

Estate 2024

Segreteria scientifica

Francesco Baldo,
Marta Cognigni,
Prisca Da Lozzo,
Laura De Nardi,
Sara Lega,
Antimo Tessitore

Coordinamento scientifico

Egidio Barbi,
Irene Berti,
Giorgio Longo,
Federico Marchetti,
Giorgio Tamburlini,
Alessandro Ventura

Progetto grafico e impaginazione

Alice Paviotti

ISSN 3034-8765

www.medicoebambino.com

zero* diciotto

Il magazine di Medico e Bambino

Buongiorno futuro

- 2** **Terapia genica
per l'anemia falciforme**
Nuove frontiere della cura
con exa-cel.

Succede ai bambini

- 4** **La violenza che non si vede**
Violenza domestica e violenza
assistita in Italia, in numeri.

Succede a noi

- 6** **A fuoco**
Storia di un burn out.

Pillole

- 8** **I biologici in Reumatologia...**
cosa deve sapere il Pediatra

Terapia genica per l'anemia falciforme

Nuove frontiere della cura con exa-cel.



Figura 1. Gli organi colpiti dall'anemia falciforme.

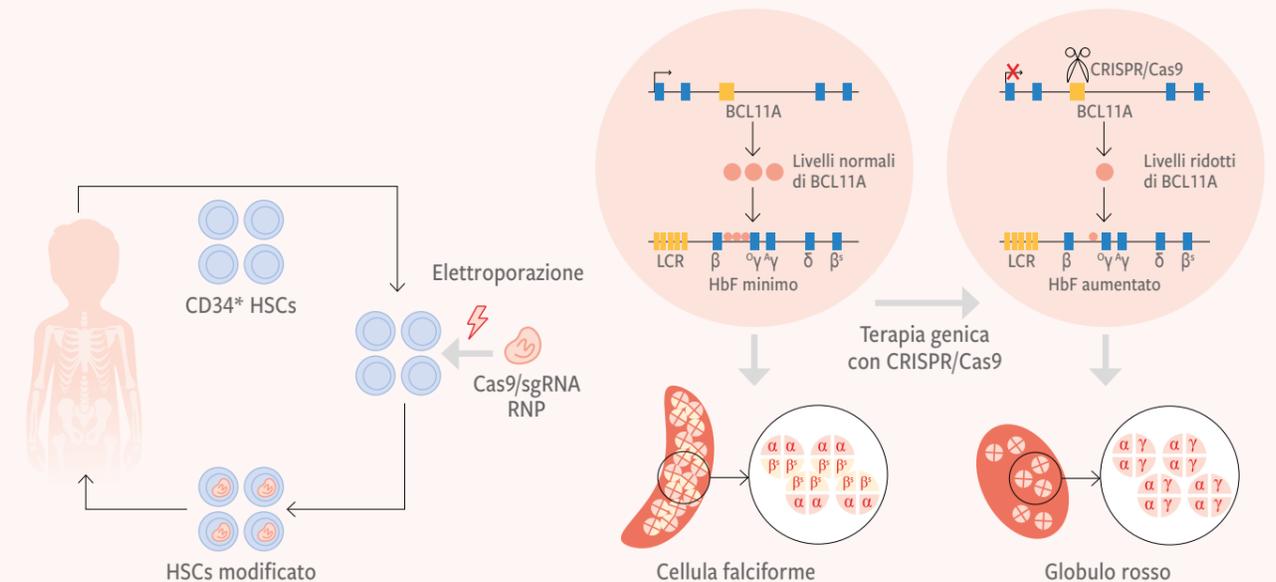
È un mercoledì. KC è un ragazzo di 12 anni della periferia di Washington, diventato il primo paziente al mondo con anemia falciforme a iniziare una terapia genica commercialmente approvata che potrebbe curare la sua condizione. KC aveva imparato che attività comuni - andare in bicicletta, uscire in una giornata fredda, giocare a calcio - potevano provocare episodi di dolore lancinante. Questa terapia rappresenta un'opportunità storica per combattere una malattia che riguarda quasi venti milioni di persone a livello globale.

