



[www.printo.it/pediatric-rheumatology/CH\\_IT/intro](http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/CH_IT/intro)

## Le Terapie Farmacologiche

Versione 2016

### Introduzione

Questa sezione contiene informazioni sulle terapie farmacologiche comunemente usate per trattare malattie reumatologiche pediatriche. Ogni paragrafo è diviso in 4 parti principali.

### Descrizione

Questa sezione offre un'introduzione generale sul farmaco con il suo meccanismo di azione e gli effetti collaterali noti.

### Dosaggio/modalità di somministrazione

Questa sezione indica il dosaggio del farmaco, di solito in mg/kg al giorno o mg/superficie corporea (metri quadrati), così come informazioni sulla modalità di somministrazione (es. pillole, iniezioni, infusioni).

### Effetti collaterali

Questa sezione offre informazioni sugli effetti collaterali più noti.

### Principali indicazioni delle malattie reumatologiche pediatriche

Questa sezione finale fornisce l'elenco delle malattie reumatologiche pediatriche per le quali è indicato il farmaco. Indicazione significa che il farmaco è stato specificamente studiato sui bambini e che le autorità normative, come per esempio l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) o la Food and Drug Administration (FDA, Agenzia per gli alimenti e i medicinali) degli Stati Uniti, approvano il suo utilizzo sui bambini. In alcuni casi, il medico potrebbe decidere di prescrivere il farmaco anche se non è disponibile un'autorizzazione specifica.

### Legislazione pediatrica, utilizzo off-label o secondo etichetta e possibilità terapeutiche future

Fino a 15 anni fa, tutti i farmaci usati per trattare l'AIG e molte altre

---

malattie pediatriche non erano stati adeguatamente studiati per i bambini. Questo significa che i medici prescrivevano i farmaci in base all'esperienza personale o in base a studi condotti su pazienti adulti. In effetti, in passato è stato difficile condurre studi clinici in reumatologia pediatrica, principalmente a causa della mancanza di fondi per studi sui bambini e alla mancanza di interesse da parte delle società farmaceutiche per questo piccolo e non remunerativo mercato pediatrico. La situazione è cambiata sensibilmente pochi anni fa grazie all'introduzione del Best Pharmaceuticals for Children Act negli Stati Uniti e della legislazione specifica per lo sviluppo di medicine pediatriche (Regolamento pediatrico) nell'Unione Europea (UE). Queste iniziative hanno in pratica costretto le società farmaceutiche a studiare i farmaci anche nei bambini.

Le iniziative USA e UE, insieme all'esistenza di 2 grandi reti, il Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO, Organizzazione internazionale di trial in reumatologia pediatrica, [www.printo.it](http://www.printo.it)) che riunisce più di 50 paesi in tutto il mondo e il Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (Gruppo di studio collaborativo di reumatologia pediatrica, [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)), con sede nel Nord America, hanno avuto un impatto molto positivo sulla reumatologia pediatrica, in particolare sullo sviluppo di nuovi trattamenti per bambini con AIG. Centinaia di famiglie di bambini con AIG trattati dai centri PRINTO o PRCSG in tutto il mondo hanno partecipato a questi studi clinici, consentendo a tutti i bambini con AIG di ricevere farmaci appositamente studiati per loro. A volte, la partecipazione a questi studi richiede l'uso di placebo (ovvero una compressa o un'infusione senza sostanza attiva) per garantire che il farmaco in fase di valutazione porti più benefici che rischi.

Grazie a queste importanti possibilità, oggi diversi farmaci sono stati specificatamente approvati per l'AIG. Questo significa che le autorità normative, come la Food and Drug Administration (FDA), l'Agenzia europea per i medicinali (EMA) e diverse autorità nazionali hanno esaminato le informazioni scientifiche derivanti dagli studi clinici e hanno consentito alle società farmaceutiche di affermare nelle etichette dei farmaci la loro efficacia e sicurezza per i bambini.

L'elenco di farmaci specificamente approvati per l'AIG include metotrexato, etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab e canakinumab.

Altri farmaci sono attualmente in fase di studio o saranno studiati sui

---

bambini, quindi il vostro medico potrebbe chiedervi di partecipare a tali studi.

Esistono altri farmaci non ufficialmente approvati per l'uso nell'AIG, come alcuni antinfiammatori non steroidei (FANS), azatioprina, ciclosporina, anakinra e infliximab. Questi farmaci sono usati senza un'indicazione approvata (il cosiddetto uso off-label) e il vostro medico potrebbe proporvi il loro utilizzo soprattutto in assenza di altri trattamenti disponibili.

## **Adesione**

L'adesione al trattamento è di grande importanza per il mantenimento di una buona salute sia nel breve, sia nel lungo termine.

L'adesione al trattamento comporta la conformità al trattamento prescritto dal proprio medico; ciò può includere diversi fattori: assunzione regolare del farmaco, controlli di routine presso la clinica, fisioterapia regolare, follow-up di routine con esami di laboratorio, ecc. Questi diversi componenti lavorano insieme creando un programma integrativo che combatte la malattia, rafforza il corpo del bambino e lo mantiene in salute. La frequenza e il dosaggio dei farmaci sono determinati dal bisogno di mantenere precisi livelli del farmaco nel corpo. La non adesione a questo protocollo può comportare livelli bassi e inefficaci dei farmaci e maggiori possibilità di ricomparsa. Per mantenere questa forma, è importante ricevere regolarmente sia iniezioni sia farmaci orali.

Il motivo più comune per il mancato successo del trattamento è la non conformità. L'adesione a tutti i dettagli del programma medico prescritto dal dottore e dall'équipe medica aumenta notevolmente le possibilità di remissione. Attenersi ai vari componenti del trattamento a volte può essere gravoso per i genitori e per i tutori. Ciononostante, sta a loro accertarsi che il bambino riceva le migliori possibilità per un esito positivo. Purtroppo, man mano che il bambino cresce, soprattutto quando entra nell'adolescenza, la mancanza di adesione diventa un problema più grave. Gli adolescenti hanno difficoltà a definire se stessi come "pazienti" e tendono a saltare le parti scomode del loro trattamento. Di conseguenza, le ricomparsa sono molto comuni durante l'adolescenza. La conformità al regime di trattamento medico assicura le migliori possibilità per la remissione e il miglioramento della qualità della vita.

---

## **1. FANS - Farmaci antinfiammatori non steroidei**

### **1.1 Descrizione**

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) sono stati tradizionalmente il principale trattamento delle malattie reumatologiche pediatriche. Il loro ruolo rimane importante e vengono prescritti alla maggior parte dei bambini. Sono farmaci sintomatici, antinfiammatori, antifebbrili (antipiretici) e antidolorifici (analgesici); sintomatici significa che non influiscono chiaramente sul decorso della malattia, possono avere effetti limitati sulla progressione della malattia, come descritto negli adulti con artrite reumatoide, ma possono controllare i sintomi dovuti all'infiammazione.

