



UNIVERSITÀ
DI PAVIA

DIPARTIMENTO DI SCIENZE DEL FARMACO

Direttore Chiar.ma Prof.ssa Simona Collina

**LAUREA MAGISTRALE A CICLO UNICO IN
FARMACIA**

Artrite Reumatoide: nuovi approcci terapeutici

Relatore:
Chiar.^{ma} Prof. Barbieri Annalisa

Tesi di Laurea Magistrale a Ciclo Unico di
Elisa Caliendo

Anno Accademico 2025/2026

Artrite Reumatoide: nuovi approcci terapeutici

L'Anakinra è un antagonista ricombinante del recettore dell'Interleuchina-1 (IL-1Ra) ampiamente impiegato nel trattamento dell'Artrite Reumatoide (AR). Prodotto nel sistema batterico *Escherichia coli*, il farmaco presenta un peso molecolare di 17,3 kDa e una totale assenza di glicosilazione. Queste caratteristiche biochimiche ne condizionano drasticamente la farmacocinetica, determinando un'emivita ultrabreve (4-6 ore) e la conseguente necessità di un rigido regime di somministrazione sottocutanea quotidiana.

Il presente lavoro di tesi si propone di analizzare criticamente il posizionamento clinico e farmaco-economico di Anakinra all'interno dell'algoritmo terapeutico dell'Artrite Reumatoide. Attraverso un'analisi comparativa head-to-head, la molecola è stata messa a confronto con i principali farmaci biologici concorrenti, tra cui gli anti-TNF (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab), l'anti-IL-6 (Tocilizumab) e i modulatori della costimolazione linfocitaria (Abatacept), valutandone le modalità di somministrazione, l'efficacia clinica, il profilo di sicurezza e l'impatto sul Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Infine, l'elaborato esplora le recenti frontiere di riposizionamento farmacologico (drug repurposing) della molecola.

Rheumatoid Arthritis: New Therapeutic Approaches

Anakinra is a recombinant interleukin-1 receptor antagonist (IL-1Ra) widely used in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). Produced in the *Escherichia coli* bacterial expression system, the drug has a molecular weight of 17.3 kDa and completely lacks glycosylation. These biochemical characteristics drastically condition its pharmacokinetics, resulting in an ultra-short terminal half-life (4–6 hours) and the consequent requirement of a rigid daily subcutaneous administration regimen.

This thesis aims to critically evaluate the clinical and pharmaco-economic positioning of anakinra within the therapeutic algorithm of rheumatoid arthritis. Through a head-to-head comparative analysis, the molecule was evaluated against its main competing biologic agents, including TNF- α inhibitors (adalimumab, etanercept, infliximab, golimumab), the anti-IL-6 receptor antibody (tocilizumab), and T-cell costimulation modulators (abatacept), assessing their administration routes, clinical efficacy, safety profiles, and impact on the National Health Service. Finally, the study explores the recent drug repurposing frontiers of the molecule.

Ringraziamenti

Desidero ringraziare innanzitutto la Professoressa Barbieri, relatrice di questa tesi, per la disponibilità, la pazienza e la fiducia dimostrate durante tutto il percorso. Grazie per avermi guidata con professionalità e per aver reso questo lavoro un'esperienza di crescita.

Mamma,

grazie per aver creduto in me quando io ho smesso di farlo, grazie per essere stata con il fucile puntato, senza mai lasciarmi la possibilità di mollare, perché se tu avessi lasciato la presa, io l'avrei fatto di conseguenza, e tu lo sapevi. Se questo traguardo è diventato realtà è perché tu, ancora prima di me, hai sempre saputo che un giorno ce l'avrei fatta.

Ti ringrazio anche per essere riuscita ad abbassare i tuoi standard.

Papi,

grazie per esserci stato nel tuo modo silenzioso e discreto. Per aver rispettato i miei tempi, senza mai farmi pesare un esame andato male o un momento di difficoltà. Non hai mai avuto bisogno di tante parole per farmi capire che eri dalla mia parte.

Zietti e Gabri,

Grazie per aver fatto il tifo per me in questi anni, grazie per ogni incoraggiamento e per aver condiviso ogni piccolo traguardo come fosse anche il vostro.

Fedina,

grazie per aver reso molte giornate di studio un po' meno pesanti con i tuoi infiniti audio pieni di gossip.

Più che un ringraziamento, però, voglio lasciarti un augurio. Ti auguro di vivere ogni momento di questo lunghissimo percorso universitario con entusiasmo, senza mai smettere di credere in te stessa e nelle tue capacità. Anche quando il traguardo ti sembrerà troppo lontano, le pagine infinite e il pianto prenderà il sopravvento, ricordati che il traguardo arriva sempre. Oggi io ne sono la prova. Goditi fino in fondo l'esperienza fuori casa, perché ti farà crescere molto più di quanto immagini.

Franci Cocca,

grazie per aver marciato insieme a me, non solo lungo il percorso universitario, ma anche in tutte quelle infinite camminate verso l'università, tra critiche non richieste e qualche lamentela. Grazie per i pomeriggi passati in via Indipendenza a preparare torte, esami, ma soprattutto per aver reso Pavia, fin dal primo giorno, un posto da chiamare casa... Un po' meno grazie per avermi trascinato a fare shopping.

Emily,

grazie per aver portato nella mia vita un'ondata di leggerezza proprio quando ne avevo più bisogno. Grazie per tutte le risate, per i momenti passati al dm e da action e per la capacità di rendere più bello anche un pomeriggio qualsiasi. Grazie per avermi sempre aperto le porte di casa tua ogni qualvolta ne avessi bisogno.

Cri,

grazie per essere stato molto più di un semplice coinquilino. Sei stato il mio primo coinquilino, ma soprattutto un amico e, in tanti momenti, un fratello. Porterò sempre con me il tuo tono di voce decisamente poco discreto, le infinite provocazioni e la tua straordinaria capacità di riuscire a farmi perdere la pazienza come nessun altro.

Matte, Fra e Ale,

grazie per quelle interminabili e logoranti giornate di studio tra l'esselunga e il metelocale... ricche di soddisfazioni, di mare, di partite a carte e di focaccia. Sullo studio forse possiamo discuterne, ma sui ricordi che mi avere regalato non ci sono dubbi. Grazie per aver remato insieme a me.

Sofi, Filo, Bibi, Gio e Chiara,

grazie per aver compreso tutti i miei "no" di questi anni, le uscite rimandate, i messaggi a cui rispondevo troppo tardi e tutti quei momenti in cui l'università veniva prima di tutto. Grazie per aver continuato a esserci senza mai farmelo pesare. Oggi possiamo finalmente dirlo: ne è valsa la pena.

Ale,

grazie per avermi ricordato, ogni volta che vedevo solo la strada che mancava, quanta ne avevo già percorsa. Per avermi insegnato a guardare avanti senza dimenticare tutto quello che avevo già conquistato. Grazie per aver ascoltato i miei racconti sulla chimica facendomi sentire la più colta ed istruita, per aver gioito di ogni esame come se fosse il tuo e per avermi messo, ogni tanto, un po' di fretta... ma solo perché non vedevi l'ora che questa laurea arrivasse, per poter finalmente ricominciare a vivere tutte le cose che avevamo rimandato.

E credo che poche persone abbiano saputo gioire per me con la sincerità con cui l'hai fatto tu. Grazie per aver aspettato questo giorno insieme a me.

Meri,

grazie per essere stata molto più di un'amica. Sei stata una compagna di studio, un punto di riferimento e, soprattutto, una guida. Con il tuo esempio mi hai insegnato cosa significhi davvero studiare con costanza, disciplina e determinazione ed esaurimento.

Sei stata una delle poche persone a conoscere il giorno preciso degli esami e il perché lo sai... Grazie per tutti i messaggi di forza che mi hai mandato prima di ogni esame, per tutte le energie positive e per ogni preghiera, sapere che dall'altra parte c'eri tu ad aspettare il mio racconto, ascoltando ogni dettaglio, ogni emozione, ogni paura e ogni gioia è impagabile.

Grazie per essere stata sincera con me, anche quando significava dirmi qualcosa che non mi sarei voluta sentire dire.

Abbiamo condiviso paure, pianti, soddisfazioni e tantissimi traguardi.

Adesso tocca a te. Ti auguro di vivere quest'ultimo anno con la stessa forza, la stessa resilienza e la stessa determinazione che hai trasmesso a me, e con meno esaurimento.

Ti aspetto amica mia

Franci grazie per essere stato un ottimo professore di chimica, un compagno di viaggio, un tutor e il sostegno più grande che potessi desiderare.

Grazie per aver sopportato la versione peggiore di me: quella stanca, nervosa, arrabbiata, scoraggiata, acida... e anche un po' piagnucolosa.

Grazie per aver scelto di restare, sempre.

Grazie per aver aspettato il mio ballo dopo ogni esame andato bene. Sono piccoli momenti che porterò sempre nel cuore.

Grazie per essere stato, e per continuare ad essere, il mio fan numero uno.

Con tutto il mio amore, grazie.

Luca,

grazie per essere stato il fratello che chiunque vorrebbe avere.

Grazie per essere stato il mio tecnico informatico di fiducia, il mio consulente, il mio psicologo e, in qualche modo, anche il mio relatore.

Sei stato uno dei pochi prescelti a conoscere il giorno preciso di ogni mio esame e ti ringrazio per essere stato un vero uomo d'onore, senza mai rivelare alla mamma né una bocciatura, né una data d'esame.