Parliamo dell'anemia falciforme: una malattia genetica autosomica recessiva causata da un difetto del gene HBB che porta alla produzione di emoglobina anomala (HbS). In condizioni predisponenti, la presenza di HbS determina la perdita di elasticità e flessibilità degli eritrociti, che non possono deformarsi per passare attraverso i capillari più sottili, causando crisi vaso-occlusive ricorrenti, vasculopatia progressiva (sindrome toracica acuta, sequestri

splenic o epatici, ictus) e anemia emolitica cronica. Questi effetti provocano dolore, disabilità e una ridotta aspettativa di vita (**Figura 1**).

Nonostante i progressi terapeutici degli ultimi decenni, l'unica opzione curativa è il trapianto allogenico di cellule staminali ematopoietiche da donatore HLA-compatibile, ma questa soluzione è limitata dalla difficoltà nel trovare un donatore compatibile (meno del 20% dei pazienti) e dai rischi associati alla procedura stessa (es. immunosoppressione, malattia del trapianto contro l'ospite) che possono essere fatali.

Il 2024 segna l'inizio di una nuova era: la FDA e l'EMA hanno approvato la terapia genica per la cura dell'anemia falciforme e della beta-talassemia dipendente da trasfusioni. Si chiama Exagamglogene autotemcel (exa-cel) e sfrutta la tecnica di editing genetico CRISPR-Cas9 per modificare il DNA delle cellule staminali ematopoietiche del paziente e riattivare la produzione di emoglobina fetale (HbF), normalmente



Raccolta delle cellule staminali, utilizzo di CRISPR/Cas9 e reinfusione delle cellule.

Soggetto con anemia falciforme: normali livelli BCL11A, poca emoglobina F (HbF), cellule falcemiche.

Dopo terapia genica: CRISPR/Cas9 taglia BCL11A, che si riduce, mentre HbF è aumentata.

Figura 2. Meccanismo di modifica ex vivo del genoma per il trattamento dell'anemia falciforme.

repressa dopo la nascita. Livelli elevati di HbF riducono HbS circolante, diminuendo le complicanze tipiche della malattia.

Studio Clinico di Exa-cel

Un recente studio di fase 3 (N Engl J Med. 2024 May 9;390(18):1649-1662), in corso in 16 siti tra Belgio, Canada, Francia, Germania, Italia, Regno Unito e Stati Uniti, ha esaminato l'efficacia di exa-cel in pazienti di età compresa tra 12 e 35 anni con una diagnosi di anemia falciforme severa. I criteri di inclusione richiedevano una storia di almeno due episodi vaso-occlusivi all'anno nei due anni precedenti. Le cellule CD34+ HSPCs autologhe sono state ottenute tramite mobilizzazione con plerixafor, inibitore del CXCR4 che permette il rilascio delle cellule staminali nel sangue periferico, seguita dall'afesi. Exa-cel è stato prodotto utilizzando CRISPR-Cas9 per modificare specificamente il potenziatore eritroide di BCL11A (**Figura 2**). Prima dell'infusione di exa-cel, i pazienti hanno ricevuto un condizionamento mieloablativo con busulfan.

L'infusione di exa-cel è stata effettuata tramite un catetere venoso centrale dopo il completamento del condizionamento.

Dei 30 pazienti valutabili per l'obiettivo primario, nell'analisi preliminare, il 97% è stato libero da crisi vaso-occlusive per almeno 12 mesi consecutivi. Tutti i pazienti hanno invece soddisfatto i criteri per i principali endpoint secondari, mostrando una riduzione significativa delle ospedalizzazioni e delle crisi severe per un tempo di almeno 9 mesi consecutivi. L'infusione di exa-cel ha portato a miglioramenti significativi nei livelli di emoglobina totale e fetale, mantenuti entro i range ritenuti sicuri per evitare crisi durante il follow-up. I marcatori di emolisi hanno mostrato miglioramenti e i risultati riportati dai pazienti indicano una qualità della vita significativamente migliorata. Tutti i pazienti post-infusione hanno riportato almeno un evento avverso, correlato più che altro alla terapia mieloablativa: i più comuni sono stati stomatiti, neutropenia febbrile, diminuzione della conta piastrinica e diminuzione dell'appetito. Non sono

stati osservati fallimenti o sviluppo di tumori.