Agiscono principalmente bloccando un enzima (ciclossigenasi) importante per la formazione di sostanze che possono causare infiammazione, dette prostaglandine. Queste sostanze hanno anche un ruolo fisiologico nel corpo che include la protezione dello stomaco, la regolazione del flusso di sangue nei reni, ecc. Questi effetti fisiologici spiegano la maggior parte degli effetti collaterali dei FANS (vedere di seguito). L'aspirina è stata ampiamente usata in passato perché è economica ed efficace, mentre oggi viene usata di meno a causa dei suoi effetti collaterali. I FANS più usati sono il naprossene, l'ibuprofene e l'indometacina.

Più recentemente, sono state messe a disposizione nuove generazioni di FANS, note come ciclossigenasi (inibitori della COX-2), ma solo pochi sono stati studiati nei bambini (meloxicam e celecoxib). Ciononostante, queste sostanze non sono ancora molto usate nei bambini. Questi farmaci sembrano avere meno effetti collaterali gastrici rispetto agli altri FANS, pur mantenendo lo stesso potere terapeutico. Gli inibitori della COX-2 sono più costosi degli altri FANS e il dibattito sulla loro sicurezza ed efficacia rispetto ai FANS tradizionali non si è ancora concluso. L'esperienza con gli inibitori della COX-2 nei pazienti pediatrici è limitata. Il meloxicam e il celecoxib hanno dimostrato la loro efficacia e sicurezza nei bambini in uno studio clinico controllato. Vi sono differenze nella risposta dei bambini ai diversi FANS, quindi un FANS può essere efficace laddove l'altro non lo è.

### **1.2 Dosaggio/modalità di somministrazione**

---

Per valutare l'efficacia è necessario effettuare uno studio di 4-6 settimane su un singolo FANS. Tuttavia, poiché i FANS sono farmaci che non modificano la malattia (ovvero non sono in grado di modificarne il decorso), sono utilizzati soprattutto per trattare il dolore, la rigidità e la febbre associati all'artrite sistemica. Possono essere somministrati sotto forma di pillole o in forma liquida.

Solo pochi FANS sono approvati per l'uso nei bambini: i più comuni sono il naprossene, l'ibuprofene, l'indometacina, il meloxicam e il celecoxib.

### **Naprossene**

Il naprossene è somministrato a 10-20 mg al giorno in 2 dosi.

### **Ibuprofene**

L'ibuprofene è somministrato nei bambini dai 6 mesi ai 12 anni con un dosaggio tipico di 30-40 mg/kg/giorno in 3-4 dosi separate. I bambini normalmente iniziano dall'estremità più bassa della gamma di dosaggio e gradualmente aumentano la dose, se necessario. I bambini con malattia più leggera possono essere trattati con 20 mg/kg/giorno; dosi superiori a 40 mg/kg/giorno possono aumentare il rischio di effetti collaterali gravi; dosi superiori a 50 mg/kg/giorno non sono state studiate e non sono raccomandate. La dose massima è di 2,4 g/giorno.

### **Indometacina**

L'indometacina è somministrata dai 2 ai 14 anni a 2-3 mg/kg/giorno somministrati in 2-4 dosi separate, fino a un massimo di 4 mg/kg/giorno o 200 mg al giorno. Deve essere somministrata con i pasti o immediatamente dopo i pasti per ridurre l'irritazione gastrica.

### **Meloxicam**

Il meloxicam è somministrato nei bambini di almeno 2 anni di età a 0,125 mg/kg per via orale una volta al giorno, con una dose massima di 7,5 mg per via orale tutti i giorni. Gli studi clinici non hanno dimostrato il vantaggio aggiuntivo di una dose superiore a 0,125 mg/kg una volta al giorno.

### **Celecoxib**

Il celecoxib viene somministrato ai bambini di almeno 2 anni: per i bambini che pesano da 10 a 25 kg a una dose di 50 mg per via orale due volte al giorno; per i bambini che pesano più di 25 kg, la dose è 100 mg per via orale due volte al giorno.

Le interazioni tra i diversi FANS non sono indicate.

## **1.3 Effetti collaterali**

---

I FANS sono di solito ben tollerati e gli effetti collaterali sono meno comuni che negli adulti. Le alterazioni intestinali sono gli effetti collaterali più comuni e causano lesioni al rivestimento dello stomaco. La gamma dei sintomi va da un leggero disturbo addominale in seguito all'assunzione dei farmaci a forte dolore addominale e sanguinamento dallo stomaco, che si può presentare come feci nere o non formate. La tossicità gastrointestinale dei FANS nei bambini è scarsamente documentata, ma in generale è notevolmente inferiore rispetto a quella osservata negli adulti. Tuttavia, i genitori e i pazienti devono essere avvisati di assumere sempre i farmaci con i pasti per ridurre il rischio di disturbo gastrico. L'utilità degli antiacidi, degli antistaminici del recettore H<sub>2</sub>, del misoprostol e degli inibitori della pompa protonica per la profilassi contro gravi complicanze gastrointestinali indotte dai FANS nei bambini con artrite cronica non è chiara e non esistono raccomandazioni ufficiali. Gli effetti collaterali sul fegato possono causare un aumento degli enzimi epatici ma hanno un valore trascurabile, salvo il caso dell'aspirina.

I problemi ai reni sono rari e si verificano solo nei bambini con precedenti disfunzioni renali, cardiache o epatiche.

Nei pazienti con AIG sistemica, i FANS (come altri farmaci) possono innescare la sindrome da attivazione dei macrofagi, un'attivazione del sistema immunitario a volte potenzialmente mortale.

I FANS possono influenzare la coagulazione del sangue, ma questa risposta non è clinicamente significativa salvo nei bambini che presentano già anomalie della coagulazione. L'aspirina è il farmaco che causa più problemi di coagulazione; questo effetto è sfruttato per il trattamento delle malattie in cui c'è un maggior rischio di trombosi (formazione di coaguli patologici all'interno dei vasi); in questo caso, l'aspirina a basse dosi è il farmaco prescelto. L'indometacina può essere utile per controllare la febbre nei bambini immuni con artrite idiopatica giovanile sistemica.

#### **1.4 Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche pediatriche**

I FANS possono essere usati in tutte le malattie reumatologiche pediatriche.

---

## **2. Ciclosporina A**

### **2.1 Descrizione**

La ciclosporina A è un farmaco immunosoppressivo, inizialmente usato per evitare il rigetto degli organi nei pazienti che hanno subito trapianti, ma è usato anche per le malattie reumatologiche pediatriche. È un potente inibitore di un gruppo di globuli bianchi che ha un ruolo fondamentale nella risposta immunitaria.

### **2.2 Dosaggio/modalità di somministrazione**

Può essere somministrato sotto forma di sciroppo o di pillole a un dosaggio di 3-5 mg per kg al giorno in 2 dosi.

### **2.3 Effetti collaterali**

Gli effetti collaterali sono piuttosto frequenti, soprattutto a dosi elevate, e possono limitare l'uso del farmaco. Includono danni renali, pressione sanguigna alta, danni epatici, ingrossamento delle gengive, crescita della peluria, nausea e vomito.

Il trattamento con ciclosporina quindi richiede controlli clinici e di laboratorio regolari per valutare gli effetti collaterali dei farmaci. I bambini devono controllare regolarmente la pressione del sangue a casa.

### **2.4 Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche pediatriche**

Sindrome da attivazione dei macrofagi.

