

LA NUOVA ALTERNATIVA TERAPEUTICA NELL'ARTRITE REUMATOIDE

Lucia Calcabrini, Annalisa Marchetti, Pietro Leccese, Lucia Pettinari

Maria Giovanna Danieli

Clinica Medica, Dipartimento di Medicina Interna, Malattie Immuno-allergiche e respiratorie, Azienda Ospedali Riuniti di Ancona

Che cos'è l'Artrite Reumatoide?

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica su base autoimmune il cui principale bersaglio è rappresentato dalle articolazioni. A livello articolare infatti, il processo infiammatorio determina una distruzione del tessuto osseo e cartilagineo tale da determinare una progressiva perdita della funzione articolare stessa con gravi limitazioni nella vita del singolo. L'Artrite Reumatoide non è soltanto una patologia delle articolazioni, perché può coinvolgere altri distretti dell'organismo, quali cute, muscolo, polmone, cuore, occhio, sistema nervoso periferico, ecc...

Chi conosce l'AR sa come questa malattia possa avere esordio e decorso variabili, presentandosi in maniera subdola, con un modesto coinvolgimento articolare o al contrario avere un decorso aggressivo.

Perché esiste questa variabilità?

Che cosa regola questa variabilità?

L'eziologia dell'AR non è nota, ma ciò che si è potuto dimostrare è la presenza di una predisposizione genetica a sviluppare, sotto l'effetto di fattori scatenanti (infezioni intercorrenti virali e/o batteriche, traumi, interventi chirurgici, stress psicologico...), una più o meno esaltata risposta immunitaria. Così in funzione di questa reattività immunitaria, dell'attivazione ed infiltrazione di cellule infiammatorie nello strato sinoviale, e del rilascio di mediatori dell'infiammazione (citochine), si possono sviluppare forme più o meno aggressive di AR, che, come dicevamo, possono avere importanti conseguenze nella vita del singolo, compromettendone sia la vita di relazione che quella lavorativa sino alla perdita dell'autosufficienza.

Che cosa possiamo fare?

La risposta più semplice è fare diagnosi precoce. Pochi dubbi esistono sull'efficacia di un trattamento iniziato nei primi mesi dalla diagnosi di malattia, sia perché precoce è il danno in corso di AR sia perché un ritardo nell'iniziare la terapia può avere effetti negativi nel tempo. La terapia deve garantire non solo il controllo del processo infiammatorio e della conseguente sintomatologia dolorosa, ma anche mantenere e

soprattutto cercare di recuperare la funzionalità articolare, rallentando l'evoluitività e la progressione di malattia.

Quali sono i farmaci impiegati nell'AR?

I farmaci usati in prima linea sono i cosiddetti farmaci di fondo o DMARDs, farmaci anti-reumatici modificatori di malattia, cioè in grado di modificare l'andamento della malattia. Questi possono essere somministrati per bocca o per via intramuscolare, in mono o in terapia di combinazione, ed includono l'idrossiclorochina, la sulfasalazina, i sali d'oro, il metotressato (MTX), la ciclosporina (Csa), l'azatioprina, la leflunomide. Con l'introduzione dei DMARDs, nel tempo, si è assistito ad un netto miglioramento clinico e biochimico dell'attività di malattia. Di questi i più efficaci sono MTX, Csa e leflunomide. Queste molecole, se somministrate in fase precoce di malattia, possono fornire soddisfacenti risultati nella maggior parte dei casi. In altri casi o per intolleranza farmacologica, o per la presenza di forme più aggressive di AR, refrattarie o solo parzialmente responsive alle terapie applicate, questi farmaci non sono sufficienti.

In questi casi alla sinovite clinicamente attiva (dolore, tumefazione, calore, rossore ed alterata funzionalità articolare), si associa una progressione del danno delle strutture articolari con evidenza radiologica di nuove erosioni.