Conclusioni

Sebbene siano necessari ulteriori studi a lungo termine per confermare questi risultati, exa-cel è, senza dubbio, speranza concreta per una cura duratura e meno invasiva per i pazienti affetti da questa patologia debilitante. L'accessibilità globale alla terapia genica costituisce una sfida enorme. Queste terapie avanzate e incredibilmente efficaci rimangono purtroppo fuori dalla portata della maggior parte dei pazienti che ne avrebbero bisogno. Richiedono competenze tecniche e assistenziali di altissimo livello e altamente specializzate, disponibili solo in strutture mediche avanzate. Inoltre, il costo proibitivo, come i 3,1 milioni di dollari necessari per il trattamento di KC, esclude automaticamente una vasta parte della popolazione mondiale. Questa disparità mette in luce una dura realtà: mentre la scienza compie progressi straordinari, l'accesso equo a tali innovazioni resta un obiettivo ancora lontano.

La violenza che non si vede

Violenza domestica e violenza assistita in Italia, in numeri.

Abbiamo intervistato, Viviana Cassini, presidente del Centro AntiViolenza Casa delle Donne di Brescia, per ascoltare la voce di una realtà che si occupa giorno per giorno di violenza domestica e assistita.

Quando e come è nato il vostro progetto?

La Casa delle Donne è nata nel 1989 da un gruppo di femministe attiviste volontarie per aiutare le donne vittime di violenza domestica, ai tempi un fenomeno sommerso e privo di substrato normativo. Il 2013 è stato un anno importante perché l'Italia ha ratificato la Convenzione del Consiglio d'Europa sulla prevenzione e la lotta contro la violenza nei confronti delle donne e la violenza domestica (Convenzione di Istanbul); dal 2014 siamo parte della

rete antiviolenza, che comprende, oltre ai centri antiviolenza, i Comuni del territorio, i Servizi Sociali Territoriali, le Forze dell'Ordine, i Tribunali, le strutture ospedaliere e le scuole.

Quali sono i passi in cui si articola il vostro intervento e chi sono le figure professionali coinvolte?

L'accesso al centro può avvenire o direttamente da parte della donna, o tramite segnalazione dei Servizi Sociali o delle Forze dell'ordine o ancora attraverso i canali del Pronto soccorso, per cui sono attive operatrici d'emergenza specificatamente formate; viene fatto un primo colloquio in cui si effettua una valutazione del rischio tramite il questionario validato SARA (*Spousal Assault Risk Assessment*), i casi che risultano ad alto rischio vengono

immediatamente messi in protezione, garantendo anonimato del domicilio in appartamenti protetti per la donna e i minori. I primi 15 giorni sono i più duri, perché viene richiesto l'isolamento per motivi di sicurezza, il tempo necessario per studiare il territorio, identificare le nuove scuole per i ragazzi. Il team comprende operatrici di accoglienza, psicologhe, assistenti legali, mediatrici, educatrici e una pedagoga. Il nostro obiettivo è l'autonomia abitativa e lavorativa della donna; dal livello dell'autonomia precedente dipende anche la durata del percorso, che può variare da 2-3 mesi a un anno. Pensiamo alle donne straniere, perlopiù senza impiego lavorativo, il cui primo passo verso l'autonomia è l'apprendimento della lingua italiana.

Quante sono nell'ultimo anno le donne che hanno fatto richiesta di assistenza insieme ai loro figli?

Nell'ultimo anno ci hanno contattato 265 donne e sono stati presi in carico 168 nuclei familiari, comprendenti in tutto circa 200 minori. Nel momento in cui parliamo nelle nostre 7 case rifugio sono ospitati 10 nuclei familiari.