Dermatomiosite giovanile.

## **3. Immunoglobuline endovena**

### **3.1 Descrizione**

Immunoglobulina è sinonimo di anticorpo. L'immunoglobulina endovena (IVIG) viene preparata con grandi quantità di plasma da donatori di sangue sani. Il plasma è il componente liquido del sangue umano. Le

---

IVIG vengono usate per curare i bambini con carenza di anticorpi dovuta a un difetto del sistema immunitario. Tuttavia, i loro meccanismi di azione non sono ancora chiari e possono variare in diverse situazioni. È stato anche dimostrato che le IVIG sono utili in alcune malattie reumatologiche e autoimmuni.

### **3.2 Dosaggio/modalità di somministrazione**

Sono somministrate per infusione endovenosa, con modalità che variano in base alla malattia.

### **3.3 Effetti collaterali**

Gli effetti collaterali sono rari e includono reazioni anafilattoidi (allergiche), dolore muscolare, febbre e mal di testa durante l'infusione, mal di testa e vomito dovuti a irritazione meningea non infettiva (che i medici chiamano asettica, ovvero con infiammazione delle membrane intorno al cervello) circa 24 ore dopo l'infusione.

Questi effetti collaterali passano spontaneamente. Alcuni pazienti, in particolare quelli con malattia di Kawasaki e ipoalbuminemia, possono presentare ipotensione grave quando ricevono l'IVIG; questi pazienti hanno bisogno di un attento monitoraggio da parte di un team esperto. Le IVIG sono prive di HIV, epatite e della maggior parte degli altri virus conosciuti.

### **3.4 Indicazioni nelle malattie reumatologiche pediatriche**

Malattia di Kawasaki.

Dermatomiosite giovanile.

## **4. Corticosteroidi**

### **4.1 Descrizione**

I corticosteroidi sono un ampio gruppo di sostanze chimiche (ormoni) prodotte dal corpo umano. Le stesse sostanze o sostanze molto simili possono essere prodotte sinteticamente e usate per il trattamento di diverse condizioni, comprese le malattie reumatologiche pediatriche. Gli steroidi somministrati a vostro figlio non sono gli stessi usati dagli

---

atleti per migliorare le prestazioni.

Il nome completo per gli steroidi usati nelle condizioni infiammatorie è glucocorticosteroidi o più brevemente corticosteroidi. Sono farmaci molto potenti e ad azione rapida che sopprimono l'infiammazione interferendo con le reazioni immunitarie in maniera piuttosto complessa. Sono usati spesso per raggiungere un miglioramento clinico più rapido delle condizioni del paziente, prima che altri trattamenti usati in combinazione con i corticosteroidi inizino ad avere effetto.

Oltre agli effetti antinfiammatori e immunosoppressori, sono coinvolti anche in molti altri processi nel corpo, es. funzione cardiovascolare e risposta allo stress, metabolismo di acqua, zucchero e lipidi, regolazione della pressione del sangue e altro.

Insieme agli effetti terapeutici, si manifestano effetti collaterali considerevoli, associati principalmente alla terapia a lungo termine con corticosteroidi. È molto importante che un bambino sia in cura da un medico esperto per la gestione della malattia e per ridurre gli effetti collaterali di questi farmaci.

## **4.2 Dosaggio/modalità di somministrazione**

I corticosteroidi possono essere usati sistemicamente (deglutiti o iniettati in vena) o somministrati localmente (per iniezione in un'articolazione o localmente sulla pelle o come gocce oculari in caso di uveite).

La dose e il metodo di somministrazione sono scelti in base alla malattia da trattare, così come alla gravità della condizione del paziente. Dosi più elevate, soprattutto quando somministrate per iniezione, sono potenti e agiscono rapidamente.

Le compresse orali sono disponibili in diverse misure contenenti diverse quantità di farmaco. Il prednisone o prednisolone sono due dei più comuni.

Non esiste una regola generalmente accettata per il dosaggio del farmaco e la frequenza di somministrazione.

Una dose elevata (spesso di mattina), di solito fino a un massimo di 2 mg per kg al giorno (massimo 60 mg al giorno) o ogni due giorni, ha meno effetti collaterali ma anche meno benefici di una dose giornaliera suddivisa, che a volte è necessaria per mantenere la malattia sotto controllo. Nei casi gravi, i medici potrebbero preferire una dose elevata di metilprednisolone, somministrata come infusione in vena (endovena),

---

di solito una volta al giorno per diversi giorni (fino a 30 mg per kg al giorno con un massimo di 1 g al giorno) e in ospedale.

Quando l'assorbimento di farmaci orali è un problema, è possibile somministrare dosi più piccole endovena.

L'iniezione di corticosteroidi (deposito) a lunga azione nelle articolazioni infiammate (intra-articolari) è il trattamento prescelto per l'artrite idiopatica giovanile. I corticosteroidi di deposito (di solito triamcinolone esacetone) presentano la sostanza steroidea legata a piccoli cristalli; dopo l'iniezione nella cavità articolare, si diffondono intorno alla superficie interna dell'articolazione e rilasciano il corticosteroide per lunghi periodi, spesso con un effetto antinfiammatorio a lungo termine. Ciononostante, la durata di questo effetto è particolarmente variabile ma di solito dura diversi mesi nella maggior parte dei pazienti. In una sessione è possibile trattare una o più articolazioni con una singola combinazione di analgesico topico (es. anestetico cutaneo in crema o spray), anestesia locale, sedazione (midazolam, entonox) o anestesia generale, in base al numero di articolazioni da trattare e all'età del paziente.

### **4.3 Effetti collaterali**

Si hanno due tipi principali di effetti collaterali dei corticosteroidi: quelli dovuti all'uso prolungato di dosi elevate e quelli dovuti all'interruzione della terapia. Se i corticosteroidi vengono assunti continuamente per più di una settimana, non è possibile interrompere l'assunzione improvvisamente perché si potrebbero verificare problemi gravi. Questi problemi si presentano a causa della produzione insufficiente degli steroidi del proprio corpo soppressa dalla somministrazione della preparazione sintetica. L'efficacia, così come il tipo e la gravità degli effetti collaterali dei corticosteroidi, è individuale e quindi difficile da predire.

Gli effetti collaterali di solito sono legati alla dose e al regime di somministrazione; es. la stessa dose totale avrebbe più effetti collaterali se somministrata in dosi quotidiane divise rispetto a una singola dose mattutina. Il principale effetto collaterale evidente è un aumento della fame, con aumento di peso e sviluppo di smagliature sulla pelle. È molto importante che i bambini seguano una dieta ben equilibrata con pochi grassi e zuccheri e molte fibre per controllare l'aumento di peso. L'acne sul viso può essere controllato con

---

trattamenti cutanei topici. Sono comuni problemi di sonno e sbalzi d'umore con nervosismo o instabilità. Con il trattamento a lungo termine, la crescita è spesso repressa; per evitare questo importante effetto collaterale nei bambini, i medici preferiscono usare corticosteroidi per il più breve tempo possibile e al dosaggio più basso. Si ritiene che una dose inferiore a 0,2 mg per kg al giorno (o un massimo di 10 mg al giorno, a seconda di quale sia più bassa) eviti i problemi di crescita.

