

## Bloccanti del TNF- $\alpha$ e anticorpi contro i bloccanti del TNF- $\alpha$ Nuove possibilità di controllo della terapia e scoperta delle cause in caso di fallimento terapeutico

### ■ Autore

Dr med. Matthias Kaelin  
Sost. Direttore medico, responsabile Medical Services

### ■ Introduzione

Da alcuni anni, per le malattie infiammatorie croniche nell'ambito della reumatologia, dermatologia e gastroenterologia, è in uso una nuova classe di principi attivi. Si tratta d'anticorpi monoclonali, chiamati anche "medicamenti biologici", che agiscono contro diversi mediatori dell'infiammazione, come ad es. il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- $\alpha$ ). Queste sostanze vengono utilizzate come alternativa terapeutica, molto efficace, a fianco degli antinfiammatori ad azione lenta e dei tradizionali immunosoppressori.

Gli anti-TNF- $\alpha$  oggi più utilizzati sono infliximab (Remicade®), adalimumab (Humira®), etanercept (Enbrel®) e certolizumab pegol (Cimzia®). A seconda dell'indicazione terapeutica si utilizzano anche sostanze con altri meccanismi d'azione, quali rituximab (MabThera®) o tocilizumab (Actemra®).

Malgrado che questi principi attivi siano generalmente molto efficaci, è stato presto osservato che anche nella terapia con medicinali biologici come i bloccanti del TNF- $\alpha$  si riscontrano "fallimenti terapeutici". Come per tutte le altre terapie medicamentose, le cause del fallimento possono essere la scarsa compliance o differenze metaboliche fra i pazienti. Ma è stato anche scoperto che i biologici, in quanto proteine, sono più immunogenici di altre molecole farmaceutiche. Può così svilupparsi una reazione di difesa umorale contro questi farmaci che, nel corso della terapia, arriva a provocare un blocco del medicamento e quindi del suo effetto. Diversamente da quanto accade con i fallimenti terapeutici primari, nei quali in genere l'effetto non risulta soddisfacente fin dall'inizio, in questi casi, tipicamente, dopo un successo iniziale si nota un indebolimento crescente dell'efficacia.

### ■ Diagnostica nei pazienti in terapia con bloccanti del TNF- $\alpha$ con perdita di efficacia secondaria

Pertanto, anche tenendo conto dei costi elevati della terapia, è bene chiarire la causa di un'eventuale scarsa efficacia, che può essere una concentrazione troppo bassa del medicamento o una "neutralizzazione" immunologica del principio attivo. È possibile così evitare di protrarre nel tempo una terapia costosa e poco utile ed eventualmente procedere anzitempo a una rivalutazione della terapia o a una sua sostituzione.

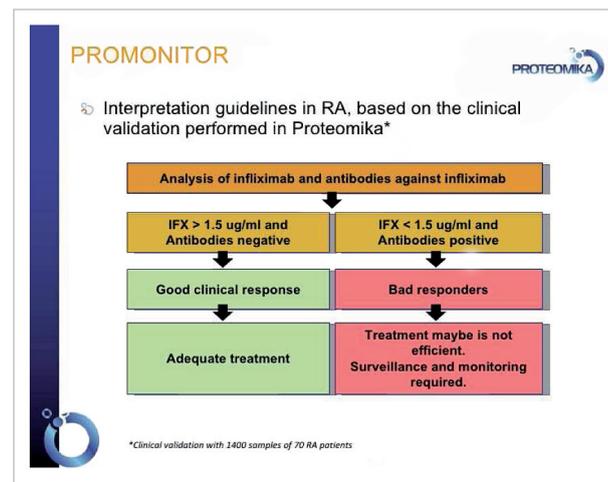
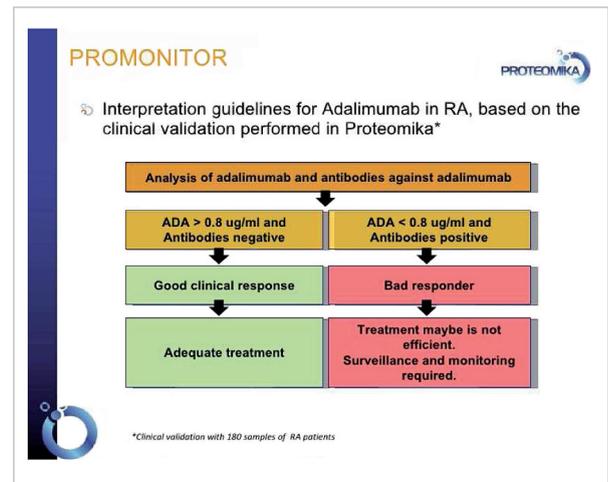
Unilabs ha per questo introdotto un test combinato che consente di determinare sia la concentrazione del medicamento (concentrazione minima) che la presenza di anticorpi specifici contro il medicamento stesso. Il test "Promonitor" dell'azienda Progenika è basato sulla tecnologia ELISA e permette di distinguere in modo rapido e affidabile le diverse cause e situazioni cliniche.

