del sangue sono necessarie per controllare il possibile calo delle cellule presenti nel sangue.

Pazienti con complicanze ai reni o al fegato possono mostrare segni di debolezza muscolare (miopatia) che cessa dopo aver smesso la terapia.

Un altro raro effetto collaterale è un'alterazione ai nervi periferici (neuropatia) e in questo caso la ripresa è più lenta.

Occasionalmente si presentano arrossamenti cutanei e alopecia (perdita dei capelli).

C'è rischio d'intossicazione se si ingerisce una dose alta del farmaco. La guarigione è graduale ma richiede l'intervento medico perché l'intossicazione può essere letale. Mai lasciare il farmaco a portata di mano dei bambini.

La terapia della febbre mediterranea familiare con la colchicina può essere continuata durante la gravidanza. Se esistono altri fattori rischio, è consigliabile un amniocentesi al 3/4 mese, un test che analizza un piccolo campione di liquido amniotico (fluido che circonda il bambino) per anomalie ai cromosomi.

### **Agenti anti-TNF**

Il tumor necrosis factor TNF è una molecola di fondamentale importanza per il processo infiammatorio.

Con l'aiuto della biotecnologia si sono creati vari farmaci che inibiscono selettivamente i TNF.

Ci sono quelli che hanno un anticorpo contro il TNF (infliximab, adalimumab) e quelli che bloccano i recettori TNF (etanercept).

L'etanercept è sotto forma d'iniezione sottocutanea; i genitori e i pazienti possono imparare a somministrare la dose da soli (come nel caso dei diabetici). Possono esserci

reazioni topiche (rossore, prurito, gonfiore) nella zona dove è stata fatta l'iniezione, ma sono lievi e durano poco.

L'infliximab è somministrato endovena in ospedale. Possono esserci reazioni allergiche; da moderate (mancanza di respiro, irritazioni della pelle, prurito) che si risolvono in poco tempo, a quelle più serie con ipotensione (calo della pressione) e rischio di shock. Le reazioni si manifestano più spesso in seguito alla prima infusione e sono dovute all'immunizzazione contro una parte di molecola contenuta nel farmaco che ha origine nel topo. Se c'è una reazione, il farmaco è sospeso.

L'adalimumab è simile all'infliximab, ma senza la molecola d'origine animale. È somministrato come un'iniezione sottocutanea.

Tutti questi farmaci hanno un potente effetto antinfiammatorio che persiste per la durata della terapia. I principali effetti collaterali sono una maggiore suscettibilità alle infezioni, in particolare la tubercolosi.

Se vi sono segni di gravi infezioni, bisogna interrompere il farmaco. In alcuni casi la terapia con questi farmaci è stata associata allo sviluppo d'altre malattie del sistema immunitario, oltre all'artrite. Per il momento non c'è alcun'evidenza che questi farmaci predispongono ad un aumento del rischio di tumori.

Dati sulla sicurezza a lungo termine non esistono ancora, perché questi farmaci sono molto recenti.

Queste terapie sono spesso chiamate "agenti biologici" perché sono prodotte con biotecnologie (come l'ingegneria genetica).

Vi sono anche altri agenti, fra i tanti gli anticorpi IL1ra e IL6 che sono usati per le malattie reumatiche dell'adulto ma nel bambino sono ancora in fase di sperimentazione.

Tutti gli agenti biologici sono molto costosi.