Esistono dei tratti in comune nei bambini e ragazzi che vivono il fenomeno della violenza assistita?

Al momento dell'ingresso, i minori sono molto spaventati, soprattutto i bambini piccoli che vivono in simbiosi con la madre. Gli adolescenti, invece, hanno reazioni diverse: a volte sono iperprotettivi nei confronti della madre, altre volte la criticano, rimproverandole di non aver preso prima la decisione di allontanarsi.

Quali sono le difficoltà maggiori che si incontrano nell'aiutare questi bambini e ragazzi?

Ci capita di assistere a comportamenti dei ragazzi disturbati e disturbanti, in alcuni casi aggressivi, anche nei confronti della madre quando questa ha un atteggiamento remissivo; in particolare gli adolescenti tendono a replicare i comportamenti violenti appresi in famiglia considerandoli "normali". In alcuni casi è necessario un sostegno alla madre, per aiutarla a ricostruire il proprio ruolo genitoriale dopo la violenza domestica.

I ragazzi riescono a mantenere la frequenza scolastica?

Sì, anzi è assolutamente incoraggiata, insieme alle altre attività che organizziamo per i ragazzi come centri estivi, attività sportive, per tenerli impegnati dando tempo alla madre di "ricostruire" una propria autonomia ed elaborare un progetto futuro, spesso però è necessario cambiare l'indirizzo scolastico per motivi di sicurezza.

Che consigli, anche pratici, dareste ad un pediatra che viene a conoscenza di una situazione di violenza per confessione del minore coinvolto?

Segnalate e fornite subito contatti e indirizzi dei centri antiviolenza, fate sapere alle donne che queste realtà esistono e sono accessibili, anche solo per un primo colloquio informativo...molte poi non sono pronte da subito, alcune le vediamo una volta e poi tornano anche dopo due anni, quando hanno maturato una loro consapevolezza.

13.793

le **richieste di intervento** fatte alle forze dell'Ordine per episodi di violenza domestica o di genere nel 2023 in Italia



in **2 casi su 5** presenza di **minori coabitanti**



2.124

50%
ha meno di 10 anni

il **numero di minori** che hanno subito direttamente violenza domestica nel 2023 nelle richieste di intervento giunte alle Forze di Polizia

Fonte: rapporto di Save the Children sui dati SCUDO 2023.

1522

Numero telefonico antiviolenza e stalking attivo dal 2006, gratuito, multilingue e attivo 24h/24

51.713
le chiamate al 1522 nel 2023 (+ 143% rispetto al 2019)

42%
delle chiamate al 1522 motivate da violenza fisica

69%
dei casi, la violenza avviene nella propria abitazione

Fonte: dati nazionali ricavati dalle tavole Istat 2023.

A fuoco

Storia di un burn out.

Le piante di casa che stanno morendo. La libreria impolverata. Lo sport che non pratichi più. Il silenzio come figura retorica. Ci sei passato?

Burn out. Due parole per riassumere lo sgretolamento di un equilibrio che faticiamo a mantenere. Pochi caratteri per descrivere l'annientamento tramite usura o l'avaria da surriscaldamento. Ci sei passato? Immaginalo così. Stai viaggiando in macchina alla solita velocità. Improvvisamente l'ago del tachimetro inizia ad abbassarsi. Strano, non devi esserti accorto di aver mosso il piede dall'acceleratore. Dai gas, ma la velocità non aumenta. Spingi di nuovo il pedale, ma l'ago continua cocciutamente la sua discesa. Allora insisti a spingere, più forte, ostinatamente, ma non succede nulla. La macchina continua a perdere velocità, l'ago continua a precipitare, tu non riesci a far qualcosa per cambiare il fatto che stai per fermarti. Fino a che la corsa non si arresta. Esce fumo dal cofano. Il motore è bruciato. La macchina non riparte.