L'interesse medico e farmaceutico nell'acquisire più informazioni relative ai meccanismi patogenetici che sottintendono l'AR, ha permesso di focalizzare l'attenzione su una particolare citochina, il TNF α (Tumor necrosis factor alfa), che partecipa attivamente ad innescare ed automantenere questo processo infiammatorio. Infatti questa citochina è in grado di agire su più bersagli, come le cellule del tessuto osseo, cartilagineo e sinoviale, effettori del danno articolare.

Da queste evidenze sperimentali sono stati realizzati, tramite processi di ingegneria genetica e molecolare, i cosiddetti farmaci biologici, in grado di interferire selettivamente con specifici bersagli cellulari ed umorali della risposta immune dell'AR. Sono gli antagonisti del TNF α , cioè molecole che interferiscono selettivamente con questa citochina così da:

- ridurre l'afflusso di linfociti al tessuto sinoviale e di conseguenza la produzione di citochine pro-infiammatorie

- sopprimere la produzione di nuovi piccoli vasi sanguigni a livello della membrana sinoviale.

A seconda del tipo di molecola e delle modalità di azione si distinguono

- anticorpi chimerici monoclonali anti-TNF α , Infliximab (Remicade ®), la cui modalità di somministrazione è per via endovena,
- recettori solubili del TNF, Etanercept (Enbrel fl ®), somministrabile per via sottocute due volte alla settimana,
- l'Adalimumab (Humira ®), la cui struttura è simile ad una immunoglobulina umana che agisce bloccando l'interazione fra il TNF α ed i suoi recettori specifici di superficie, p55 e p75. Anche questo farmaco è somministrabile per via sottocute solo due volte al mese, può essere usato in monoterapia o in combinazione con il metotressato o altro farmaco di fondo.
- l'Anakinra (Kineret ®), che è diretto verso un altro tipo di citochina, l'interleuchina 1 (IL-1), anch'essa presente nel sito dell'infiammazione sinoviale. In particolare questo farmaco blocca il legame dell' IL-1 α e IL-1 β al recettore dell'IL-1.

Alla oramai dimostrata efficacia dei farmaci biologici nel controllare i sintomi e segni dell'AR, sia in fase precoce di malattia che in pazienti con AR di lunga data, noi medici ci troviamo di fronte all'aumentata richiesta degli stessi da parte del singolo.

A questa domanda è nostro dovere rispondere seguendo le direttive condivise, cioè indicazioni proposte dall'American College of Rheumatology e dalla Società Italiana di Reumatologia.

Il ricorso ai farmaci biologici è, al momento, destinato ai pazienti con AR aggressiva e resistente ad una terapia di combinazione che comprenda il metotressato, farmaco di riferimento per l'AR.

E' inoltre importante evitare di esporre il singolo a un maggiore rischio di eventi avversi che si potrebbero correre con questo nuovo trattamento. In effetti, nonostante siano nel complesso sicuri e ben tolleranti, i biologici possono dare sia una blanda reazione cutanea in sede di inoculo del farmaco sia sintomi più impegnativi come cefalea, nausea, febbre e più raramente orticaria e shock anafilattico, quando somministrati per endovena. Proprio perché farmaci di recente impiego, non sono state ancora ben definite alcune possibili relazioni fra gli anti-TNF α e complicanze più gravi come infezioni sia comuni che opportunistiche, patologie demielinizzanti, sindromi "Lupus-like", scompenso cardiaco congestizio, neoplasie e linfomi.

Come per ogni esperienza di vita, anche nel mondo della medicina ci troviamo di fronte a delle scelte difficili da prendere. Così di fronte alla scelta di un farmaco occorre valutare il meccanismo d'azione dello stesso, le sue potenzialità in relazione all'attività di malattia, gli effetti collaterali, le preferenze del soggetto.

Nel nostro Istituto, abbiamo valutato trentasei pazienti affetti da AR attiva e refrattaria alle terapie di associazione con DMARDs che hanno ricevuto un trattamento con Infliximab e Metotressato. Il nostro studio ha permesso di registrare un progressivo e costante miglioramento clinico e biumorale, confermando, come in altri studi, la validità di questa terapia di associazione sia nel breve che nel lungo tempo. I risultati sono stati incoraggianti anche per ciò che riguarda la tollerabilità dello schema terapeutico applicato.