Grazie per aver custodito ogni mio segreto e per aver sempre creduto in me, anche quando eri il primo a farmi notare le cose, con il tuo modo di fare un po' brusco, ma sempre sincero. Dietro ogni tua parola c'era soltanto il desiderio di vedermi arrivare fino in fondo.

Senza di te il trasferimento a Pavia e tante altre cose che solo noi conosciamo non sarebbero mai state possibili. Per questo te ne sarò sempre grata.

Sei stato il mio porto sicuro, la persona che sapevo di poter chiamare in qualsiasi momento, una delle certezze più grandi di questo percorso e, soprattutto, della mia vita.

E oggi, come dici tu... sono diventata una scienziata.

Infine, un pensiero va ai miei angeli custodi. Mi piace pensare che oggi stiate festeggiando questo traguardo insieme a me. Mi avete accompagnata in ogni passo di questo percorso e continuerete a farlo, ogni giorno della mia vita. Grazie

... e se questa vita é un viaggio, menomale siete qui
... ogni volta che non so volare.

Indice

1.	Introduzione.....	1
2.	L'artrite Reumatoide.....	5
2.1	Eziopatogenesi	5
2.2	Quadro clinico dell'artrite reumatoide.....	8
2.2.1	Manifestazioni articolari.....	8
2.2.2	Manifestazioni extra-articolari.....	9
2.3	Sintomi e diagnosi	9
2.4	Terapia	13
3.	Cura Farmacologica.....	17
3.1	Farmaci Biologici ANTI TNF.....	17
3.1.1	Tumor Necrosis Factor (TNF) e i suoi recettori.....	18
3.2	Adalimumab	19
3.3	Etanercept	21
3.4	Tocilizumab	22
3.5	Cenni su altri farmaci biologici	23
3.6	Farmaci Biosimilari.....	25
3.6.1	Infliximab	25
3.7	Profilo di sicurezza ed effetti collaterali degli inibitori del TNF α nell'AR	27
3.8	Anakinra: l'antagonista del recettore dell'IL-1	28
4.	Anakinra	30
4.1	Farmacocinetica di Anakinra	31
4.1.1	Assorbimento e biodisponibilità	31
4.1.2	Distribuzione	31
4.1.3	Eliminazione e clearance renale	31
4.2	Meccanismo d'azione, efficacia clinica ed effetti avversi di Anakinra	32
4.2.1	Meccanismo di azione	32
4.2.2	Efficacia clinica	33
4.2.3	Effetti avversi	35
5.	Posizionamento clinico e farmaco-economico di Anakinra	36
5.1	Analisi comparativa: Anakinra e Adalimumab	36
5.2	Analisi comparativa: Anakinra ed Etanercept	37
5.3	Analisi comparativa: Anakinra e Tocilizumab	39
5.4	Analisi comparativa: Anakinra e Infliximab	40
5.5	Analisi comparativa: Anakinra e Golimumab	42
5.6	Analisi comparativa: Anakinra e Abatacept.....	43
6.	Considerazioni finali.....	45
6.1	Sviluppi futuri: dal riposizionamento al COVID-19	45
	Bibliografia	48

1. Introduzione

L'artrite reumatoide (AR) è una patologia infiammatoria cronica sistemica, a eziologia autoimmune, caratterizzata da un coinvolgimento articolare progressivo e potenzialmente invalidante il cui maggior interessamento risulta essere articolare e simmetrico dello scheletro assiale ed appendicolare (Fig. 1). Le manifestazioni cliniche iniziali sono prevalentemente a carico delle articolazioni, che si presentano dolenti, tumefatte, rosse, calde; il dolore e la tumefazione provocano limitazioni nel movimento e l'interessamento articolare si distribuisce in modo bilaterale e simmetrico.

I fattori prognostici di evoluzione dell'AR sono:

- Numero elevato di articolazioni colpite;
- La positività del fattore reumatoide nel siero (un autoanticorpo diretto contro le Ig umane di classe G) e degli anticorpi anti-peptide citrullinato ciclico (anti CCP)
- Il sesso femminile;
- La presenza dell'epitopo HLA DR4.

La diagnosi viene formulata combinando la presenza dei caratteristici sintomi articolari ed extrarticolari con le indagini di laboratorio; i più utili per supportare la diagnosi sono gli indici di flogosi (VES, PCR, alfa2-globulinemia, fibrinogeno, generalmente significativamente aumentati), la positività degli anticorpi anti-CCP e del fattore reumatoide IgM (autoanticorpo di classe IgM che reagisce con le IgG).

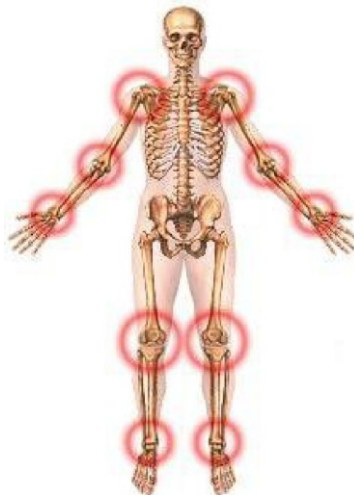


Figura 1. Siti coinvolti nell'Artrite Reumatoide

La prevalenza globale è stimata tra lo 0,5 e l'1% della popolazione adulta, con una maggiore incidenza nel sesso femminile e un rapporto donna/uomo di circa 3:1. L'esordio clinico avviene più frequentemente tra i quaranta e i sessanta anni di vita, sebbene la malattia possa manifestarsi a qualsiasi età [1]. Esiste infatti l'Artrite Idiopatica Giovanile

Sistemica (AIG) che è una patologia auto infiammatoria poligenica che si manifesta, in pazienti di età inferiore ai 17 anni i cui sintomi sono da ricercarsi in articolari ed extra-articolari con febbre, anemia, rash, incremento degli indici di infiammazione.

Da un punto di vista clinico, l'artrite reumatoide si presenta tipicamente come una poliartrite simmetrica che coinvolge le articolazioni periferiche come le metacarpo-falangee e le interfalangee prossimali, ed è associata a dolore, tumefazione e rigidità mattutina protratta oltre i sessanta minuti. In assenza di un trattamento adeguato, l'infiammazione cronica conduce a erosioni ossee, deformità articolari e perdita irreversibile della funzione. L'artrite reumatoide è inoltre una malattia sistemica siccome può interessare numerosi organi e apparati. Le manifestazioni extra-articolari comprendono noduli reumatoidi, coinvolgimento polmonare, cardiovascolare e vascolare, contribuendo a un aumento della morbidità e della mortalità complessiva [2].

La patogenesi dell'artrite reumatoide è multifattoriale e deriva dall'interazione tra predisposizione genetica e fattori ambientali. Un ruolo chiave è svolto da specifici alleli del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II, in particolare HLA-DRB1, che favoriscono la presentazione antigenica e l'attivazione di linfociti T autoreattivi [3]. Tra i fattori ambientali maggiormente associati allo sviluppo della malattia figurano il fumo di sigaretta, alcune infezioni e alterazioni del microbiota intestinale, che possono indurre modificazioni post-traduzionali delle proteine, come la citrullinazione. Questo processo porta alla formazione di neoantigeni in grado di stimolare la produzione di autoanticorpi, quali il fattore reumatoide (RF) e gli anticorpi anti-peptidi citrullinati (anti-CCP), ampiamente utilizzati come marcatori diagnostici e prognostici [4].

L'etiopatogenesi di questa malattia rimane ancora non nota, ma si presume possa derivare da fattori ambientali, genetici ed infettivi, non ultima una infezione da *Porphydomonas gingivalis*, responsabile della citrullinazione di proteine sieriche e formazione di autoanticorpi (anticorpi antiCCP).

Per l'insorgenza di questa patologia è chiamata in causa anche una predisposizione genetica per la presenza del cosiddetto "epitopo reumatoide", una sequenza amminoacidica (LLE Q RRAA) dell'antigene di istocompatibilità HLA DRB1.

Attraverso l'HLA, l'antigene viene presentato da cellule dendritiche, macrofagi e sinoviociti ai linfociti T CD4+ che, se co-stimolati, inducono la produzione di autoanticorpi da parte dei linfociti B e di cloni di cellule T autoreattive (Fig.2). Queste inducono la produzione di citochine, molecole di adesione, proteasi, radicali liberi, ossido nitrico, neuropeptidi, che contribuiscono all'infiammazione.

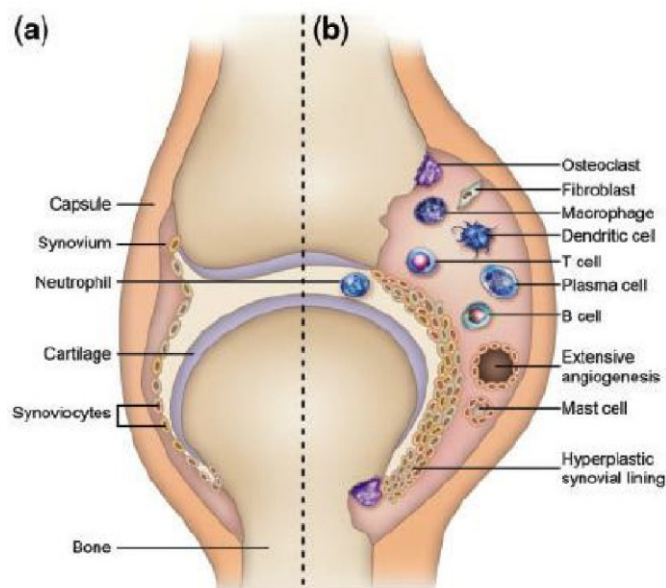


Figura 2: a. Normale e sana articolazione; b. Articolazione affetta da Artrite Reumatoide

Il trattamento dell'artrite reumatoide ha come obiettivo il raggiungimento della remissione clinica o di una bassa attività di malattia, secondo il principio del *treat-to-target*, raccomandato dalle principali linee guida internazionali [5].