Burn out. Ho iniziato a pensare che sia una sorta di iniziazione o una tappa ob-

bligatoria nella sequenza infinita di traguardi, che abbiamo superato per realizzare l'ambizione di essere medici. La letteratura, tutta piuttosto recente, dice che questo fenomeno è sorprendentemente frequente, e inizia molto presto interessando oltre un terzo degli studenti di medicina (Int J Soc Psychiatry. 2022 Sep;68(6):1157-1170), e circa il 40% dei medici in formazione specialistica (PLoS One. 2018;13(11):e02068409). Dunque, perché nella mia realtà nessuno ne parla?

Burn out. Questo termine l'ho sentito sussurrato da un collega, che cercava di spiegarmi perché uno strutturato avesse deciso di rinunciare al ruolo di responsabile di struttura. L'ho sentito lanciato come una battuta da un operatore sanitario, per chiarire perché uno specializzando avesse fatto una scenata per i corridoi. Non l'ho mai sentito

pronunciato dai medici della medicina del lavoro, durante i miei controlli periodici. Loro controllano i miei esami del sangue, le mie urine, la mia pressione sanguigna. Non controllano la mia salute mentale. Nessuno mi chiede se mi sento emotivamente consumata, mentre io guardo al mio lavoro e mi continuo a domandare: "Mi piace ancora?". Nessuno mi chiede se mi sento mentalmente fusa, mentre io guardo al mio lavoro e mi continuo a domandare: "Fa alcuna differenza?". Nessuno mi chiede se mi sento empaticamente bruciata, mentre io guardo al mio lavoro e mi continuo a domandare: "Che senso ha?". Non mi chiedono se sono disillusa o se provo soddisfazione per i miei successi. Se sono diventata cinica. Come se non fosse un problema da affrontare. Come se non fosse affatto un problema.

Tranne per il fatto che lo è. Quasi due terzi dei medici sta sperimentando almeno un sintomo da burn out (Mayo Clin Proc 2022;97(12):2248-2258- JAMA 2022; 327(15):1435-1437). Qualità di vita scadente, errori medici e abbandono della professione le conseguenze preoccupanti (Mayo Clin Proc. 2018;93(11):1571-1580). Depressione, suicidi e morti improvvise quelle allarmanti. Quattrocento i medici che si suicidano in America ogni anno (West J Emerg Med. 2019 May; 20(3): 485-494 - Chin Med J Engl. 2015 Dec 5; 128(23): 3251-3253). Le cause non sembrano riguardare solo il carico di lavoro (il numero di ore o di pazienti in sala di attesa) ma anche, e in particolare, il senso di disconnessione tra gli operatori sanitari e la possibilità

di svolgere la propria "missione" (N Engl J Med 2022;387:577-579), ovvero di poter far bene il proprio lavoro, che è la motivazione più importante. Ma, se per ogni ora dedicata a un paziente, ogni medico deve spendere quasi il doppio di tempo in lavoro invisibile, quello amministrativo (Ann Intern Med 2016;165:753-760) quanta forza ci rimane per essere i medici che sogniamo di essere? Se il contesto in cui lavoriamo non ci mette al centro degli investimenti, e dobbiamo portare il peso morale che deriva dall'impossibilità a garantire ai pazienti le cure di cui hanno bisogno, quanto lontano possiamo andare prima che il motore si fonda? Nel tentativo di spegnere l'incendio, ai medici vengono proposti corsi di allenamento e tecniche di rilassamento, ore di socializzazione, accessibilità maggiore agli asili nido, passatempi da coltivare nel tempo libero. Tuttavia, le evidenze fino ad oggi prodotte hanno portato all'inevitabile conclusione che le misure adottate non abbiano un impatto significativo (JAMA Intern Med 2017;177:195-205). Quindi abbiamo un problema, ma non sappiamo come risolverlo. Dovremmo arderci di passione per la nostra professione, invece bruciamo e basta.