Anche la difesa dalle infezioni può risultare alterata, con infezioni più frequenti e più gravi, in base all'estensione dell'immunosoppressione. La varicella può avere un decorso grave nei bambini immunosoppressi, quindi è molto importante avvisare immediatamente il proprio medico se il bambino mostra i primi segni o se è stato a stretto contatto con qualcuno che ha sviluppato la malattia.

In base alla situazione individuale, potrebbero essere somministrate iniezioni di anticorpi diretti contro il virus della varicella e/o antibiotici antivirali.

La maggior parte degli effetti collaterali silenti può essere rivelata attraverso l'attento monitoraggio durante il trattamento. Tra questi, vi è la perdita di minerali ossei, con indebolimento delle ossa e propensione alle fratture (osteoporosi). L'osteoporosi può essere identificata e monitorata grazie a una tecnica speciale chiamata densitometria ossea. Si ritiene che una quantità sufficiente di calcio (circa 1000 mg al giorno) e vitamina D possa essere utile per rallentare l'evoluzione dell'osteoporosi.

Gli effetti collaterali includono cataratte e maggiore pressione intraoculare (glaucoma). Se la pressione del sangue elevata (ipertensione) evolve, è importante seguire una dieta a basso contenuto di sale. I livelli di zucchero nel sangue possono aumentare, causando diabete indotto da steroidi; in questo caso, è necessaria una dieta povera di zuccheri e grassi.

Le iniezioni di steroidi intra-articolari sono raramente associate agli effetti collaterali. Esiste il rischio di extravasazione (fuoriuscita) del farmaco con atrofia locale della pelle o calcinosi. Il rischio di infezione indotta da iniezioni sembra essere estremamente basso (circa 1 ogni 10.000 iniezioni intra-articolari quando eseguite da un medico esperto).

#### **4.4 Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche**

---

## **pediatriche**

I corticosteroidi possono essere usati in tutte le malattie reumatiche pediatriche; vengono in genere usati per il periodo più breve possibile e al dosaggio più basso.

## **5. Azatioprina**

### **5.1 Descrizione**

L'azatioprina è un farmaco che riduce l'immunità.

Funziona interferendo con la produzione di DNA, un processo a cui devono sottoporsi tutte le cellule per dividersi. L'inibizione delle funzioni del sistema immunitario è di fatto dovuta agli effetti del farmaco sulla crescita di un tipo di globuli bianchi (linfociti).

### **5.2 Dosaggio/modalità di somministrazione**

È somministrata per via orale a un dosaggio di 2-3 mg per kg al giorno, fino a un massimo di 150 mg al giorno.

### **5.3 Effetti collaterali**

Sebbene di solito sia tollerata meglio della ciclofosfamide, l'azatioprina può avere alcuni effetti collaterali che necessitano un attento monitoraggio. La tossicità al tratto gastrointestinale (ulcere orali, nausea, vomito, diarrea, dolore epigastrico) è comune. La tossicità epatica si può verificare ma è rara. Si può manifestare una riduzione del numero di globuli bianchi circolanti (leucopenia) e nella maggior parte dei casi è legata al dosaggio; meno comune è la riduzione del numero di piastrine o globuli rossi. Circa il 10% dei pazienti presenta un rischio maggiore di complicanze ematologiche (citopenia, o una diminuzione dei globuli bianchi, globuli rossi o piastrine) dovuto a un possibile difetto genetico (deficit di tiopurina metiltransferasi parziale - TPMT - anche noto come polimorfismo genetico). Tale difetto può essere verificato prima di iniziare il trattamento e il controllo dell'emocromo può essere svolto 7-10 giorni dopo l'esordio del trattamento e quindi a intervalli regolari mensili o bimestrali.

L'uso di azatioprina a lungo termine in teoria può essere associato a un maggior rischio di tumore ma finora non vi sono prove definitive.

---

Come con altri agenti immunosoppressori, il trattamento espone il paziente a un rischio maggiore di infezioni; in particolare l'infezione da herpes zoster si manifesta con una maggiore frequenza nei pazienti trattati con azatioprina.

#### **5.4 Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche pediatriche**

Lupus eritematoso sistemico giovanile  
Alcune vasculiti sistemiche pediatriche.

### **6. Ciclofosfamide**

#### **6.1 Descrizione**

La ciclofosfamide è un farmaco immunosoppressore che riduce l'infiammazione e sopprime il sistema immunitario. Funziona interferendo con la moltiplicazione delle cellule, alterando la sintesi del DNA e quindi è particolarmente attiva su cellule come quelle del sangue, dei capelli, le cellule del rivestimento intestinale che proliferano molto attivamente (cellule che hanno bisogno di creare nuovo DNA per riprodursi). La ciclofosfamide colpisce principalmente i globuli bianchi, noti come linfociti e il relativo cambiamento della funzione e del numero spiega la soppressione della risposta immunitaria. La ciclofosfamide è stata introdotta nella terapia per trattare alcune forme di cancro. Nelle malattie reumatologiche, in cui viene usata nella terapia intermittente, ha meno effetti collaterali rispetto ai pazienti oncologici.

#### **6.2 Dosaggio/modalità di somministrazione**

La ciclofosfamide è somministrata per via orale (1-2 mg per kg al giorno) o più spesso per via endovenosa (di solito dosi di 0,5-1,0 g per metro quadro per 6 mesi, dopodiché 2 dosi ogni 3 mesi o, in alternativa, 500 mg per metro quadro ogni 2 settimane per un totale di 6 infusioni).

#### **6.3 Effetti collaterali**

La ciclofosfamide è un farmaco che riduce enormemente l'immunità e ha diversi effetti collaterali che necessitano un attento monitoraggio. I

---

più comuni sono nausea e vomito. Si verifica un diradamento reversibile dei capelli.

Si può verificare una riduzione eccessiva del numero di globuli bianchi in circolazione o delle piastrine e potrebbe necessitare adattamento della dose o interruzione temporanea del farmaco.

Si possono verificare alterazioni della vescica (sangue nelle urine) ma sono più comuni nel trattamento orale quotidiano che nelle iniezioni endovena mensili. Bere molta acqua aiuta a evitare questo problema. Dopo l'iniezione endovena, sono di solito indicati grandi volumi di liquidi per ripulire il corpo dalla ciclofosfamide. I trattamenti a lungo termine presentano il rischio di diminuzione della fertilità e maggiore frequenza di cancro; il rischio di queste complicanze dipende dalla dose cumulativa del farmaco assunto dal paziente negli anni.

La ciclofosfamide riduce le difese immunitarie e quindi aumenta il rischio di infezioni, in particolare se data in associazione ad altri agenti che interferiscono con l'immunità, come dosi elevate di corticosteroidi.

## **6.4 Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche pediatriche**

Lupus eritematoso sistemico giovanile  
Alcune vasculiti sistemiche.