La strategia terapeutica convenzionale comprende farmaci che agiscono sulla sintomatologia e sulla progressione biologica della malattia:

- i glucocorticoidi sono farmaci generalmente usati a basse dosi in fase iniziale di malattia, subito dopo aver effettuato una diagnosi di certezza; agiscono sull'infiammazione articolare e sistemica, ma sono anche in grado di rallentare la progressione della malattia infiammatoria;
- gli analgesici ed i FANS sono prescritti per il trattamento sintomatico del dolore e per ridurre l'entità dell'infiammazione articolare e sistemica, caratteristica comune di tutte queste malattie;
- metotrexate, sulfasalazina, idrossiclorochina, leflunomide, ciclosporina - i cosiddetti "Disease modifying antirheumatic drugs" (DMARDs) - che sono farmaci in grado di modificare il decorso della malattia.

Invece, la strategia terapeutica che prevede l'uso dei farmaci biotecnologici comprende una serie di farmaci che agiscono direttamente sulle citochine o su meccanismi cellulari di modulazione biologica, che sono gli effettori della risposta infiammatoria ed infine anche sulla progressione biologica della malattia. Questi farmaci vengono usati in caso di fallimento o di impossibilità ad usare la prima strategia terapeutica, in genere associati ai farmaci di fondo tradizionali nella sola artrite reumatoide.

I farmaci antireumatici modificanti la malattia (DMARDs) rappresentano il cardine della terapia. I DMARDs convenzionali sintetici (csDMARDs), come il metotrexato, sono

considerati il trattamento di prima linea. Il metotrexato esercita la propria attività attraverso meccanismi multipli, tra cui l'inibizione della diidrofolato reduttasi e la modulazione della produzione di citochine pro-infiammatorie [6]. Tuttavia, il suo utilizzo può essere limitato da effetti avversi quali epatotossicità, mielosoppressione, tossicità polmonare e teratogenicità.

I **DMARDs biologici (bDMARDs)** comprendono anticorpi monoclonali o proteine di fusione dirette contro specifici bersagli molecolari, come TNF- α , IL-6 o CD20. Sebbene abbiano migliorato significativamente la prognosi dell'AR, il loro impiego è associato a un aumentato rischio di infezioni gravi e alla riattivazione di infezioni latenti, in particolare la tubercolosi [7].

I **DMARDs sintetici mirati (tsDMARDs)**, come gli inibitori delle Janus chinasi (JAK), rappresentano una recente innovazione terapeutica. Nonostante l'elevata efficacia, studi clinici e dati di farmacovigilanza hanno evidenziato un aumentato rischio di eventi trombotici e cardiovascolari in specifiche categorie di pazienti [8].

Dal punto di vista prettamente clinico, la Lega Europea Contro i Reumatismi (EULAR) ha rilasciato raccomandazioni per la gestione dell'AR, secondo le quali il trattamento con DMARDs dovrebbe essere iniziato al momento della diagnosi, allo scopo di raggiungere la remissione o la bassa attività di malattia in ogni paziente. Come trattamento in prima linea, l'EULAR raccomanda il metotrexato (MTX) o la terapia di combinazione con MTX e un altro DMARDs. L'utilizzo dei DMARDs, piuttosto che il farmaco biologico dall'inizio, evita il sovra-trattamento dei pazienti con AR, in considerazione che già il solo farmaco di fondo, in pazienti in fase molto precoce di malattia, può determinare, nel 30% dei casi, una remissione clinica. A tutti quei pazienti la cui risposta ad uno o più DMARDs è negativa entro i primi 6 mesi di trattamento dovrebbe essere somministrato il biologico insieme al MTX. È altresì raccomandato che i pazienti che non hanno risposto a un primo farmaco biologico (ad esempio un TNF- inibitore - iTNF), possono cambiare i-TNF ("switch"), oppure passare ad un biologico con un diverso meccanismo d'azione ("swap"). Sulla base di queste linee guida AIFA ha approvato, sempre nell'artrite reumatoide, in prima linea i DMARDs e in seconda linea i biologici, con l'eccezione dei casi in cui l'uso del DMARDs sia controindicato, nel qual caso il "biologico" può essere già prescritto dall'inizio. Ancora dibattuta e fonte di ricerche è la scelta del "biologico" da usare in prima linea, poiché ancora non si hanno criteri scientifici o evidenze cliniche di una maggiore efficacia dell'uno rispetto ad un altro farmaco.

Negli ultimi anni si è fatto strada un nuovo farmaco, **Anakinra** il quale è un antagonista ricombinante del recettore dell'interleuchina-1 (IL-1Ra), strutturalmente analogo all'inibitore endogeno dell'IL-1. Il farmaco agisce legandosi in modo competitivo al recettore IL-1R1, bloccando l'azione biologica di IL-1 α e IL-1 β e inibendo la cascata infiammatoria associata [9]. Anakinra è stato inizialmente approvato per il trattamento dell'artrite reumatoide attiva in pazienti adulti con risposta inadeguata ai DMARDs convenzionali. Successivamente, il suo utilizzo è stato esteso ad altre patologie autoinfiammatorie, evidenziando un profilo di efficacia e sicurezza peculiare [10].

2. L'artrite Reumatoide

L'artrite reumatoide è una patologia cronica autoimmune, con eziologia sconosciuta, che interessa prevalentemente la sinovia articolare spesso in maniera evolutiva e distruttiva [11]. Risulta caratterizzata da rigidità muscolare mattutina, colpendo inizialmente le articolazioni mobili in maniera simmetrica come spalla, ginocchio e mano, da sinovia infiammata che provoca la formazione del cosiddetto "panno sinoviale" che distrugge le strutture articolari locali, da progressiva disabilità e da conseguenze sistemiche quali stanchezza, anemia, disturbi cardiovascolari, polmonari e psicologici [12]. Tale malattia, nonostante non presentasse le caratteristiche tipiche come ad esempio erosione ossea, si dice essere stata scoperta in tribù del Nord America intorno al 1500. Nel 1859 l'artrite è stata definita reumatoide da Garrod ed è stata differenziata dalla febbre reumatica e dalla gotta.

Le malattie reumatiche sono diffuse nella popolazione italiana e si stima che artrite e artrosi colpiscano il 17,3 % della popolazione. Analizzando i dati Istat si evince l'aumento di prevalenza delle principali malattie reumatiche con le donne, in età adulta, colpite più degli uomini: circa il 22.1 % di artrite nelle donne contro il 12% negli uomini; nella popolazione anziana l'incidenza tra i due sessi è simile. Sebbene la malattia colpisca tutte le età, il periodo di maggiore incidenza è tra i 40 e i 60 anni. L'ultima indagine (Ministero della Salute, 2011) ha rivelato un'incidenza annuale di 40/100 mila casi di artrite reumatoide in tutto il mondo e solo in Italia nel 2009 sono stati effettuati circa 159 mila interventi di sostituzione protesica [13].

2.1 Eziopatogenesi

L'eziopatogenesi dell'artrite reumatoide non è completamente nota. Le cause scatenanti possono derivare dall'interazione tra una suscettibilità genetica di fondo e fattori ambientali scatenanti. Fra i fattori genetici responsabili possiamo trovare i sistemi HLA o i geni non HLA. Per i primi l'associazione più forte è con gli alleli del complesso maggiore di istocompatibilità di classe II, in particolare HLA-DRB1 e HLA-DR4, mentre per i secondi i geni coinvolti sono: PTPN22, STAT4, TRAF1-C5 e RANK.

I fattori ambientali che possono interagire per lo scatenarsi della patologia includono: il fumo di sigaretta, agenti infettivi sospettati di innescare l'autoimmunità tramite meccanismi di mimetismo molecolare o citrullinazione delle proteine oppure altri fattori quali esposizione a polveri di silice, oli industriali e l'inquinamento atmosferico (smog).

Il modello patogenetico attualmente più accreditato prevede che un individuo geneticamente predisposto entri in contatto con antigeni scatenanti attivando il sistema immunitario che sviluppa un'inflammatione acuta sostenuta sia dal sistema umorale sia da quello cellulare e facendo subentrare un processo di auto-mantenimento dell'inflammatione con cronicizzazione della patologia [4]. È stato dimostrato tramite

studi sierologici e colture linfocitarie, che il 60-70% dei pazienti di razza caucasica affetti da artrite reumatoide presenta gli antigeni di classe II HLA-DR4 e DR1.

Si pensa che lo scatenamento dell'inflammation articolare attraverso meccanismo di infezione diretta o indiretta, ipotesi più probabile in quanto prevede lo sviluppo di una risposta immunitaria crociata tra antigeni microbici e auto-antigeni articolari, possa derivare da uno o più antigeni fra:

- agenti batterici (streptococchi, E. Coli, alcuni clostridi, difteroidi, micobatteri e micoplasmi),
- agenti virali (Ebstein Barr Virus, Parvovirus B19, il virus della varicella, della rosolia, della parotite, Herpes Simplex Virus, etc.)
- superantigeni (proteine sintetizzate da streptococchi, stafilococchi e micoplasmi).