E tu ti senti esausto? Sei in grado di ricaricare la tua motivazione e le tue energie? I tuoi colleghi sono in grado di fare altrettanto? Perché l'incendio che divampa da un singolo burn out si propaga velocemente, e i medici esistono all'interno di un ecosistema di altri operatori, dove l'esaurimento di ognuno è profondamente connesso a quello degli altri. Basta solo un tocco di cinismo per accendere la miccia di una reazione a catena che, come una cascata, fa cadere le tessere del domino, una ad una. Consumate. Fuse. Bruciate. Se sei stanco, fermati a pensare. Il tuo fardello potrebbe essere lo stesso di molti intorno a te. Usa la tua voce, non bruciare in silenzio.

I biologici in Reumatologia... cosa deve sapere il Pediatra

Intervista al Prof. Fabrizio De Benedetti

Cosa sono?

I farmaci biologici, o sarebbe meglio dire "biotecnologici", sono proteine prodotte attraverso tecniche di ingegneria genetica. Sequenze di DNA vengono isolate e modificate per creare e produrre su larga scala proteine ricombinanti in grado di inibire o mimare l'effetto di specifiche proteine del nostro organismo.

Qual è il loro razionale in Reumatologia?

Nelle malattie reumatologiche è spesso presente uno sbilanciamento nei mediatori dell'infiammazione a favore delle citochine pro-infiammatorie (Figura 1), che mantiene la flogosi cronica con conseguente danno tissutale e perdita di funzione. Le principali citochine coinvolte nell'infiammazione sono l'interleuchina 1 (IL-1), l'IL-6, il fattore di necrosi tumorale alfa (TNF- α), l'IL-17 e gli interferoni. Per queste citochine (e per tante altre) esistono farmaci specifici in grado di **inibirne selettivamente le attività biologiche**: per questo si parla, con un termine anglosassone, di *targeted therapies*.

Quali sono i biologici più usati in Reumatologia e come agiscono?

Sono per lo più anticorpi monoclonali (identificati dal suffisso finale -mab) o recettori solubili delle citochine (identificati dal suffisso finale -cept) in grado, una volta legati al loro bersaglio, di neutralizzare l'effetto pro-infiammatorio. I più usati nel bambino sono gli inibitori del TNF- α (etanercept, adalimumab, infliximab), di IL-6 (tocilizumab) e di

IL-1 (anakinra, canakinumab). Esistono farmaci in grado di ridurre il numero e l'attività dei linfociti come il rituximab (anti-CD20), che agisce selettivamente sui linfociti B, e l'abatacept (anti CD80-CD86) in grado di bloccare l'attivazione dei linfociti T.

Il frammento costante (Fc) delle immunoglobuline umane IgG1 è presente in molti di questi farmaci: ne aumenta notevolmente l'emivita così da permetterne una somministrazione ogni 2-4 settimane. Caso diverso è quello dell'anakinra, antagonista recettoriale dell'IL-1, che per la sua breve emivita (4-6 ore) viene somministrato quotidianamente. Molti altri biologici sono in via di sviluppo clinico anche nel bambino; fra questi ci sono gli inibitori delle Janus kinases (jak), piccole molecole di sintesi chimica che legano i siti di attivazione delle jak, inibendo la trasmissione del segnale di alcune famiglie di recettori di citochine.

Il farmaco biologico può essere un anticorpo monoclonale (es. canakinumab) o un recettore solubile (es. etanercept), che impediscono alla citochina pro-

infiammatoria di legare il suo recettore cellulare; può inibire il recettore della citochina (es. tocilizumab); può essere una proteina antagonista recettoriale in grado di interferire con il recettore della citochina (es. anakinra) impedendo il legame della citochina stessa (Figura 2).

Come si somministrano?

Trattandosi di molecole proteiche, degradabili dai succhi gastrici, i farmaci biologici non possono essere somministrati per via orale, ma piuttosto mediante iniezione sottocutanea o endovenosa. Vanno conservati in frigorifero a circa 4° C.

Quali sono le indicazioni?