## **7. Metotrexato**

### **7.1 Descrizione**

Il metotrexato (MTX) è un farmaco che è usato nei bambini che soffrono di diverse malattie reumatologiche pediatriche da diversi anni. Inizialmente è stato sviluppato come farmaco anti-cancro per la sua capacità di ridurre la velocità di divisione cellulare (proliferazione). Ciononostante, questo effetto è significativo solo a dosi elevate. Alle dosi intermittenti basse usate nelle malattie reumatiche, il metotrexato raggiunge il suo effetto antinfiammatorio attraverso altri meccanismi. Quando usato a dosi così basse, la maggior parte degli effetti collaterali che si manifesta con dosi elevate non si verifica o è facile da monitorare e gestire.

---

## **7.2 Dosaggio/modalità di somministrazione**

Il metotrexato è disponibile in due forme principali: compresse e liquido da iniettare. Viene somministrato solo una volta a settimana, nello stesso giorno della settimana. La dose consueta è 10-15 mg per metro quadro a settimana (di solito fino a un massimo di 20 mg a settimana). L'aggiunta di acido folico o folinico dopo la somministrazione di MTX riduce la frequenza di alcuni effetti collaterali.

Il metodo di somministrazione, così come la dose, è scelto dal medico in base alle condizioni del paziente.

Le compresse vengono assorbite meglio se assunte prima di un pasto e preferibilmente con dell'acqua. Le iniezioni possono essere somministrate appena sotto la pelle, così come le iniezioni di insulina per il diabete, ma anche intramuscolo o, raramente, in vena.

Le iniezioni hanno il vantaggio di un migliore assorbimento e di solito meno disturbi allo stomaco. La terapia con metotrexato è di solito a lungo termine e può durare diversi anni. La maggior parte dei medici raccomanda di continuare il trattamento per almeno 6-12 mesi dopo che il controllo della malattia (remissione) è stato raggiunto.

## **7.3 Effetti collaterali**

La maggior parte dei bambini che assume il metotrexato presenta pochissimi effetti collaterali. Questi includono nausea e mal di stomaco e possono essere limitati assumendo la dose prima di andare a dormire. Spesso, per prevenire questi effetti collaterali, vengono prescritti vitamina A e acido folico.

A volte, può essere d'aiuto l'uso di farmaci anti-nausea prima e dopo la dose di metotrexato e/o il passaggio alla forma iniettabile. Altri effetti collaterali includono ulcere alla bocca e, meno comunemente, sfoghi cutanei. Tosse e problemi di respirazione sono gli effetti collaterali nei bambini. Un effetto sul numero di cellule del sangue, se presente, è di solito molto leggero. I danni epatici a lungo termine (fibrosi epatica) sono molto rari nei bambini, perché non sono presenti altri fattori epatotossici (tossici per il fegato), come il consumo di alcol.

La terapia con metotrexato viene in genere interrotta quando gli enzimi epatici aumentano e viene ripresa quando tornano alla normalità. Sono quindi necessari esami del sangue regolari durante la terapia con metotrexato. Il rischio di infezioni di solito non aumenta nei bambini trattati con metotrexato.

---

Se vostro figlio è adolescente, sono importanti anche altre considerazioni. L'assunzione di alcol deve essere completamente evitata, poiché può aumentare la tossicità del metotrexato per il fegato. Il metotrexato può arrecare danni a un nascituro, quindi è molto importante che vengano usati contraccettivi nel momento in cui si diventa sessualmente attivi.

#### **7.4 Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche pediatriche**

Artrite idiopatica giovanile.

Dermatomiosite giovanile.

Lupus eritematoso sistemico giovanile

Sclerodermia localizzata.

### **8. Leflunomide**

#### **8.1 Descrizione**

Il leflunomide è un'opzione alternativa per i pazienti che non rispondono o sono intolleranti al metotrexato. Tuttavia, l'esperienza con questo farmaco nell'artrite giovanile è ancora scarsa e il farmaco non è stato approvato per l'AIG dalle autorità normative.

#### **8.2 Dosaggio/modalità di somministrazione**

I bambini con un peso inferiore a 20 kg ricevono 100 mg di leflunomide per via orale per un giorno, seguita da una dose di mantenimento di 10 mg ogni due giorni. I bambini che pesano dai 20 ai 40 kg ricevono 100 mg di leflunomide per due giorni, seguito da una dose di mantenimento di 10 mg al giorno. I bambini che pesano più di 40 kg ricevono 100 mg di leflunomide per tre giorni, seguito da una dose di mantenimento di 20 mg al giorno.

Poiché il leflunomide è teratogeno (può causare malformazione al feto), le giovani donne in età fertile devono risultare negative al test di gravidanza prima di iniziare l'assunzione di questo farmaco e devono adottare un'adeguata contraccezione.

---

### **8.3 Effetti collaterali**

I principali effetti collaterali sono diarrea, nausea e vomito. In caso di tossicità, è necessario seguire un trattamento con colestiramina sotto controllo medico.

### **8.4 Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche pediatriche**

Artrite idiopatica giovanile (il farmaco non è approvato per l'uso nell'artrite idiopatica giovanile).

## **9. Idrossiclorochina**

### **9.1 Descrizione**

L'idrossiclorochina è stata originariamente usata per il trattamento della malaria, ed è in grado di interferire con diversi processi legati all'infiammazione.

### **9.2 Dosaggio/modalità di somministrazione**

Viene somministrata una volta al giorno sotto forma di compressa, fino a 7 mg per kg al giorno, con un pasto o un bicchiere di latte.

### **9.3 Effetti collaterali**

L'idrossiclorochina è di solito ben tollerata. Si può verificare intolleranza gastrointestinale, principalmente nausea, ma non grave. La principale preoccupazione è la tossicità agli occhi. L'idrossiclorochina si accumula nella retina e persiste per lunghi periodi di tempo dopo l'interruzione. Queste alterazioni sono rare ma possono causare cecità, perfino dopo che l'uso dei farmaci è stato interrotto. Tuttavia, questo problema agli occhi è estremamente raro alle dosi basse usate attualmente.

Una scoperta precoce di questa complicanza previene la perdita della vista se il farmaco viene interrotto; sono quindi indicati esami periodici agli occhi, sebbene non ci sia accordo tra gli esperti sulla necessità e la frequenza di questi controlli quando l'idrossiclorochina viene somministrata a dosi basse, come nelle malattie reumatiche.

---

## **9.4 Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche pediatriche**

Dermatomiosite giovanile

Lupus eritematoso sistemico giovanile

## **10. Sulfasalazina**

### **10.1 Descrizione**

La sulfasalazina risulta dalla combinazione di un farmaco antibatterico e un farmaco antinfiammatorio. È stata studiata molti anni fa quando si pensava che l'artrite reumatoide negli adulti fosse una malattia infettiva. Nonostante il fatto che la logica per il suo utilizzo si fosse successivamente rivelata sbagliata, è stato dimostrato che la sulfasalazina è efficace in alcune forme di artrite, così come in un gruppo di malattie caratterizzate da infiammazione intestinale cronica.

### **10.2 Dosaggio/modalità di somministrazione**

La sulfasalazina è somministrata per via orale a 50 mg per kg al giorno, fino a un massimo di 2 g al giorno.

### **10.3 Effetti collaterali**

Gli effetti collaterali sono comuni e richiedono esami del sangue periodici. Includono problemi gastrointestinali (anoressia, nausea, vomito e diarrea), allergia con sfoghi cutanei, tossicità epatica (transaminasi elevate), numero ridotto di cellule del sangue circolanti, concentrazione ridotta di immunoglobulina del siero.

