

La malattia di Beçhet: aspetti storici e tematiche di trattamento per il futuro.

Dott. Lorenzo Emmi, Dott. Danilo Squatrito, Dott. Enrico Beccastrini

Centro regionale di riferimento per le Malattie Autoimmuni, Ospedale Careggi, Firenze.

La malattia di Beçhet e' una patologia infiammatoria sistemica il cui eponimo trae origine dal dermatologo turco Hulus Beçhet, che per primo la descrisse nel 1937 osservando pazienti affetti dalla classica triade rappresentata da aftosi orale, aftosi genitale ed iridociclite. In realtà queste tre manifestazioni cliniche rappresentano solo una parte dei possibili segni o sintomi della malattia di Beçhet, poiché e' ormai ben noto che essa può coinvolgere altri sistemi o apparati, molto diversi tra loro, come il sistema nervoso centrale, le articolazioni, i vasi venosi o arteriosi ed il tratto gastroenterico. La malattia di Beçhet può avere inoltre un decorso più o meno aggressivo in relazione al tipo di organo interessato ed alla severità del processo infiammatorio. Si può assistere dunque a casi in cui il problema e' esclusivamente mucocutaneo e legato all'aftosi orale e/o genitale ricorrente, nonché a casi in cui prevale invece l'aspetto tromboflebitico con interessamento anche di distretti venosi inusuali, o altri ancora in cui il problema e' fondamentalmente di pertinenza oculistica e legato agli episodi di uveite recidivante. In particolare il coinvolgimento del SNC può portare nei casi più gravi ad eventi cerebrali su base vasculopatica, spesso con un quadro radiologico molto suggestivo per le sue localizzazioni a carico del tronco encefalico. Per quanto riguarda il distretto oculare, la malattia di Beçhet può esordire con l'interessamento della porzione anteriore dell'occhio provocando un quadro di uveite anteriore, che si manifesta clinicamente con occhio rosso, fotofobia e lacrimazione e che richiede di solito trattamento con la sola terapia con colliri cortisonici topici. Risulta più caratteristico, ma anche più grave, l'interessamento della porzione posteriore dell'occhio, che provoca infiammazione a livello retinico e che se non tempestivamente riconosciuto e trattato può portare a conseguenze disastrose per il visus. Quest'ultima localizzazione della malattia rappresenta infatti ancora oggi una delle più frequenti cause di cecità acquisita nei giovani-adulti in piena età lavorativa. Pertanto l'interessamento neurologico o oculare in corso di malattia di Beçhet e' responsabile della gran parte della morbidità e dei relativi esiti clinici legati alla malattia.

In base a queste premesse, negli ultimi anni e' cresciuta la consapevolezza di adottare un approccio terapeutico diverso da paziente a paziente,

adattato al singolo caso in relazione alle diverse manifestazioni cliniche ed alla severità della malattia stessa. Tale approccio consente infatti di individuare e trattare tempestivamente i casi più severi di malattia in modo da prevenire l'eventuale disabilità, di ostacolare l'evoluzione dei casi lievi verso forme più gravi, di utilizzare al meglio i farmaci disponibili in relazione al loro rapporto rischio/beneficio. Un altro aspetto terapeutico importante da sottolineare è il passaggio graduale nel tempo dall'impiego quasi esclusivo di farmaci tradizionali come cortisone e colchicina a quello di agenti ad azione più selettiva ed immunomodulante come ciclosporina e azatioprina, che hanno reso possibile nella gran parte dei casi il controllo a lungo termine della malattia. Tuttavia l'impiego di tali farmaci è gravato dalla comparsa frequente di effetti collaterali, che rendono spesso necessaria l'interruzione del trattamento nei pazienti che non tollerano la terapia, e dalla inefficacia del trattamento stesso nei casi caratterizzati da malattia più severa. Pertanto, in considerazione dei limiti legati all'utilizzo dei farmaci tradizionali, e facendo esperienza di quanto realizzato e appreso nel trattamento di altre malattie autoimmuni come l'artrite reumatoide o il morbo di Crohn, siamo stati tra i primi in Italia a trattare con anticorpi anti TNF- α anche i pazienti affetti di malattia di Beçhet con risultati più che incoraggianti. È noto infatti da molto tempo da studi in vitro che il TNF- α è una citochina con un ruolo fondamentale nell'innescare dell'infiammazione vascolare e nelle successive fasi di attivazione e di passaggio dal circolo ematico ai tessuti colpiti bersaglio delle cellule infiammatorie, vere responsabili del danno d'organo. Con questa premessa non è difficile immaginare quanto appropriato possa essere l'utilizzo di antagonisti del TNF- α anche nel trattamento della malattia di Beçhet, in particolare utilizzando anticorpi monoclonali che legano ed inibiscono in modo selettivo questa citochina, e che proprio per il loro meccanismo d'azione mirato e del tutto diverso dai farmaci tradizionali prendono il nome "farmaci biologici".