A causa dei pochi trial randomizzati controllati sui bambini, i biologici negli anni sono stati spesso prescritti al di fuori dall'indicazione formale, ovvero "off-label". Sebbene il problema persista, ad oggi essi sono approvati per numerose malattie reumatologiche: l'artrite idiopatica giovanile poliarticolare, oligoarticolare estesa, psoriasica, associata a entesite e sistemica; la psoriasi a

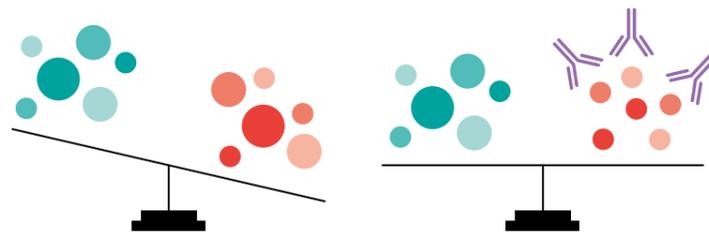


Figura 1. Lo sbilanciamento tra citochine pro-infiammatorie (in rosso) e anti-infiammatorie (in verde) tipico delle patologie immunomediate viene riequilibrato dall'intervento del farmaco biologico (in viola).

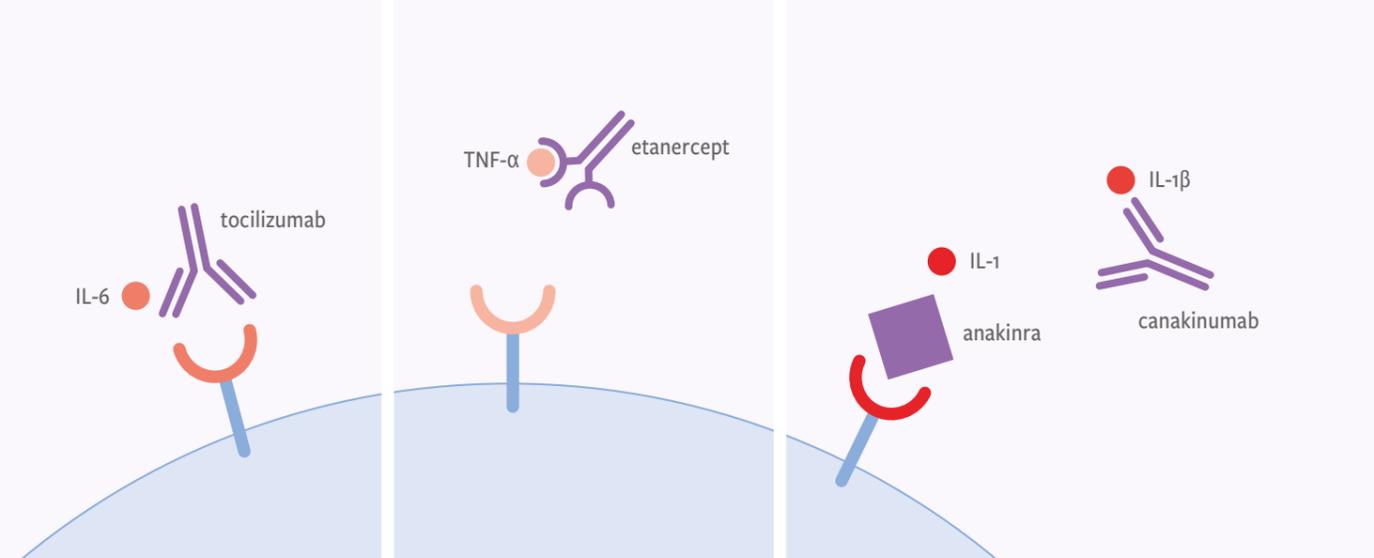


Figura 2. Il meccanismo d'azione di alcuni farmaci biologici (in viola).

placche, le febbri periodiche monogeniche, l'uveite, ma anche l'idrosadenite suppurativa e le malattie infiammatorie croniche intestinali. La lista è lunga e destinata per fortuna ad allungarsi (Medico e Bambino 2020;39:357-364), anche per malattie rare e ultra-rare.

Quanto costano?