Questo farmaco non dovrebbe mai essere somministrato ai pazienti con AIG sistemica o lupus eritematoso sistemico giovanile perché può causare una ricomparsa grave della sindrome da attivazione dei macrofagi.

### **10.4 Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche pediatriche**

Artrite idiopatica giovanile (AIG principalmente legata all'entesite).

---

## **11. Colchicina**

### **11.1 Descrizione**

La colchicina è conosciuta da secoli. Deriva dai semi essiccati di *colchicum*, un genere di piante da fiore della famiglia delle Liliacee. Inibisce la funzione e il numero di globuli bianchi, bloccando in questo modo l'infiammazione.

### **11.2 Dosaggio/modalità di somministrazione**

Viene somministrata per via orale, di solito fino a 1-1,5 mg al giorno. In alcuni casi, sono necessarie dosi più elevate (2 o 2,5 mg al giorno). Molto raramente, in casi resistenti, il farmaco viene somministrato endovena.

### **11.3 Effetti collaterali**

La maggior parte degli effetti collaterali è legata all'apparato gastrointestinale. Diarrea, nausea, vomito e occasionalmente crampi addominali possono migliorare con una dieta priva di lattosio. Questi effetti collaterali di solito rispondono a una riduzione transitoria della dose.

Dopo la scomparsa di questi segni, è possibile fare un tentativo aumentando lentamente la dose al livello originale. Potrebbe verificarsi una diminuzione del numero di cellule del sangue; quindi è necessario eseguire emocromi periodici.

Nei pazienti con problemi renali e/o epatici si può manifestare debolezza muscolare (miopatia), ma in seguito all'interruzione del farmaco si ha un recupero rapido.

Un altro raro effetto collaterale è l'alterazione dei nervi periferici (neuropatia), in questi rari casi il recupero può essere più lento.

Occasionalmente si possono manifestare sfoghi e alopecia.

In seguito all'ingestione di una grande quantità di farmaco si può avere un'intossicazione grave. Il trattamento per intossicazione da colchicina richiede l'intervento medico. Di solito si osserva un recupero graduale ma a volte il sovradosaggio può essere fatale. Bisogna fare molta attenzione ed evitare che il farmaco sia alla portata dei bambini. Il

---

trattamento con colchicina nella febbre mediterranea familiare potrebbe essere seguito anche durante la gravidanza dopo aver consultato un ginecologo.

#### **11.4 Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche pediatriche**

Febbre familiare mediterranea

Alcune altre condizioni autoinfiammatorie includono pericardite ricorrente.

### **12. Micofenolato mofetile**

#### **12.1 Descrizione**

In alcune malattie reumatologiche pediatriche, parte del sistema immunitario è sovrattivato. Il micofenolato mofetile inibisce la proliferazione dei linfociti B e T (globuli bianchi specifici); in altre parole, riduce la velocità di sviluppo di alcune cellule attive del sistema immunitario. L'efficacia del micofenolato mofetile è quindi dovuta a questa inibizione e inizia dopo alcune settimane.

#### **12.2 Dosaggio/modalità di somministrazione**

Il farmaco può essere somministrato come compresse o polvere per una soluzione da 1 a 3 g al giorno. Si raccomanda di consumare il micofenolato mofetile tra i pasti, poiché l'assunzione di cibo può ridurre l'assorbimento di questa sostanza. Se si salta una dose, il paziente non deve assumere una dose doppia la volta successiva. Il prodotto deve essere conservato nella confezione originale, ben chiusa. Idealmente, le concentrazioni di farmaco devono essere stabilite analizzando diversi campioni di sangue prelevati nello stesso giorno in diversi momenti; in tal modo si può effettuare un giusto adeguamento del dosaggio per un singolo paziente.

#### **12.3 Effetti collaterali**

L'effetto collaterale più comune è il disturbo gastrointestinale, che si riscontra nel 10-30% dei casi, soprattutto all'inizio del trattamento, con

---

diarrea, nausea, vomito o costipazione. Se questi effetti collaterali persistono, può essere assunta una dose ridotta o si può considerare il passaggio a un prodotto simile (myfortic). Il farmaco può causare la riduzione dei globuli bianchi e/o delle piastrine, quindi deve essere monitorato mensilmente. In caso di riduzione dei globuli bianchi e/o delle piastrine, la somministrazione del farmaco deve essere temporaneamente sospesa.

Il farmaco può causare un maggior rischio di infezioni. I farmaci che sopprimono il sistema immunitario possono causare una risposta anomala al vaccino vivo. Si raccomanda quindi che il bambino non riceva vaccini vivi come il vaccino per morbillo. Consultate un medico prima di effettuare vaccinazioni e prima di viaggiare all'estero. Le gravidanze devono essere evitate durante la terapia con micofenolato mofetile.

Esami clinici di routine (mensilmente) e controlli del sangue e delle urine sono necessari per individuare e rispondere a possibili effetti collaterali.

#### **12.4 Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche pediatriche**

Lupus eritematoso sistemico giovanile.

### **13. Farmaci biologici**

Negli ultimi anni sono state introdotte nuove prospettive con sostanze note come agenti biologici. I medici utilizzano questo termine per i farmaci prodotti tramite ingegneria biologica che, a differenza del metotrexato o leflunomide, sono principalmente diretti contro molecole specifiche (fattore di necrosi tumorale o TNF, interleuchina 1 o 6, antagonista recettoriale della cellula T). Gli agenti biologici sono stati identificati come mezzi importanti per bloccare il processo infiammatorio tipico dell'AIG. Attualmente esistono diversi agenti biologici quasi tutti approvati per l'uso nell'AIG.

Gli agenti biologici sono molto costosi. Sono stati sviluppati farmaci biosimilari per molti di questi trattamenti, in modo che dopo la scadenza del brevetto potrebbero essere disponibili farmaci simili a un costo inferiore.

In generale, gli agenti biologici sono tutti associati a un maggior rischio

---

di infezione. Quindi, è importante insistere sull'informazione del paziente/genitore e sulle misure di profilassi, come le vaccinazioni (sapere che i vaccini vivi attenuati sono raccomandati solo prima dell'inizio del trattamento, mentre altri vaccini possono essere effettuati durante il trattamento). È obbligatorio anche sottoporsi a controlli per la tubercolosi (test cutaneo della tubercolosi o PPD) nei pazienti per i quali si considera il trattamento biologico. In generale, ogni volta che si verifica un'infezione, la terapia con agente biologico deve essere interrotta almeno temporaneamente. Tuttavia, l'interruzione deve essere sempre discussa con il proprio medico caso per caso. Per la possibile associazione con i tumori, vedere la sezione sull'anti-TNF di seguito.

