

MeB – Pagine Elettroniche

Volume VII

Giugno 2004

numero 6

APPUNTI DI TERAPIA

Nuovi farmaci per l'artrite reumatoide

G. Bartolozzi

L'artrite reumatoide colpisce circa l'1% della popolazione e può causare deformità articolari irreversibili con alterazioni funzionali: essa si verifica abbastanza spesso anche in età evolutiva, durante la quale prende il nome di artrite cronica giovanile. L'artrite reumatoide è una malattia su base autoimmune la cui origine rimane oscura: l'aumento delle conoscenze sulla sua origine ha permesso lo sviluppo di nuovi farmaci, che hanno rivoluzionato il trattamento (Olsen NJ, Stein CM – New drugs for rheumatoid arthritis – N Engl J Med 2004, 350:2167-79). Specifiche cellule T CD4+ sono interessanti nella genesi della risposta immune nell'artrite reumatoide, come risposta a un antigene sconosciuto esogeno o endogeno. In seguito al reclutamento di monociti, macrofagi e fibroblasti si giunge alla formazione di citochine, come il tumor necrosis factor α e l'interleuchina 1 all'interno della cavità sinoviale. Queste citochine hanno un ruolo centrale nella cascata che porta al danneggiamento irreversibile, attraverso la formazione di metalloproteinasi della matrice e di osteoclasti del tessuto osseo. La presenza di una cattiva regolazione dei linfociti B è suggerita dall'associazione della malattia erosiva con la presenza del fattore reumatoide, che media ulteriormente il danno attraverso la fissazione del complemento (vedi figura 1). La valutazione dei risultati delle prove cliniche con i nuovi farmaci viene eseguita dopo 6-12 mesi di trattamento. Il miglioramento viene valutato secondo parametri stabiliti dall'American College of Rheumatology (ACR):

- Viene definito ACR 20 una riduzione del 20% o più di almeno 3 di 5 parametri: dolore, valutazione globale del paziente e del medico, invalidità fisica valutata dal paziente, livelli delle sostanze della fase acuta
- ACR 50 quando il miglioramento è del 50% o più
- ACR 70 quando il miglioramento è del 70% o più.

Figura 1. Infiammazione nell'artrite reumatoide.

Quale sia la natura dell'agente scatenante ancora non lo sappiamo, ma è probabile che esso guidi la proliferazione linfocitaria, verso la produzione dell'anticorpo che va sotto il nome di fattore reumatoide. La fissazione del complemento amplifica la cascata della distruzione di tessuto, attraendo nuove cellule infiammatorie e portando alla produzione di citochine e di enzimi. Queste sostanze mediano la distruzione di tessuto con perdita di cartilagine e di osso. Le sedi di azione dei diversi farmaci sono riportate nella figura. C indica i fattori del complemento e C* indica i fattori del complemento attivati.

LEFLUNOMIDE

Si tratta di un derivato dell'isoxazolo, appartenente al gruppo degli immunomodulatori, che agisce come inibitore competitivo della diidro-orotato deidrogenasi, un enzima intracellulare importante per la sintesi *de novo* delle pirimidine: i linfociti attivati sono dipendenti dalla sintesi *de novo* delle pirimidine. Ne deriva che il blocco della sintesi delle pirimidine ha un effetto antiproliferativo. La leflunomide è un profarmaco che dopo la somministrazione orale si trasforma velocemente nel suo principale metabolita, A77 1726, che si lega fortemente alle proteine e ha una metà vita di 15-18 giorni. Il farmaco ha un'efficacia simile a quella della sulfalazina e del metotrexato. Dopo due anni più dell'80% dei pazienti che hanno avuto metotrexato o leflunomide non presentano nuove erosioni. L'effetto collaterale maggiore è a carico del fegato, per cui circa il 5% dei soggetti trattati ha un'elevazione dei livelli di transaminasi, inferiori al doppio dei livelli normali e reversibili dopo la sospensione del trattamento. In un numero ancora più basso di casi (0,02-0,04%) si può presentare una necrosi epatocellulare, che può condurre a morte. Sono conosciuti 10 pazienti in cui il legame con la leflunomide è risultato esistente. Perdita di peso e ipertensione sono altri due effetti collaterali evidenziati. La leflunomide è teratogena. Anche se il metotrexato rimane il farmaco anti-reumatico, modificante la malattia, più usato, la leflunomide rappresenta un'utile alternativa, quando vi sia un'intolleranza al metotrexato. Per i suoi effetti collaterali la leflunomide è controindicata in tutti i soggetti che abbiano un qualsiasi tipo di sofferenza epatica. L'associazione di leflunomide e metotrexato è più efficace del solo metotrexato.

ANTAGONISTI DEL TUMOR NECROSIS FACTOR
(TNF-ALFA)

Il TNF-alfa è una citochina infiammatoria liberata dai monociti, dai macrofagi e dai linfociti T attivati; essa promuove le risposte infiammatorie, importanti nella patogenesi dell'artrite reumatoide. Il TNF-alfa si lega a due recettori, il tipo 1 TNF recettore (p55) e il tipo 2 TNF recettore (p75), che sono espressi su molti tipi di cellule. L'attività biologica del TNF-alfa può essere attenuata dai recettori solubili del TNF. Pazienti con artrite reumatoide hanno alte concentrazioni di TNF- α nel liquido sinoviale: esse sono associate all'erosione dell'osso. Di recente sono stati preparati 3 farmaci bloccanti il TNF, utilizzabili per uso clinico.

Farmaco	Azione principale	Via di somministrazione	Dose usuale	Metà vita
Leflunomide	Inibisce la sintesi delle pirimidine	Per bocca	Dose da carico 100 mg al giorno per 3 giorni, poi 20 mg al giorno	2 settimane
Etanercept	Si lega al TNF-alfa e al TNF-beta	Iniezione sottocutanea	25 mg due volte per settimana o 50 mg una volta alla settimana	4 giorni
Adalimumab	Anticorpo umano anti-TNF-alfa	Iniezione sottocutanea	40 mg ogni due settimane	2 settimane
Infliximab	Anticorpo chimerico anti-TNF-alfa	Uso per via venosa	3 mg/kg di peso a 0, 2 e 6 settimane; poi ogni 8 settimane. Con incompleta risposta, la dose di mantenimento può essere gradualmente aumentata fino a un massimo di 10 mg al giorno	9 giorni
Anakirina	Antagonista del recettore della interleuchina-1	Iniezione sottocutanea	100 mg al giorno	6 ore