Da ormai più di un decennio è infatti stata documentata l'efficacia dell'anticorpo monoclonale anti TNF- α infliximab (Remicade), somministrato per via endovenosa, nel trattare numerosi casi di malattia di Beçhet refrattaria ai comuni trattamenti, e spesso caratterizzati da impegno oculare o del sistema nervoso centrale di grado severo. L'evidenza a favore dell'utilizzo degli agenti anti TNF ed i dati relativi alla loro sicurezza ed efficacia accumulati negli ultimi anni sono talmente a favore dell'utilizzo di tale approccio terapeutico, che proprio

recentemente l'EULAR (EUropean League Against Rheumatism) considerato l'ente di riferimento per le malattie reumatiche a livello europeo, ha pubblicato delle nuove ed innovative linee guida di trattamento specifiche per la malattia di Beçhet. Esse, oltre a confermare l'impiego precoce in quasi tutti i pazienti di farmaci immunosoppressori tradizionali come azatioprina ed in minor misura ciclosporina, hanno sulla base dei dati disponibili indicato per la prima volta la possibilità da parte del medico di effettuare un trattamento precoce con farmaci biologici anti TNF- α nei pazienti che presentano un coinvolgimento severo della porzione posteriore dell'occhio e pertanto un elevato rischio di cecità .

Possiamo senza dubbio affermare che i farmaci biologici anti TNFs, rappresentano al momento i farmaci in assoluto piu' potenti ed efficaci per il trattamento della malattia di Beçhet. Tra tutti i farmaci anti TNFs, infliximab (Remicade) somministrato per via endovenosa presenta al momento i maggiori dati di efficacia, in quanto e' stato il primo ad essere immesso in commercio e ad essere utilizzato nel trattamento della malattia. Tuttavia anche le forme sottocute, in particolare adalimumab (Humira), possono essere utilizzati nella pratica clinica per il controllo delle forme severe della malattia di Beçhet.

Restano tuttavia da chiarire alcune problematiche legate all'utilizzo a lungo termine degli anti TNFs sia per quanto riguarda il loro profilo di sicurezza sia per quanto riguarda gli aspetti di farmacoeconomia legati al loro costo elevato.

Riguardo al problema alla sicurezza del trattamento con farmaci biologici anti TNF- α e' da sottolineare che i dati relativi all'impiego di tali molecole in altre patologie, come il morbo di Crohn o l'artrite reumatoide, rappresentano ormai un utilizzo nella pratica clinica ormai quindicennale. Durante questo periodo di trattamento non si e' assistito alla comparsa di particolari problematiche oncologiche o infettive legate all'immunosoppressione prolungata ottenuta con questi farmaci. Dalla nostra esperienza si puo' confermare che tali molecole risultano spesso piu' tollerate dei farmaci immunosoppressori tradizionali. Il loro utilizzo appare invece controindicato in modo assoluto in pazienti con una storia di malattia demielinizzante del SNC (sclerosi multipla), poiche' potrebbero determinarne un peggioramento, o nei casi di tubercolosi attiva, poiche' il TNF- α rappresenta una citochina chiave nella difesa contro il micobatterio tubercolare. Nei soggetti candidati al trattamento con farmaci biologici va infatti sempre ricercata prima di iniziare il trattamento un'eventuale

infezione tubercolare latente, anche nei pazienti del tutto asintomatici, mediante l'esecuzione di test specifici (Mantoux o quantiferon) e di una radiografia del torace. In questi casi il trattamento può essere iniziato solo dopo attenta valutazione del rapporto rischio beneficio e dopo inizio della terapia di profilassi tubercolare.