Esistono solo informazioni limitate sull'uso di farmaci biologici durante la gravidanza ma in generale si raccomanda di interrompere l'uso dei farmaci; inoltre, si raccomanda una valutazione caso per caso. I rischi associati all'uso di altri agenti biologici possono essere simili a quelli discussi per i trattamenti anti-TNF; tuttavia, il numero di pazienti trattati è minore e il follow-up è più breve. Alcune complicanze osservate sul trattamento, come la sindrome da attivazione dei macrofagi in alcuni pazienti, sembrano essere più probabilmente legate alla malattia sottostante (AIG sistemica per sindrome da attivazione dei macrofagi) piuttosto che al trattamento stesso. Iniezioni dolorose con conseguente interruzione del trattamento si notano principalmente con l'anakinra. Le reazioni anafilattiche si osservano principalmente con i trattamenti endovenosi.

### **13.1 Agenti anti-TNF**

I farmaci anti-TNF bloccano selettivamente il TNF, un mediatore essenziale del processo infiammatorio. Si utilizzano da soli o in associazione al metotrexato e sono efficaci nella maggior parte dei pazienti. Il loro effetto è piuttosto rapido e la loro sicurezza ha dimostrato di essere buona, almeno per pochi anni di trattamento (vedere la sezione sicurezza di seguito); tuttavia, sono necessari follow-up più lunghi per stabilire potenziali effetti collaterali a lungo termine. Gli agenti biologici per l'AIG, compresi diversi tipi di agenti bloccanti di TNF, sono i più usati e differiscono principalmente in termini di metodo e frequenza di somministrazione. L'etanercept viene somministrato una o due volte a settimana, l'adalimumab per via sottocutanea ogni 2

---

settimane e l'infliximab con infusione endovenosa mensile. Altri sono ancora in fase di studio (es. golimumab e certolizumab pegol). In generale, gli anti-TNF vengono impiegati per la maggior parte delle categorie AIG a eccezione dell'AIG sistemica in cui normalmente vengono usati altri agenti biologici, come l'anti IL-1 (anakinra e canakinumab) e l'anti IL-6 (tocilizumab). L'oligoartrite persistente normalmente non è trattata con agenti biologici. Come per tutti gli altri farmaci di secondo livello, gli agenti biologici devono essere somministrati sotto stretto controllo medico.

Tutti i farmaci hanno un potente effetto antinfiammatorio che persiste fintanto che vengono somministrati. Gli effetti collaterali sono rappresentati principalmente da una maggiore suscettibilità alle infezioni, soprattutto tubercolosi.

La prova di infezioni gravi deve portare all'interruzione del farmaco. In alcuni rari casi, il trattamento è stato associato allo sviluppo di malattie autoimmuni diverse dall'artrite. Non ci sono prove che il trattamento possa causare una maggiore incidenza di cancro nei bambini.

Diversi anni fa, la Food and Drug Administration ha emesso un avviso circa il possibile aumento di tumori (soprattutto linfomi) associati a un uso più prolungato di questi farmaci. Non ci sono prove scientifiche che questo rischio sia reale, sebbene sia stato suggerito anche che la malattia autoimmune stessa possa essere associata a un piccolo aumento nel tasso di malignità (come avviene negli adulti). È importante che i medici discutano con le famiglie il profilo di rischio e di vantaggio associato all'uso di questi farmaci.

Poiché l'esperienza con gli inibitori del TNF è recente, sono ancora assenti dati di sicurezza reali a lungo termine. La prossima sezione descrive gli anti-TNF attualmente disponibili.

### **13.1.1 Etanercept**

**Descrizione:** L'etanercept è un bloccante del recettore del TNF, ovvero il farmaco evita il collegamento tra TNF e il suo recettore sulle cellule dell'infiammazione bloccando o riducendo il processo infiammatorio che è alla base dell'artrite idiopatica giovanile.

**Dosaggio/modalità di somministrazione:** L'etanercept è somministrato con iniezione sottocutanea, settimanalmente (0,8 mg/kg - massimo 50 mg - /settimana) o due volte a settimana (0,4 mg/kg - massimo 25 mg - 2 volte a settimana); i pazienti, oltre ai membri della

---

famiglia, possono imparare a fare le iniezioni da soli.

**Effetti collaterali:** Si possono avere reazioni locali (chiazze rosse, prurito, gonfiore) nel sito di iniezione ma di solito hanno una durata breve e un'intensità leggera.

### **Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche**

**pediatriche:** Artrite idiopatica giovanile con decorso poliarticolare nei bambini che non hanno risposto ad altri farmaci come il metotrexato. È stato usato (senza prove chiare a oggi) per trattare l'uveite associata ad AIG quando il metotrexato e il trattamento steroideo topico non sono sufficienti.

### **13.1.2 Infliximab**

**Descrizione:** L'infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico (parte del farmaco deriva dalle proteine del topo). Gli anticorpi monoclonali si legano al TNF bloccando o riducendo il processo infiammatorio che sta alla base dell'artrite idiopatica giovanile.

**Dosaggio/modalità di somministrazione:** L'infliximab è somministrato per via endovenosa in una struttura ospedaliera, di solito ogni 8 settimane (6 mg/kg ad ogni infusione) e in associazione con il metotrexato per ridurre i suoi effetti collaterali.

**Effetti collaterali:** Durante l'infusione, si possono avere reazioni allergiche, da reazioni leggere (fiato corto, sfoghi cutanei rossi, prurito) facilmente trattabili a reazioni allergiche gravi con ipotensione (pressione del sangue bassa) e rischio di shock. Queste reazioni allergiche si verificano più spesso dopo le prime infusioni e sono dovute all'immunizzazione contro una parte della molecola, che è originaria del topo. In caso di reazione allergica, l'uso del farmaco è interrotto. L'uso di un dosaggio inferiore (3 mg/kg/infusione), sebbene efficace, di solito è associato a una frequenza più alta di eventi avversi che potrebbero essere anche gravi.

### **Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche**

**pediatriche:** L'infliximab non è approvato per l'artrite idiopatica giovanile e viene usato off-label (ovvero non ci sono indicazioni sull'etichetta del farmaco per l'uso nell'artrite idiopatica giovanile).

### **13.1.3 Adalimumab**

**Descrizione:** L'adalimumab è un anticorpo monoclonale umano. Gli

---

anticorpi monoclonali si legano al TNF bloccando o riducendo il processo infiammatorio che sta alla base dell'artrite idiopatica giovanile.

**Dosaggio/modalità di somministrazione:** Viene somministrato tramite iniezione sottocutanea ogni 2 settimane (24 mg/metro quadro a iniezione fino a un massimo di 40 mg a iniezione), di solito in associazione al metotrexato.

**Effetti collaterali:** Si possono avere reazioni locali (chiazze rosse, prurito, gonfiore) nel sito di iniezione ma di solito hanno una durata breve e un'intensità leggera.

**Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche pediatriche:** Artrite idiopatica giovanile con decorso poliarticolare nei bambini che non hanno risposto ad altri farmaci come il metotrexato. È stato usato (ad oggi senza prove chiare) per trattare l'uveite associata ad AIG quando il metotrexato e il trattamento steroideo topico non sono sufficienti.

## 13.2 Altri agenti biologici

### 13.2.1 Abatacept

**Descrizione:** L'abatacept è un farmaco con un diverso meccanismo di azione diretto contro una molecola (CTL4Ig) importante per l'attivazione dei globuli bianchi chiamati linfociti T. Attualmente, può essere usato per trattare i bambini con poliartrite che non rispondono al metotrexato o ad altri agenti biologici.