Autoantigeni quali epitopi del collagene, proteoglicani e frammenti Fc delle Ig-G sono coinvolti nell'eziopatogenesi dell'artrite reumatoide. Tali autoantigeni, però, intervengono soprattutto nel processo di cronicizzazione della malattia piuttosto che nello scatenamento; gli epitopi del collagene, ad esempio, vengono liberati durante i processi degenerativi dovuti allo sviluppo del panno sinoviale con conseguente produzione di anticorpi anti-collagene e immunocomplessi. Inoltre, nei soggetti affetti dalla patologia in esame, si ritrovano bassi livelli di enzimi coinvolti nella glicosilazione delle Ig-G con conseguente alterazione della normale struttura di tali immunoglobuline che vengono riconosciute come estranee dal sistema immunitario; si ha, quindi, la produzione del cosiddetto Fattore Reumatoide (FR) [4]. Il fattore reumatoide assume importanza anche dal punto di vista diagnostico e prognostico.

L'interazione della predisposizione genetica con la presenza di antigeni scatenanti dà il via alla risposta infiammatoria: si ha l'attivazione dei linfociti CD4+ con produzione di interleuchina IL-4 che a sua volta autoalimenta l'attivazione di questa classe di linfociti, nonché attiva anche i linfociti B, i monociti-macrofagi e i sinoviociti. Tutti gli elementi cellulari coinvolti concorrono nell'attivare altri gruppi di cellule, così da mantenere l'inflammation: ad esempio, i monociti-macrofagi producono IL-4 che stimola i linfociti CD4+ e attivano i linfociti B.

Questi ultimi sono i produttori del fattore reumatoide e degli anticorpi contro l'antigene scatenante con conseguente formazione di immunocomplessi che vanno a localizzarsi a livello della cartilagine articolare e del liquido sinoviale con conseguente infiammazione sinoviale acuta, nonché si depositano anche a livello dei vasi extra-articolari, come punto di partenza del danno sistemico. Le citochine prodotte dai linfociti T e dai macrofagi-monociti-sinoviociti (IL-1, IL-6, IL-8, INF- γ , TNF α , CSF-1) stimolano la proliferazione sinoviale e mantengono l'inflammation cronica con produzione del panno sinoviale. Quindi, nell'artrite reumatoide si verifica una perdita di equilibrio tra le citochine pro-infiammatorie e quelle antinfiammatorie [12].

La storia naturale dell'artrite reumatoide si articola in **tre fasi**: induzione, infiammazione e fase distruttiva, che corrispondono alle tappe fisiopatologiche della sinovite reumatoide.

Le fasi patogenetiche sono rispecchiate dalle tappe fisiopatologiche della sinovite reumatoide (Figura 3) [11]:

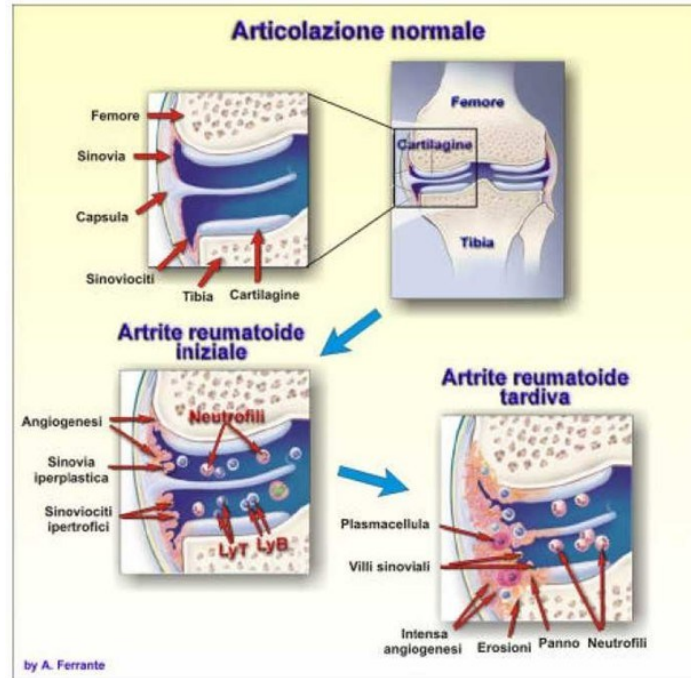


Figura 3: Patogenesi dell'artrite reumatoide

- **STADIO 1:** si ha la presentazione dell'antigene artritogenico ai linfociti T CD4+. La clinica, il laboratorio, gli aspetti istologici e radiologici non sono manifesti [11,12].
- **STADIO 2 e 3:** Reclutamento e amplificazione. Si assiste allo sviluppo della sinovite e alla cronicizzazione del processo: ha inizio la produzione del panno e la formazione dei villi. Comincia una sensazione di malessere generale e astenia (per produzione di IL-1 e TNF) con rigidità mattutina, si manifesta una tumefazione articolare e una dolorabilità alla digitopressione di alcune piccole articolazioni. Tali sintomi vanno progressivamente accentuandosi e coinvolgendo sempre più articolazioni, la dolorabilità diventa vero dolore e si aggiunge al quadro la limitazione funzionale per accumulo di liquido e proliferazione dei tessuti molli all'interno dell'articolazione. Il laboratorio indica aumenti degli indici di flogosi e del numero dei polimorfonucleati. Il quadro radiologico è invece ancora silente [11, 12, 13].
- **STADIO 4:** Formazione del panno sinoviale. Il panno sinoviale si sviluppa in modo centripeto: distrugge la cartilagine articolare dal punto in cui si continua con la membrana sinoviale. Il quadro clinico diventa totalmente conclamato con accentuazione di tutti i segni di flogosi, nonché aumenta la limitazione funzionale articolare, gli indici di laboratorio sono positivi e all'esame radiografico si apprezza un ispessimento della capsula, una diminuzione della rima articolare causata dai

processi distruttivi a carico della cartilagine e i segni di osteoporosi peri- articolare [11, 12].

- **STADIO 5:** il panno articolare invade la cartilagine, l'osso subcondrale, riempie tutta l'articolazione e altera l'integrità delle strutture peri- articolari, come tendini e legamenti. Dopo 20-30 anni dall'inizio del processo, i capi articolari possono risultare uniti. Ovviamente la sintomatologia è presente in grado elevato, inoltre si sviluppano deformità articolari e all'esame radiografico compaiono le erosioni [11, 12, 13].

2.2 Quadro clinico dell'artrite reumatoide

L'esordio dell'artrite reumatoide può essere graduale, subacuto o acuto. Nel 70% dei casi l'inizio è insidioso, con artralgie e rigidità mattutina che durano settimane o mesi prima di comparire le chiare manifestazioni di artrite [15]. Nel 20% dei pazienti l'esordio è subacuto, mentre nel 10% è acuto, con comparsa immediata di tumefazione, dolore e segni di flogosi. Manifestazioni sistemiche come febbre, perdita di peso, mialgia e rash cutaneo possono accompagnare il quadro articolare, ma raramente lo precedono. Modalità particolari di esordio includono il tipo palindromico, caratterizzato da episodi recidivanti di dolore e tumefazione articolare, e l'esordio simile alla polimialgia reumatica, più frequente nei pazienti anziani [13].

2.2.1 Manifestazioni articolari

Le manifestazioni articolari rappresentano il nucleo del quadro clinico dell'artrite reumatoide. La patologia colpisce tipicamente le articolazioni in maniera **simmetrica e poliar-ticolare**, seguendo un andamento centripeto. Le piccole articolazioni delle mani e dei piedi sono generalmente le prime interessate, con progressivo coinvolgimento di distretti più prossimali [16].

Segni e sintomi:

L'infiammazione articolare si manifesta con:

- Dolore spontaneo, continuo e aggravato dal movimento o dal carico;
- Rigidità articolare mattutina superiore a un'ora, spesso fino a 2-3 ore;
- Tumefazione articolare, dovuta a versamento sinoviale, iperplasia della membrana sinoviale o edema periarticolare;
- Rossore e calore locale;
- Limitazione funzionale, inizialmente secondaria alla sinovite e alla contrattura muscolare, successivamente correlata a deformità e anchilosi.

Deformità tipiche:

Con l'evoluzione cronica, l'artrite reumatoide può determinare deformità articolari caratteristiche:

- *Mano*: dita "a colpo di vento", en boutonniere, a "collo di cigno", pollice a Z;
- *Polso*: segno del tasto del pianoforte per sublussazione dorsale dell'ulna;

- *Piede*: metatarsalgia, sublussazione plantare delle teste metatarsali (“dita a martello”), valgismo dell’alluce;
- *Ginocchio*: deformazioni in varo o valgo, possibili cisti di Baker;
- *Colonna cervicale*: erosione dell’articolazione atlanto odontoidea con rischio di instabilità e compromissione midollare.

Coinvolgimento periarticolare:

Anche tendini e borse sierose possono essere colpiti:

- Tenosinoviti dolorose, spesso primo sintomo della malattia;
- Noduli reumatoidi periarticolari, che possono interferire con il movimento tendineo.

2.2.2 Manifestazioni extra-articolari

L’artrite reumatoide è una patologia sistemica, e l’interessamento extra-articolare può influire significativamente sulla prognosi [17]. Di seguito i possibili distretti anatomici coinvolti e le manifestazioni patologiche correlate.