Hanno un costo spesso elevato in quanto sono necessarie procedure di standardizzazione in fase di produzione e rigorosi controlli post-produzione che garantiscano elevata similarità tra differenti lotti in termini di struttura, attività biologica, profilo di efficacia, sicurezza ed immunogenicità. Una soluzione al problema dei costi è rappresentata dai "biosimilari", medicinali "uguali" per qualità, efficacia e sicurezza al farmaco biologico di riferimento, che entrano nel mercato una volta scaduto il brevetto del farmaco originale.

Quali effetti collaterali?

I più comuni sono le reazioni cutanee nel sito d'iniezione: rossore, bruciore, prurito, spesso limitate alle prime somministrazioni. L'anakinra, ad esempio, ha un pH pari a 5, responsabile del bruciore nella sede di iniezione. A causa dell'immunogenicità dei biologici, prodotti a partire da altri organismi cellulari, essi possono essere riconosciuti come estranei dall'organismo e generare la produzione di anticorpi (con conseguente perdita di efficacia del farmaco) o reazioni sistemiche di ipersensibilità (rare, ma presenti fino al 10% dei casi per infliximab, rituximab). Per tutti i biologici si

consiglia di solito un monitoraggio di emocromo, transaminasi e creatinina ogni 3-4 mesi, soprattutto all'inizio della terapia (Expert Opin Biol Ther. 2020 Jul;20(7):725-740). In alcuni casi si possono osservare effetti collaterali molto specifici e legati al meccanismo d'azione: p.e. l'inibizione di IL-6 provoca una diminuzione dei neutrofili.

Posso eseguire le vaccinazioni in corso di biologico?

Sono controindicate soltanto le vaccinazioni con virus vivi e attenuati (morbillo, rosolia, parotite, varicella, febbre gialla e tubercolosi). Nel caso in cui il bambino non abbia contratto la varicella o non sia ancora vaccinato, è consigliato eseguire le vaccinazioni 3-4 settimane prima dell'avvio della terapia. **Non c'è invece alcuna controindicazione a effettuare le altre** (tetano, difterite, pertosse, antipolio di Salk, epatite B, meningococco, anti-influenzale, papillomavirus) (Ann Rheum Dis 2011;70:1704-12).

Il bambino che fa un biologico si ammala di più?

La risposta è sostanzialmente no. Il rischio infettivo è senz'altro sovrastimato nel comune sentire. Esso è molto specifico e varia a seconda del farmaco utilizzato. Per gli inibitori del TNF- α è praticamente limitato allo sviluppo di infezione da micobatteri, soprattutto tubercolare, motivo per cui tutti i pazienti devono eseguire una Mantoux o un quantiferon prima dell'inizio della terapia. Nel caso di altri biologici il rischio di infezioni clinicamente signi-

ficative varia dal 2% al 10%, spesso si tratta di infezioni mucosali e cutanee. Nel caso del rituximab, viene esclusa anche la presenza di infezione da HBV e HCV per il rischio di riattivazione. Il rischio infettivo è superiore per gli inibitori delle jak, la cui minore selettività espone il paziente ad una maggiore suscettibilità soprattutto alle infezioni virali, anche atipiche (JC, BK virus).

Se il bambino ha la febbre devo sospendere il biologico?

In caso di episodi infettivi intercorrenti (flogosi delle alte vie o sintomi gastrointestinali) non è strettamente necessario sospendere il farmaco. In caso di febbre viene solitamente consigliato di rimandare la somministrazione alla risoluzione dell'episodio febbrile. Tale indicazione è frutto più di un atteggiamento preventivo che di un reale razionale scientifico, dal momento che questa finestra terapeutica non è sufficiente a garantire un completo wash-out, data la lunga emivita di molti dei biologici. Caso diverso è quello dell'anakinra, che non va mai sospeso in caso di febbre o eventi infettivi intercorrenti, in quanto una repentina sospensione del farmaco, per la sua breve emivita, espone ad un importante rebound degli effetti di IL-1.

I biologici hanno cambiato la vita dei pazienti con malattie reumatologiche: l'uso di terapie a target consente un sempre più ottimale controllo dell'attività infiammatoria, un notevole risparmio di glucocorticoidi e la prevenzione del danno d'organo.