**Dosaggio/modalità di somministrazione:** L'abatacept è somministrato per via endovenosa in una struttura ospedaliera, mensilmente (6 mg/kg ad ogni infusione) e in associazione al metotrexato per ridurre i suoi effetti collaterali. L'abatacept sottocutaneo è in fase di studio per la stessa indicazione.

**Effetti collaterali:** A oggi non sono stati osservati effetti collaterali importanti.

**Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche pediatriche:** Artrite idiopatica giovanile con decorso poliarticolare nei bambini che non hanno risposto ad altri farmaci come il metotrexato o i farmaci anti-TNF.

### 13.2.2 Anakinra

---

**Descrizione:** L'anakinra è la versione ricombinante di una molecola naturale (antagonista recettoriale IL-1) che interferisce con l'azione dell'IL-1 per inibire il processo infiammatorio, in particolare nell'artrite idiopatica giovanile sistemica e sindromi antinfiammatori come le sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS).

**Dosaggio/modalità di somministrazione:** L'anakinra è somministrata sottocutaneamente ogni giorno (di solito da 1 a 2 mg/kg, fino a 5 mg/kg in alcuni bambini che pesano poco e con un fenotipo grave, raramente più di 100 mg al giorno a ogni infusione giornaliera) nell'artrite idiopatica giovanile sistemica.

**Effetti collaterali:** Si possono avere reazioni locali (chiazze rosse, prurito, gonfiore) nel sito di iniezione ma di solito hanno una durata breve e un'intensità leggera. Eventi avversi gravi derivanti dal trattamento sono rari; includono alcune infezioni gravi, alcuni casi di epatite e, nei pazienti con AIG sistemica, alcuni casi di sindrome da attivazione dei macrofagi.

**Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche pediatriche:** Il farmaco è indicato nei pazienti con sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS) dopo i 2 anni. Spesso è usato off-label (ovvero in assenza di indicazione per il trattamento) nei pazienti con artrite idiopatica giovanile sistemica dipendenti da corticosteroidi e in alcune altre malattie autoinfiammatorie.

### 13.2.3 Canakinumab

**Descrizione:** Il canakinumab è un anticorpo monoclonale di seconda generazione specifico per una molecola chiamata interleuchina 1 (IL1) e quindi inibisce il processo infiammatorio, in particolare nell'artrite idiopatica giovanile sistemica e nelle sindromi autoinfiammatorie, come le sindromi periodiche associate alla criopirina (CAPS).

**Dosaggio/modalità di somministrazione:** Il canakinumab è somministrato sottocutaneamente ogni mese (4 mg/kg ad ogni iniezione) nell'artrite idiopatica giovanile sistemica.

**Effetti collaterali:** Si possono avere reazioni locali (chiazze rosse, prurito, gonfiore) nel sito di iniezione ma di solito hanno una durata breve e un'intensità leggera.

**Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche pediatriche:** Il farmaco ha recentemente ricevuto l'approvazione per l'uso nei pazienti con artrite idiopatica giovanile sistemica dipendenti da

---

corticosteroidi e nei bambini con sindromi periodiche associate a criopirina (CAPS).

#### **13.2.4 Tocilizumab**

**Descrizione:** Il tocilizumab è un anticorpo monoclonale specifico per il recettore di una molecola chiamata interleuchina 6 (IL6); inibisce il processo infiammatorio, in particolare nell'artrite idiopatica giovanile sistemica.

**Dosaggio/modalità di somministrazione:** Il tocilizumab viene somministrato in endovena nelle strutture ospedaliere. Nell'AIG sistemica, il tocilizumab viene somministrato ogni 15 giorni (8 mg/kg nei bambini che pesano più di 30 kg o 12 mg/kg nei bambini che pesano meno di 30 kg) e di solito in associazione al metotrexato o ai corticosteroidi nell'artrite idiopatica giovanile sistemica. Nell'AIG non sistemica con decorso poliarticolare, il tocilizumab viene somministrato ogni 4 settimane (8 mg/kg nei bambini che pesano più di 30 kg o 10 mg/kg nei bambini che pesano meno di 30 kg).

**Effetti collaterali:** Si possono avere reazioni allergiche generiche. Altri eventi avversi gravi derivanti dal trattamento sono rari; includono alcune infezioni gravi, alcuni casi di epatite e, nei pazienti con AIG sistemica, alcuni casi di sindrome da attivazione dei macrofagi. A volte si osservano anomalie negli enzimi epatici (transaminasi) e diminuzione dei globuli bianchi come le piastrine e i neutrofili, così come alterazioni nel livello dei lipidi.

#### **Principali indicazioni nelle malattie reumatologiche**

**pediatriche:** Il farmaco ha recentemente ricevuto l'approvazione per l'uso nei pazienti con artrite idiopatica giovanile sistemica dipendenti da corticosteroidi e anche nell'artrite idiopatica giovanile con decorso poliarticolare nei bambini che non hanno risposto ad altri farmaci come il metotrexato.

#### **13.3 Altri agenti biologici disponibili o in fase di studio**

Esistono altri agenti biologici come il riloncept (anti IL-1 per somministrazione sottocutanea), il rituximab (anti-CD20 per infusioni endovenose), il tofacitinib (inibitore di JAK-3 sotto forma di pillola) e altri usati nel trattamento di alcune malattie reumatiche degli adulti e solo in via sperimentale nei bambini. Gli studi per valutare il loro profilo di

---

efficacia e sicurezza sono in corso o inizieranno nei prossimi anni. Attualmente, sono disponibili informazioni molto limitate riguardo il loro utilizzo nei bambini.

#### **14. Nuovi farmaci in fase di sviluppo**

Nuovi farmaci sono in fase di sviluppo da parte di società farmaceutiche e ricercatori clinici appartenenti al Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO, Organizzazione internazionale di trial in reumatologia pediatrica) e al Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG, gruppo di studio collaborativo di reumatologia pediatrica, [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)). PRINTO e PRCSG sono impegnati nella revisione di protocolli, moduli di segnalazione casi, raccolta dati, analisi di dati e segnalazione di dati nella letteratura medica.

Prima che un nuovo farmaco possa essere prescritto, deve essere attentamente testato per valutare la sua sicurezza e la sua capacità di trattare i pazienti deve essere stabilita per mezzo degli studi clinici. In generale, lo sviluppo dei farmaci per i bambini segue quello per gli adulti, quindi a questo punto alcuni farmaci potrebbero essere disponibili soltanto per gli adulti. Con un numero crescente di farmaci a disposizione, l'uso off-label si dovrebbe verificare meno frequentemente. Potreste dare il vostro aiuto allo sviluppo di un nuovo farmaco partecipando a uno studio clinico.

Per ulteriori informazioni vi invitiamo a consultare i seguenti siti Web:

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

PRCSG [www.prcsg.org](http://www.prcsg.org)

Studi clinici in corso:

[www.clinicaltrialsregister.eu/](http://www.clinicaltrialsregister.eu/)

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

Piani per lo sviluppo di nuovi farmaci per i bambini in Europa:

[www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129)

Farmaci autorizzati per l'uso nei bambini:

[www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)

<http://labels.fda.gov> <http://labels.fda.gov>