

MeB – Pagine Elettroniche

Volume II

Giugno 1999

numero 6

APPUNTI DI TERAPIA

Un nuovo farmaco nella cura dell'artrite reumatoide: la leflunomide

G. Bartolozzi

Dipartimento di Pediatria, Università di Firenze

L'artrite reumatoide dell'adulto e l'artrite cronica giovanile sono malattie progressive, caratterizzate da un quadro clinico d'intensità medio-grave, da declino funzionale e dalla possibilità di danni permanenti. A parte il trattamento con FANS, sono entrati gradualmente in uso farmaci diversi (sali d'oro, metotrexato, penicillamina, anticorpi anti-TNF, sulfasalazina) molto più aggressivi e diretti a modificare profondamente l'origine della malattia. Di recente infatti l'obiettivo da raggiungere è la modificazione dello stato di malattia, piuttosto del controllo dei sintomi, come veniva fatto nel passato. Con questi nuovi farmaci ci si propone, sulla base su un ampio rapporto efficacia/tossicità, di diminuire i sintomi e i segni clinici della malattia, di ritardarne la progressione, di prevenire le erosioni delle articolazioni e infine di migliorare la capacità funzionale e la qualità di vita dei pazienti.

Le leflunomide (L), l'ultimo dei farmaci usati in questo senso, è un immuno-modulatore, che inibisce la sintesi *de novo* delle pirimidine, inibendo selettivamente l'enzima chiave, rappresentato dalla diidro-orotato-deidrogenasi. Sono soprattutto i linfociti T che risentono dell'azione della L, anche quelli attivati con meccanismo autoimmune. L'uso della L nella cura dell'artrite reumatoide si basa proprio sul concetto che nella genesi della malattia giochino un ruolo prevalente i linfociti T attivati.

Poiché ormai da una decina di anni non veniva presentato un nuovo farmaco attivo nella cura dell'artrite reumatoide, la comparsa della L è stata ben accolta dai reumatologi.

Un gruppo di reumatologi europei ha condotto uno studio in fase III per confrontare la L con il placebo e con la sulfasalazina, una sostanza che è già usata con successo nella cura di fondo dell'artrite reumatoide.

358 pazienti sono stati assegnati a caso al gruppo trattato con L (100 mg al giorno per 3 giorni, seguiti da 20 mg al giorno per 24 settimane), al gruppo trattato con placebo e al gruppo che riceveva sulfasalazina (0,5 g al giorno, con aumento progressivo fino a 2 g al giorno alla 4° settimana di trattamento). I parametri di valutazione furono:

- il dolore
- la tumefazione delle articolazioni
- il giudizio complessivo del ricercatore e del paziente

Nessuno dei pazienti trattati era in età pediatrica.

I risultati furono i seguenti:

- il dolore diminuì di 7,2 punti nel gruppo trattato con L, di 3,4 punti nel gruppo placebo e di 6,2 punti nel gruppo trattato con sulfasalazina
- la tumefazione diminuì di 1,1 punti nel gruppo trattato con L, di 0,3 punti nel gruppo placebo e di 1,0 punti nel gruppo trattato con sulfasalazina
- il giudizio generale diminuì di 1,1 punti nel gruppo trattato con L, di 0,4 punti nel gruppo placebo e di 1,1 punti nel gruppo trattato con sulfasalazina
- complessivamente le diminuzioni furono di 9,7 punti nel gruppo trattato con L, di 4,3 punti nel gruppo placebo e di 8,1 punti nel gruppo trattato con sulfasalazina

L'esame radiografico dimostrò che la progressione della malattia fu nettamente inferiore nel gruppo che ricevette L o sulfasalazina, che il placebo ($p < 0,01$).

I soggetti trattati con L presentarono alcuni effetti collaterali, quali diarrea (15%), nausea (10%), alopecia (8%) ed esantema (10%). Le prove di funzionalità epatica risultarono positive in qualche caso (3 pazienti) del gruppo trattato con L e del gruppo trattato con sulfasalazina (5 casi). Nel gruppo sulfasalazina vennero riscontrati due pazienti con agranulocitosi reversibile.

Oggi sappiamo che l'evoluzione dell'artrite reumatoide è in relazione all'intensità delle risposte della fase acuta. Ne deriva che la limitazione delle risposte infiammatorie in questa fase iniziale è elemento essenziale del trattamento: la L si associa a una riduzione significativa della velocità di sedimentazione e della PCR.

Viene concluso che la L ha un effetto simile a quello della sulfasalazina e nettamente superiore a quello del placebo. I benefici della L si manifestano sia in pazienti in stadio iniziale di malattia che in pazienti in stadio tardivo.

L'utilità di poter disporre di un nuovo farmaco di fondo nella cura dell'artrite reumatoide deriva anche dal fatto che un buon numero di pazienti, trattati con uno o con un altro farmaco, deve sospendere il trattamento o perché esso non funziona o perché non può essere tollerato per la presenza di effetti collaterali. Questi pazienti possono essere trattati con un altro farmaco di fondo in successione o in combinazione.

Mentre la maggior parte dei farmaci di fondo richiede alcuni mesi perché l'azione divenga visibile, per la L è stato riscontrato invece un inizio molto più rapido dell'attività. Questo aspetto non va sottovalutato per migliorare l'accettabilità da parte dei pazienti.

Bibliografia

- Bartlett RR, Anagnostopoulos H, Zielinski T et al - Effects of leflunomide on immune responses and models of inflammation - *Semin Immunopathol* 14, 381-94, 1993

- Madhok R, Capell HA - Outstanding issued in use of disease-modifying agents in rheumatoid arthritis - Lancet 353, 257-8, 1999
- Smolen JS, Kalden JR, Scott DL et al - Efficacy and safety of leflunomide compared with placebo and sulphasalazine in active rheumatoid arthritis: a double-blind, randomised, multicentre trial - Lancet 353, 259-66, 1999