- *Cute*: noduli reumatoidi sottocutanei, vasculite con microinfarti periungueali, porpora e ulcere;
- *Polmoni*: pleurite con versamento, malattia interstiziale, noduli polmonari, arterite polmonare. La sindrome di Caplan si osserva nei pazienti con concomitante pneumoconiosi;
- *Apparato cardiovascolare*: aumentato rischio di cardiopatia ischemica, pericardite subclinica, miocardite, endocardite da noduli, vasculite coronaria;
- *Muscoli*: ipotrofia da disuso o miopatia da corticosteroidi;
- *Ossa*: osteoporosi secondaria, erosioni periarticolari;
- *Sistema nervoso periferico*: neuropatie da intrappolamento, mononeurite multipla;
- *Reni e apparato gastroenterico*: coinvolgimento spesso iatrogeno o da vasculite/amiloidosi;
- *Occhio*: sclerite ed episclerite nei casi di malattia cronica e nodulare.

Complicanze funzionali

Il progredire dell’infiammazione determina perdita funzionale significativa. Le deformità articolari limitano le attività quotidiane e riducono la qualità di vita. L’AR può anche provocare dolore cronico, affaticamento e ridotta mobilità, elementi che concorrono all’invalidità [16].

2.3 Sintomi e diagnosi

La sintomatologia dell’artrite reumatoide è caratterizzata prevalentemente dal coinvolgimento articolare, con dolore associato a rigidità mattutina di lunga durata, generalmente stimata in almeno un’ora al risveglio. L’esordio è solitamente poliarticolare e interessa in modo tipico i polsi, le piccole articolazioni delle mani, spesso accompagnate

da tenosinovite dei tendini estensori e flessori delle dita, oltre a ginocchia, gomiti, caviglie, spalle e anche. Possono essere coinvolte tutte le articolazioni sinoviali, comprese quelle della colonna vertebrale, con particolare evidenza di alterazioni patologiche a livello cervicale. Le articolazioni colpite risultano dolenti e il dolore, presente anche a riposo, aumenta in seguito alla palpazione o al movimento; la sua intensità può variare in relazione a fattori climatici e stagionali [13].

Tra i segni clinici caratteristici si osservano gonfiore articolare, dovuto al versamento intra-articolare e al processo infiammatorio sinoviale, arrossamento e aumento della temperatura cutanea sovrastante. Con la progressione della malattia si assiste a una compromissione della funzionalità articolare, inizialmente legata al dolore e successivamente alla contrattura muscolare, con possibile evoluzione verso anchilosi e deformità articolari. Deformazioni tipiche interessano le dita delle mani, con aspetti “ad asola” o “a collo di cigno”, deviazione a Z del pollice e deviazione ulnare del polso; a livello degli arti inferiori possono manifestarsi ginocchia flesse, piede piatto, alluce valgo e dita “a martello” (Figura 4) [11].



Figura 4: deformazione alla mano

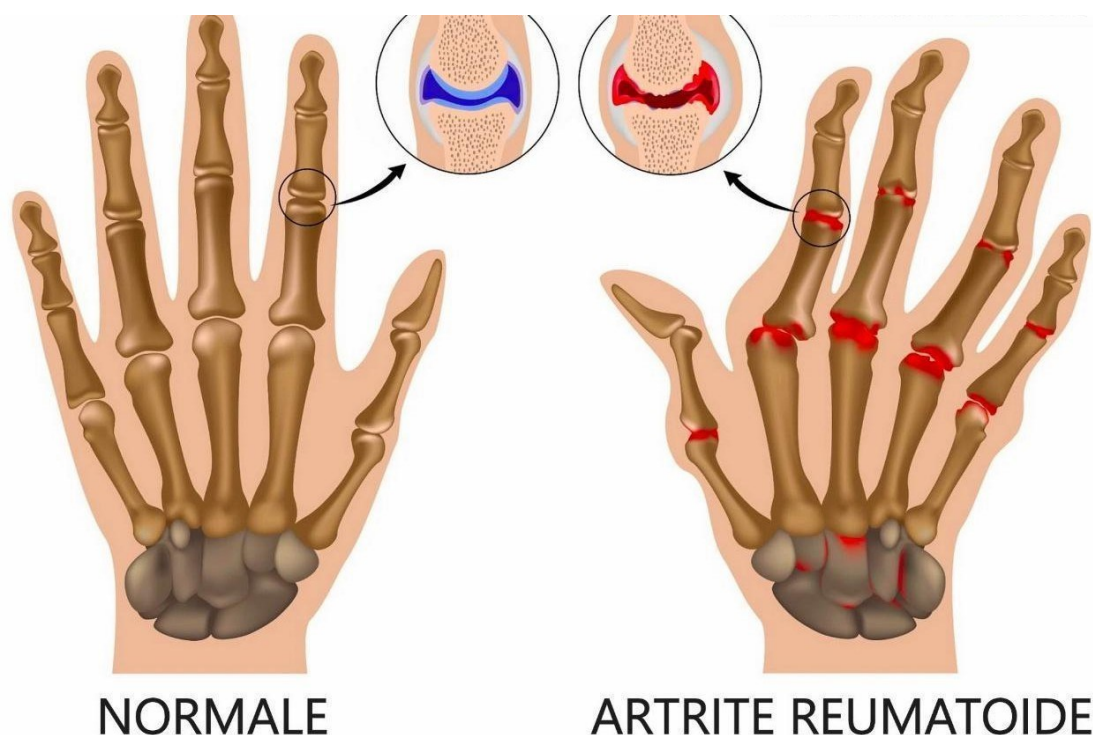


Figura 5: differenza di una mano “normale” e una in presenza di artrite reumatoide

Accanto alle manifestazioni articolari sono frequenti sintomi generali e coinvolgimenti sistemici, quali astenia, inappetenza, perdita di peso e anemia. Possono inoltre essere presenti manifestazioni extra-articolari che interessano la cute, con noduli reumatoidi e vasculiti, i muscoli, il sistema nervoso centrale e periferico e l'apparato respiratorio, in particolare sotto forma di pleuriti [18]. Di particolare rilievo clinico sono gli eventi cardiovascolari, legati a un aumentato rischio di aterosclerosi nei pazienti affetti da artrite reumatoide, nonostante la sintomatologia possa essere evidente, circa il 25% dei pazienti giunge all'osservazione dello specialista reumatologo quando la malattia è già in fase avanzata e il danno articolare risulta consolidato [11].

La diagnosi di artrite reumatoide è relativamente agevole nelle fasi avanzate, mentre nelle fasi precoci può risultare complessa, poiché le alterazioni cliniche e strumentali possono essere sovrapponibili a quelle di altre patologie infiammatorie articolari o sistemiche.

La diagnosi precoce dell'artrite reumatoide è fondamentale però per prevenire l'instaurarsi di lesioni anatomiche irreversibili a carico delle articolazioni mettendo in atto precocemente una strategia terapeutica capace di modificare l'evoluzione naturale della malattia. In quest'ottica è fondamentale la collaborazione tra medico di medicina generale e specialista reumatologo: i pazienti con artrite all'esordio vanno prontamente individuati dal medico di medicina generale e inviati al reumatologo che ha il compito dell'inquadramento diagnostico, della valutazione della potenziale aggressività della malattia e della messa a punto di una strategia terapeutica adeguatamente personalizzata. Il clinico deve quindi disporre di elementi valutabili all'esordio della malattia con una stringente capacità predittiva di evoluzione verso una forma di artrite cronica potenzialmente invalidante.

La diagnosi si basa sull'esame obiettivo, sulle indagini laboratoristiche e sugli esami strumentali. La valutazione laboratoristica riveste un ruolo fondamentale sia per l'orientamento diagnostico sia per la definizione del grado di attività di malattia e per il monitoraggio della risposta terapeutica. Non esistono test di laboratorio specifici per la diagnosi, tuttavia alcuni parametri risultano frequentemente alterati nelle fasi attive e tendono a ridursi durante la remissione. Tra gli indici di flogosi assumono particolare importanza la velocità di eritrosedimentazione (VES) e la proteina C reattiva (PCR), spesso aumentate, insieme ad altri marcatori quali fibrinogeno, α_2 -globuline e aptoglobina. L'emocromo può evidenziare leucocitosi e piastrinosi ed è frequente il riscontro di anemia normocromica e normocitica, tipica delle malattie croniche [4].

Un ruolo rilevante è svolto dalla ricerca di autoanticorpi. Il fattore reumatoide, generalmente di classe IgM, è presente in circa il 70% dei pazienti e consente di classificare l'artrite come sieropositiva, condizione associata a forme più aggressive e a maggiore interessamento extra-articolare, pur non essendo un marcatore specifico. Maggiore specificità è attribuita agli anticorpi anti-citrullina (anti-CCP), dotati di elevato valore predittivo e capaci di comparire anche molti anni prima dell'esordio clinico, anticipando il danno erosivo. Ulteriori alterazioni comprendono l'ipergammaglobulinemia, con prevalenza di IgG nelle fasi precoci, IgM nelle fasi avanzate e IgA nelle forme a evoluzione più severa. L'analisi del liquido sinoviale può mostrare caratteristiche infiammatorie con aumento della cellularità ed edema.

La valutazione radiografica rappresenta l'indagine strumentale di prima istanza per lo studio del danno articolare ed è particolarmente utile nel follow-up della malattia e nella valutazione dell'efficacia della terapia farmacologica. La letteratura suggerisce un monitoraggio radiologico annuale, o inizialmente anche semestrale. La necessità di confrontare nel tempo l'evoluzione delle erosioni ossee e di rendere confrontabili diverse casistiche ha portato allo sviluppo di metodi validati di valutazione del danno articolare, tra cui i più utilizzati sono i metodi di Larsen e Sharp [19]. Il metodo di Larsen assegna a ciascuna articolazione un punteggio da 0 a 5 in base alla severità del danno e considerano complessivamente 32 aree articolari, comprendenti mani, polsi e piedi, con un punteggio totale compreso tra 0 e 160. Il metodo di Sharp, successivamente modificato da van der Heijde, valuta la progressione radiologica di mani e piedi attribuendo punteggi distinti per le erosioni e per la riduzione della rima articolare.