Il secondo punto, che invece riguarda le politiche sanitarie, è determinato dall'elevato costo che l'impiego dei farmaci biologici comporta e dal loro conseguente impatto socio-economico, soprattutto se tali terapie vengono utilizzati per lunghi periodi di tempo in porzioni sempre più ampie di popolazione. Di conseguenza si iniziano a porre e si porranno sempre più frequentemente nel futuro altre due problematiche. La prima è quello di selezionare accuratamente in base alla gravità clinica i pazienti da trattare con farmaci biologici e che potrebbero pertanto trarre il massimo beneficio dalla terapia. I tre criteri che di solito guidano il medico specialista a tale prescrizione sono in ordine di importanza:

- a) la presenza di malattia severa in fase attiva con interessamento di organi quali il SNC o la porzione posteriore dell'occhio e con rischi elevati di invalidità.
- b) la refrattarietà ai trattamenti convenzionali con immunosoppressori tradizionali utilizzati come farmaci di prima linea nel trattamento della malattia di Beçhet (azatioprina e ciclosporina in particolare).
- c) l'intolleranza od eventuali controindicazioni dei pazienti all'utilizzo degli immunosoppressori tradizionali.

La seconda problematica riguarda invece durata del trattamento stesso nei pazienti che hanno iniziato la terapia con farmaci anti TNF- α . A tale proposito proprio le recenti linee guida stilate dall'EULAR raccomandano nei pazienti in remissione oculare un tentativo di sospensione dei farmaci biologici dopo due anni di benessere, utilizzando come successiva terapia di mantenimento ciclosporina o azatioprina. Quest'ultimo farmaco è da preferire nei pazienti che hanno anche coinvolgimento del sistema nervoso centrale, in quanto il trattamento con ciclosporina può ulteriormente complicare il quadro clinico neurologico per il rischio, seppure molto remoto, di neurotossicità. Nei pazienti che risultano intolleranti ai farmaci tradizionali o che presentano riattivazione della sintomatologia oculare, deve essere continuato o ripreso se interrotto il trattamento con farmaci biologici.

In conclusione si può affermare che negli ultimi 10 anni è radicalmente cambiato l'approccio al trattamento della malattia di Beçhet, in particolare grazie all'utilizzo degli anti TNF- α . L'impiego dei farmaci biologici in fase precoce, nei casi caratterizzati da malattia più aggressiva con impegno di organi quali SNC e occhio, ha infatti modificato la storia naturale della malattia di Beçhet, riuscendo a prevenire la disabilità legata allo sviluppo di cecità o di lesioni del sistema nervoso centrale.

Tuttavia rimangono ancora irrisolte alcune problematiche tra le quali la mancanza di politiche nazionali per la malattia di Beçhet che regolino in maniera omogenea la prescrizione e la rimborsabilità dei farmaci biologici anti TNF- α su tutto il territorio italiano. Infatti al momento attuale la prescrizione degli anti TNF- α nei casi di malattia di Beçhet severa o refrattaria, pur essendo ormai considerata di comprovata efficacia e raccomandata da società scientifiche europee, risulta ancora una prescrizione off label (ovvero fuori indicazione del foglietto illustrativo) e pertanto non ufficialmente riconosciuta ed autorizzata. L'utilizzo off-label dei farmaci biologici ha come conseguenza una difficoltà ed una variabilità prescrittiva che varia da regione a regione, laddove l'impiego di tali farmaci è regolato in modo diverso in base alle politiche ed alle risorse economiche regionali disponibili. Un'attenzione maggiore dell'opinione pubblica e della politica verso la malattia non è inoltre agevolata dalla relativa rarità della malattia stessa e dal numero esiguo di pazienti affetti, che se paragonati ad altre condizioni ad impatto sociale più ampio e noto come diabete mellito, malattie cardiovascolari e sclerosi multiple risultano in numero esiguo. Tale problema potrebbe in parte essere risolto dalla creazione di un registro nazionale, che raggruppi i pazienti seguiti sul tutto il territorio italiano dai vari centri specialistici, che permetta di raccogliere con esattezza i dati relativi al numero dei pazienti affetti dalla malattia, agli eventuali effetti collaterali dei farmaci somministrati, e che infine garantisca a tutti i pazienti trattamenti con gli stessi standard di qualità.