Il test è attualmente disponibile di routine per infliximab e adalimumab.

### ■ Interpretazione

In parole semplici, lo scarso effetto può essere dovuto a un livello troppo basso o a un blocco del medicamento. Nel caso di determinati preparati viene preso in considerazione un adeguamento della dose. Un livello terapeutico senza anticorpi indica che la situazione è adeguata.

Come esempio, riportiamo i criteri di interpretazione dei due medicinali infliximab e adalimumab nell'artrite reumatoide.



Sorgente: Proteomika

I livelli terapeutici per la gastroenterologia e la dermatologia sono attualmente in corso di definizione in studi clinici.



■ **Materiale**

Siero, 2 ml / prelievo di sangue poco prima della somministrazione della dose successiva del medicamento

■ **Tariffe**

Dosaggio del medicamento CHF 99.00  
per infliximab o adalimumab

Dosaggio degli anticorpi CHF 87.00  
per infliximab o adalimumab

■ **Informazioni**

Dr Giuseppe Togni,  
Unilabs Coppet

022 716 20 14  
giuseppe.togni@unilabs.com

■ **Redazione**

Dr med. Matthias Kaelin, Sost. Direttore medico,  
responsabile Medical Services

**IBDnet** **SWISSIBD**  
cohort study

**Intervista al Prof. Dr. med. Dr. phil. Gerhard Rogler**  
membro del Consiglio direttivo dell'IBDnet e Direttore della Swiss IBD cohort  
Clinica di Gastroenterologia ed Epatologia  
Ospedale Universitario di Zurigo  
Zürcher Zentrum für Integrative Humanphysiologie (ZIHP) Università di Zurigo

**Prof. Rogler, perché è importante per lei che questo test sia disponibile?**  
Il test è importante per condurci sulla scena internazionale, dal punto di vista medico, nell'ambito del trattamento dei pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali o altre malattie infiammatorie croniche reumatologiche o dermatologiche, e per tradurre in pratica le conoscenze mediche più recenti. Quando si curano i pazienti con i cosiddetti inibitori del TNF, nel giro di un anno, in circa un quarto dei pazienti si ha una perdita di efficacia della terapia. Se il sistema immunitario ha sviluppato anticorpi contro questi medicinali biologici, non ha senso proseguirne l'uso: occorre interrompere questo trattamento decisamente costoso e/o cambiare l'anticorpo usato. Se però il sistema immunitario non mostra alcuna reazione, mentre il livello dei biologici nel sangue è basso, è opportuno fare il contrario: occorre aumentare la dose. **Senza il dosaggio del medicamento nel sangue e la determinazione degli anticorpi ci si muove a tentoni nel buio e non si può far altro che tirare a indovinare se serve aumentare la dose o cambiare preparato.** Di solito, si comincia aumentando la dose, ma in questo modo per alcuni pazienti si ritarda inutilmente il necessario cambio di terapia, si rischiano effetti collaterali e, inoltre, si generano costi dovuti a un aumento della dose forse non indicato. Anche la sostituzione di medicamento, però, va presa in considerazione solo se si è certi che possa portare a un miglioramento, altrimenti, alla fine, si resta con sempre meno possibilità terapeutiche.

**Quali sono le indicazioni principali per questo tipo di analisi?**  
La determinazione dei livelli ematici dei biologici (anticorpi anti-TNF) e l'individuazione di reazioni immunologiche contro di essi sono opportune se si presume o si accerta una perdita dell'efficacia, così come nel caso di un'efficacia non sufficiente. Un'altra indicazione per questo test è quando si sta valutando di interrompere la terapia.

**Che cosa vi ripromettete in concreto con questo test, rispetto alla gestione della terapia dei pazienti trattati con i biologici?**  
Grazie a esso potremo migliorare nettamente la gestione dei pazienti in terapia con i biologici, in quanto applicheremo una strategia che in altre nazioni, come in Olanda, in Belgio e negli Stati Uniti, è già molto diffusa o addirittura la norma. Le decisioni terapeutiche, in questo modo, non saranno più prese «di pancia», ma potranno essere basate sui risultati dei test, con una riflessione razionale per ottenere il meglio per il paziente. Questo, per i motivi già esposti, è ragionevole non solo dal punto di vista medico, ma anche economico.

Intervista al  
Prof. Dr. med. Dr. phil.  
Gerhard Rogler