Per la valutazione dell'attività di malattia è stato definito un insieme minimo di variabili, denominato "core set" [19], che comprende variabili di processo e variabili di outcome. Le variabili di processo includono il numero di articolazioni dolenti e tumefatte, la valutazione della disabilità fisica, la valutazione del dolore mediante scala analogica visiva, la valutazione globale dell'attività di malattia da parte del paziente e dell'esaminatore e gli indici di fase acuta, quali VES o PCR. Le variabili di outcome derivano invece dal processo di malattia e comprendono la valutazione radiologica del danno articolare.

La conta delle articolazioni dolenti e tumefatte può essere effettuata mediante diversi sistemi che differiscono per il numero di articolazioni considerate. L'American College of Rheumatology valuta 68 articolazioni, mentre l'European League Against Rheumatism ha approvato un sistema che ne considera 28. Dolore e tumefazione vengono valutati separatamente, in quanto la dolorabilità è soggetta a oscillazioni ed è maggiormente correlata con il dolore riferito dal paziente, mentre la tumefazione è più strettamente associata agli indici di fase acuta ed è predittiva di danno articolare. La valutazione della

dolorabilità si basa sull'indice di Ritchie [20], utilizzato per il calcolo del Disease Activity Score (DAS).

Gli indici compositi di attività di malattia, come il DAS e il Simple Disease Activity Index (SDAI) [21], non si basano su una singola variabile ma su un insieme di misure cliniche, funzionali e di laboratorio. Il DAS, creato su basi statistiche e validato nelle sperimentazioni cliniche, include articolazioni dolenti e tumefatte, VES e attività globale della malattia; per il suo calcolo è necessaria la valutazione della tumefazione in 44 articolazioni. Esiste anche il DAS28, che fornisce valori più elevati rispetto al DAS originale, pur non essendo intercambiabile con esso. Lo SDAI include il numero di articolazioni dolenti e tumefatte, la valutazione dello stato di salute da parte del medico e del paziente mediante scala analogica visiva e la PCR espressa in mg/dl.

Sui valori assoluti e sulle variazioni del DAS si basano i criteri di risposta clinica dell'EULAR [22], che consentono di classificare la risposta al trattamento come buona, moderata o assente. I criteri dell'ACR, invece, utilizzano tutte e sette le misure del core set e forniscono una valutazione dicotomica di miglioramento. I criteri di remissione tengono conto del fattore tempo e definiscono l'assenza o la presenza di un livello molto basso di attività di malattia. L'EULAR considera la remissione quando il DAS si mantiene al di sotto di specifici valori soglia per almeno due mesi consecutivi, mentre l'ACR richiede il soddisfacimento di almeno cinque criteri clinici e laboratoristici per lo stesso intervallo temporale.

2.4 Terapia

Dal momento che non esiste una terapia eziologica per l'artrite reumatoide, gli obiettivi del trattamento sono l'abolizione o l'attenuazione dell'infiammazione e del dolore, il rallentamento della progressione della malattia, la prevenzione del danno articolare e delle deformità, nonché il mantenimento o il recupero della funzionalità articolare e della qualità di vita. Dopo la diagnosi, l'obiettivo principale è il raggiungimento della remissione completa o, almeno, di una significativa riduzione dell'attività di malattia entro circa sei mesi, al fine di prevenire disabilità e manifestazioni sistemiche.

In assenza di un trattamento adeguato, una quota rilevante di pazienti sviluppa disallineamenti articolari e disabilità funzionale, con importanti ripercussioni anche sull'attività lavorativa. Per tali motivi risulta fondamentale un approccio terapeutico precoce, mirato e soggetto a frequenti rivalutazioni cliniche.

La gestione dell'artrite reumatoide comprende la terapia farmacologica, riabilitativa e chirurgica, integrate da misure educazionali e da un adeguato supporto psicologico, indispensabile per favorire l'accettazione della malattia cronica e migliorare l'aderenza terapeutica [5]. Il medico deve inoltre informare il paziente sulla patologia, consigliando il riposo nelle fasi di attività e un adeguato movimento nei periodi di remissione per prevenire anchilosi e ipotrofia muscolare.

La terapia farmacologica [5] consiste in molecole proteiche con proprietà biologiche, ottenute in laboratorio attraverso tecniche di ingegneria molecolare e vi fanno parte i farmaci sintomatici e farmaci di fondo, detti DMARD (Disease Modifying Antirheumatic Drugs), ovvero i farmaci antireumatici che modificano l'andamento della malattia.

I farmaci antinfiammatori non steroidei (FANS) trovano impiego principalmente per il controllo del dolore, dell'infiammazione e della rigidità mattutina, ma non modificano il decorso della malattia né prevengono la comparsa di erosioni articolari; pertanto, non possono costituire l'unico trattamento. Tra i FANS più utilizzati figurano indometacina, diclofenac, ibuprofene, ketoprofene, naprossene e gli inibitori selettivi della COX-2, caratterizzati da una minore gastrolesività.

I corticosteroidi, grazie alla loro potente azione antiflogistica, risultano efficaci nel controllo a breve termine dell'attività di malattia, ma il loro utilizzo è limitato dai numerosi effetti collaterali associati a terapie prolungate o ad alte dosi, tra cui osteoporosi, alterazioni metaboliche e soppressione dell'asse ipotalamo-ipofisi-surrene. Gli analgesici, come paracetamolo, tramadolo e altri oppiacei, possono essere utilizzati per il controllo del dolore.

Pertanto i DMARD rappresentano il cardine del trattamento dell'artrite reumatoide, poiché sono in grado di modificare il decorso della malattia, migliorare i sintomi e ritardare la progressione della malattia.

Essi comprendono DMARD sintetici convenzionali (csDMARD), DMARD biologici (bDMARD) e DMARD sintetici mirati (tsDMARD).

Tra i csDMARD più utilizzati vi è il Metotrexato, che è considerato il farmaco di prima scelta, soprattutto se introdotto precocemente, durante la cosiddetta "window of opportunity".

In caso di risposta inadeguata, è possibile ricorrere ai farmaci biologici, in particolare agli anticorpi monoclonali anti-TNF α , come etanercept, adalimumab e infliximab, o ad altri agenti mirati contro specifiche citochine pro-infiammatorie. Invece i tsDMARD, come ad esempio gli inibitori della via JAK/STAT, agiscono bloccando specifici meccanismi intracellulari coinvolti nella risposta infiammatoria. L'impiego combinato di più DMARD può aumentare l'efficacia terapeutica senza un incremento significativo della tossicità, consentendo successivamente una riduzione graduale del trattamento per mantenere la remissione. Tra i farmaci biologici rientra anche **Anakinra**, una forma ricombinante dell'antagonista del recettore dell'interleuchina-1, utilizzata nel trattamento dell'artrite reumatoide per il controllo dell'infiammazione mediata da citochine pro-infiammatorie. Nella tabella che segue sono riportati alcuni esempi di farmaci biologici con la loro struttura, posologia e rischi collaterali: (tabella 1), (figura 6)

Farmaco	Struttura	Meccanismo d'azione	Podologia	Effetti indesiderati
Adalimumab	Anticorpo anti-TNF alfa	Blocco del TNF	40mg, 2 volte a settimana, sottocutaneo	Reazione a livello del sito d'iniezione, infezione
Anakinra	Antagonista ricombinante del recettore dell'IL-1	Blocco del recettore dell'IL-1	100mg al giorno, sottocutaneo	Reazione a livello del sito d'iniezione, infezione
Etanercept	Recettore ricombinante del TNF dimerizzato sulla porzione Fe di una IgG1	Blocco del TNF	500 mg a settimana, sottocute	Reazione a livello del sito d'iniezione, infezione
Infliximab	Anticorpo anti-recettore dell'IL6	Blocco del TNF	Dai 3 ai 10 mg ogni 4/8 settimana, iniezione	Reazione a livello del sito d'iniezione, infezione

Tabella 1: farmaci biologici

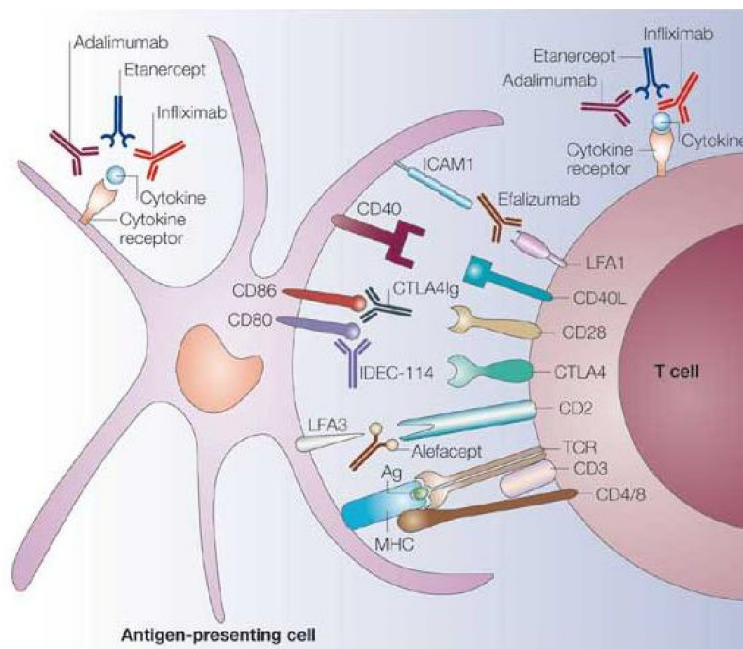


Figura 6: farmaci biologici

La terapia riabilitativa e fisica [22] riveste un ruolo essenziale nella gestione dell'artrite reumatoide, con l'obiettivo di prevenire deformità, mantenere la funzionalità articolare e il trofismo muscolare e ridurre il dolore. Essa comprende esercizi articolari attivi e passivi, correzione posturale, crioterapia, e l'applicazione dei principi dell'economia articolare, oltre all'uso di splint o protesi quando necessario. Un approccio multidisciplinare, che coinvolga diverse figure sanitarie, consente una valutazione globale del paziente e l'elaborazione di un progetto riabilitativo individualizzato, basato anche sul Modello ICF (Classificazione Internazionale del Funzionamento, della disabilità e della salute) e sulla qualità di vita.

La terapia chirurgica [22] è riservata ai casi in cui il trattamento farmacologico e riabilitativo non risulti sufficiente. Essa può avere finalità preventive, mediante sinoviectomie o osteotomie, oppure correttive nelle fasi avanzate di malattia, attraverso interventi di artroprotesi, con l'obiettivo di alleviare il dolore, migliorare la mobilità e correggere deformità articolari irreversibili.

3. Cura Farmacologica

3.1 Farmaci Biologici ANTI TNF

I farmaci biologici sono molecole proteiche con proprietà biologiche, ottenute in laboratorio tramite ingegneria molecolare, e comprendono sia anticorpi monoclonali sia recettori solubili delle citochine. Essi hanno dimostrato una notevole capacità di ridurre i sintomi e i segni delle malattie croniche, oltre a rallentarne la progressione. Il loro meccanismo d'azione si basa principalmente sull'inibizione di citochine infiammatorie come TNF- α e IL-1, che nei pazienti con patologie croniche sono prodotte in eccesso. Queste citochine, prodotte da specifiche cellule dell'organismo, causano infiammazione e danni in vari tessuti; nelle patologie infiammatorie esiste uno squilibrio tra citochine pro-infiammatorie e antinfiammatorie.

I farmaci biologici mirano a bloccare selettivamente l'attività delle citochine pro-infiammatorie, agendo su bersagli specifici e inibendo parzialmente il sistema immunitario.

L'introduzione degli inibitori del TNF- α ha segnato un cambiamento fondamentale nel trattamento dell'artrite reumatoide, spostando l'obiettivo dal controllo dei sintomi alla remissione clinica e alla prevenzione del danno radiologico. Il TNF- α occupa una posizione chiave nella cascata infiammatoria della sinovia: la sua iperespressione stimola sinoviociti simil-fibroblastici e macrofagi a produrre altre citochine pro-infiammatorie, come IL-1 e IL-6, e metalloproteinasi della matrice, responsabili della degradazione della cartilagine e dell'erosione ossea. Gli anticorpi monoclonali (Infliximab, Adalimumab, Golimumab) e le proteine di fusione (Etanercept) sono i principali agenti terapeutici: i primi legano TNF solubile e transmembrana, mentre Etanercept funge da recettore solubile "decoy", sequestrando la citochina circolante. L'efficacia è massima quando vengono somministrati in combinazione con Metotrexato, che potenzia l'effetto antinfiammatorio e riduce la produzione di anticorpi anti-farmaco.



Fig. 7 - effetto del TNF sull'articolazione (infiammazione della sinovia, erosione dell'osso e del tessuto cartilagineo)

Nonostante l'efficacia, gli anti-TNF possono provocare eventi avversi come reazioni di ipersensibilità, incremento del rischio infettivo e rare reazioni autoimmuni. La formazione di anticorpi anti farmaco può avvenire con Infliximab, mentre Etanercept e Certolizumab mostrano una bassa incidenza. Recenti studi segnalano resistenze in seguito a uso prolungato dei farmaci, gestibili con aumento del dosaggio o cambio di farmaco. Nonostante le alternative orali come gli inibitori delle JAK chinasi, gli anti-TNF rimangono il gold standard per il controllo della flogosi articolare e la prevenzione della disabilità funzionale nell'artrite reumatoide [23], [24].

3.1.1 Tumor Necrosis Factor (TNF) e i suoi recettori

Il Tumor Necrosis Factor alpha (TNF- α) è una citochina pro-infiammatoria omotrimerica, prodotta prevalentemente da macrofagi e monociti, ma anche da linfociti T, mastociti, granulociti, cellule NK, fibroblasti, cheratinociti e cellule muscolari lisce. Dopo la sintesi, le singole subunità polipeptidiche si assemblano sulla membrana cellulare formando il TNF transmembrana (tmTNF), biologicamente attivo, oppure vengono clivate dall'enzima TNF- α converting enzyme (TACE) e rilasciate come TNF solubile (sTNF) nel circolo. La distribuzione relativa tra tmTNF e sTNF varia in base alla patologia, all'attività di TACE e alla presenza di inibitori endogeni di quest'ultimo.

Il TNF- α esercita un ruolo gerarchico primario nell'artrite reumatoide. Legandosi a due recettori distinti, TNFR1 e TNFR2, regola processi differenti: TNFR1, espresso sulla maggior parte delle cellule, è associato ad apoptosi e citotossicità, mentre TNFR2, presente soprattutto sulle cellule immunitarie, favorisce proliferazione e sopravvivenza cellulare. Nell'articolazione, il TNF stimola la proliferazione dei sinoviociti, la formazione del pannus e la secrezione di metalloproteinasi della matrice (MMP), degradando la cartilagine e promuovendo l'osteoclastogenesi attraverso il sistema RANK/RANKL. A livello sistemico, induce la sintesi epatica di proteine della fase acuta, contribuendo alle manifestazioni extra-articolari dell'artrite, come astenia e aumento del rischio cardiovascolare.

Il TNF svolge le proprie azioni biologiche tramite l'interazione con due recettori di membrana specifici, TNFR1 (p55/60) e TNFR2 (p75/80), entrambi appartenenti alla superfamiglia dei recettori del TNF. Sono glicoproteine omotrimeriche, costituite da tre subunità polipeptidiche sulla membrana cellulare, capaci di legarsi sia al TNF solubile (sTNF) sia a quello transmembrana (tmTNF) (figura 8). L'interazione con i recettori attiva meccanismi di trasduzione intracellulari che modulano proliferazione, differenziamento, morte cellulare, infiammazione, immunità e riparazione tissutale.

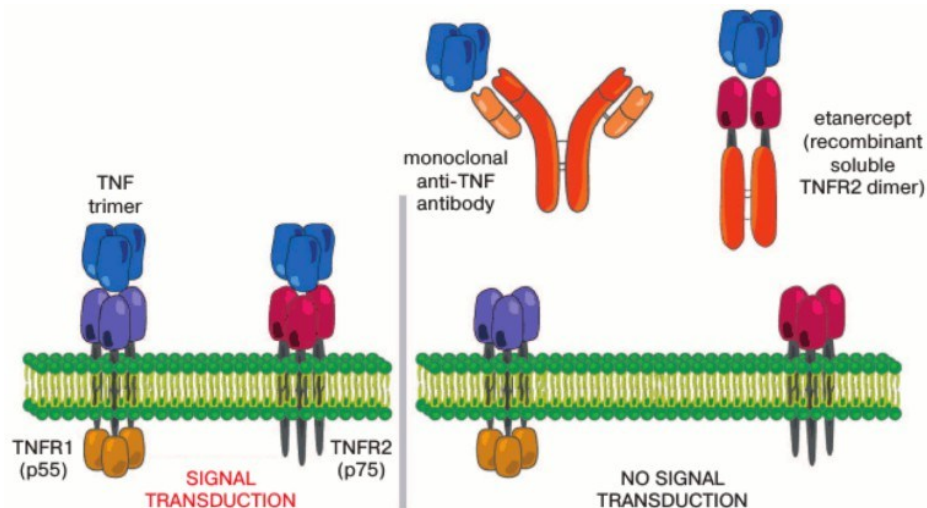


Fig. 8 – Inserimento dei farmaci biologici tra la citochina e il recettore, bloccando il segnale infiammatorio

TNFR1 è espresso in maniera ubiquitaria su quasi tutte le cellule, ad eccezione degli eritrociti, ed è dotato di un dominio di morte (Death Domain, DD). Questo recettore può mediare due pathways: l'attivazione di NF- κ B, promuovendo geni pro-infiammatori e anti-apoptotici, oppure l'induzione diretta dell'apoptosi tramite caspasi. TNFR1 mostra elevata affinità sia per sTNF sia per tmTNF, con preferenza per la forma solubile, ed è principalmente responsabile delle azioni biologiche dell'sTNF, inclusa la flogosi cronica e la distruzione tissutale sinoviale nell'artrite reumatoide.

TNFR2, invece, è espresso in modo più circoscritto, principalmente su cellule immunitarie, endoteliali e neuroni, ed è privo di dominio di morte. Esso media segnali di proliferazione, sopravvivenza e riparazione tissutale, mostrando preferenza di legame per tmTNF. La distinzione funzionale tra TNFR1 e TNFR2 è cruciale in ambito farmacologico: l'inibizione indiscriminata di entrambi può interferire non solo con l'infiammazione patologica, ma anche con meccanismi naturali di omeostasi e immunoregolazione [23], [25], [26].

3.2 Adalimumab

L'Adalimumab rappresenta un traguardo importante nell'evoluzione dei farmaci biologici per l'artrite reumatoide, essendo il primo anticorpo monoclonale umano ricombinante (IgG1) diretto contro il TNF- α . (figura10)

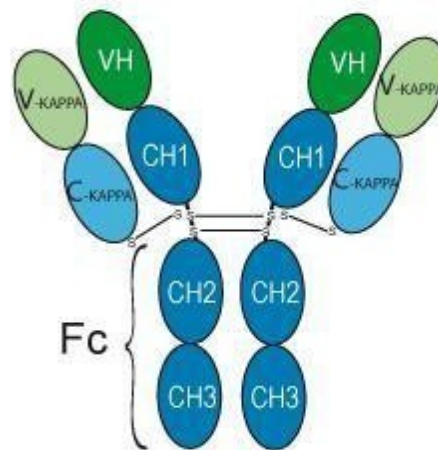


Fig. 9 – Struttura generale dell'anticorpo monoclonale umano IgG1 Adalimumab

A differenza degli agenti chimerici come l'Infliximab, Adalimumab, essendo un anticorpo monoclonale umano, è completamente privo di sequenze murine, caratteristica che riduce significativamente l'immunogenicità, sebbene la formazione di anticorpi anti-farmaco (ADA) debba essere monitorata nella pratica clinica per prevenire la perdita di efficacia secondaria.

Il meccanismo d'azione si basa sul legame selettivo e ad alta affinità con il TNF- α , sia nella forma solubile sia in quella transmembrana, bloccando la sua interazione con i recettori TNFR1 (p55) e TNFR2 (p75). Questa neutralizzazione interrompe la cascata infiammatoria a monte, riducendo chemiotassi leucocitaria, produzione di altre interleuchine pro-infiammatorie ed espressione di molecole di adesione endoteliale. A livello sinoviale, Adalimumab inibisce la sintesi di metalloproteinasi della matrice e l'attività osteoclastica, rallentando la progressione del danno strutturale osseo visibile radiograficamente.

Dal punto di vista clinico, Adalimumab è indicato per AR da moderata a severa quando i DMARDs non sono sufficienti a controllare l'attività di malattia, e la combinazione con Metotrexato garantisce la risposta clinica migliore in termini di riduzione dei sintomi e prevenzione della disabilità anche approvato per artrite psoriasica grave, psoriasi a placche, spondilite anchilosante, forme pre-radiografiche di spondiloartrite assiale, artrite idiopatica giovanile e spondiloartriti associate a malattie infiammatorie croniche intestinali. La somministrazione avviene per via sottocutanea, con dosaggio standard di 40 mg ogni 15 giorni. Dopo la singola dose, i picchi sierici si osservano mediamente dopo cinque giorni, con biodisponibilità assoluta di circa 64%. Le concentrazioni minime all'equilibrio sono di 5 $\mu\text{g/ml}$ senza Metotrexato e di 8–9 $\mu\text{g/ml}$ con terapia combinata; l'assorbimento e la clearance sono dose-dipendenti e influenzati dal peso corporeo. Studi clinici, tra cui ARMADA e DE011, hanno confermato l'efficacia della monoterapia, mentre l'uso di biosimilari, dopo la scadenza del brevetto, garantisce un profilo di efficacia e sicurezza sovrapponibile, migliorando la sostenibilità economica [27].

3.3 Etanercept

L'Etanercept (ETA) rappresenta un'eccezione strutturale e funzionale nel panorama dei farmaci inibitori del TNF- α , distinguendosi nettamente dagli anticorpi monoclonali come l'Adalimumab. È una proteina di fusione costituita dal dominio extracellulare del recettore umano del TNF di tipo II (p75), legato alla porzione costante Fc di un'immunoglobulina umana IgG1.

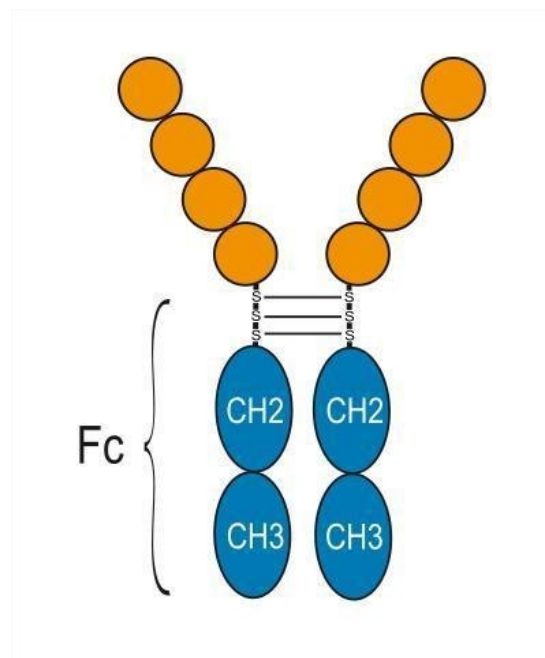


Fig. 10 – Struttura di Etanercept

La frazione Fc contiene la regione cerniera, CH2 e CH3, ma non la regione CH1 dell'IgG1, questa configurazione consente al farmaco di agire come recettore solubile "decoy", legandosi con alta affinità alle molecole di TNF circolanti e impedendone l'interazione con i recettori cellulari, rendendo il TNF biologicamente inattivo; inoltre, Etanercept è in grado di sequestrare non solo il TNF- α , ma anche il TNF- β (linfotossina α), implicato nei processi flogistici e nella linfangiogenesi patologica. A differenza degli anticorpi monoclonali, ETA non induce citotossicità mediata da complemento né apoptosi delle cellule che esprimono TNF transmembrana, contribuendo a un profilo di tollerabilità favorevole.

Il meccanismo d'azione dell'ETA comporta anche la modulazione delle risposte biologiche controllate da molecole a cascata, come citochine, molecole di adesione e metalloproteinasi indotte o regolate dal TNF. Clinicamente, l'Etanercept è indicato nell'artrite reumatoide attiva da moderata a grave, sia in pazienti mai trattati con Metotrexato sia in quelli in cui i DMARDs convenzionali non risultano sufficienti. È efficace anche nell'artrite idiopatica giovanile poliarticolare, artrite psoriasica, spondilite anchilosante grave e psoriasi a placche. Gli studi clinici, come TEMPO, hanno dimostrato

che la combinazione di Etanercept e Metotrexato è superiore alla monoterapia per raggiungere la remissione clinica e bloccare le erosioni ossee.

La somministrazione avviene esclusivamente per via sottocutanea, con dosaggio standard di 50 mg una volta a settimana o 25 mg due volte a settimana. ETA viene lentamente assorbito, raggiungendo la concentrazione massima circa 48 ore dopo l'iniezione, con biodisponibilità assoluta del 76%. Le concentrazioni allo steady-state raddoppiano rispetto a quelle di singole dosi, con Cmax e Cmin variabili a seconda dello schema posologico. Il volume di distribuzione centrale è di 7,6 litri e allo steady-state di 10,4 litri. L'eliminazione è lenta, con emivita di circa 70 ore e clearance di 0,066 litri/ora nei pazienti con AR, leggermente inferiore a quella osservata in volontari sani. La farmacocinetica è simile in pazienti con AR, spondilite anchilosante e psoriasi a placche.

Il profilo di sicurezza è sovrapponibile agli altri anti-TNF, con reazioni nel sito d'iniezione generalmente lievi e rischio di infezioni gravi. Grazie alla sua emivita relativamente breve rispetto agli anticorpi monoclonali, ETA consente una gestione più flessibile della sospensione del trattamento, utile in caso di interventi chirurgici o infezioni [28].

3.4 Tocilizumab

Il Tocilizumab rappresenta un anticorpo monoclonale umanizzato con un meccanismo d'azione distinto rispetto ai farmaci anti-TNF, collocandosi tra i principali inibitori del pathway dell'interleuchina-6 (IL-6). Esso si lega in modo specifico al recettore dell'IL-6 (IL-6R), sia nella forma solubile sia in quella di membrana, impedendo l'interazione della citochina IL-6 con il suo complesso recettoriale e bloccando così l'attivazione della trasduzione del segnale intracellulare. A differenza di altre citochine pro-infiammatorie, l'IL-6 svolge un ruolo centrale nella risposta di fase acuta, nella differenziazione dei linfociti B e T e nella promozione della sintesi epatica di proteine infiammatorie, tra cui la proteina C-reattiva. Il blocco del recettore determina quindi una soppressione ampia della cascata infiammatoria mediata da JAK/STAT, con riduzione della trascrizione di geni pro-infiammatori e modulazione della risposta immunitaria sistemica.

Dal punto di vista strutturale, Tocilizumab è un anticorpo IgG1 umanizzato, progettato per ridurre l'immunogenicità mantenendo un'elevata affinità per IL-6R. Il suo meccanismo d'azione non prevede attività citotossica diretta contro le cellule bersaglio, ma agisce esclusivamente come inibitore competitivo del legame IL-6-recettore, con conseguente blocco funzionale della segnalazione. Questo determina una riduzione significativa dei livelli di infiammazione sistemica e una normalizzazione dei biomarcatori di fase acuta, in particolare della PCR, spesso utilizzata come indice di risposta terapeutica.

Clinicamente, Tocilizumab è indicato nel trattamento dell'artrite reumatoide attiva da moderata a severa, sia in monoterapia sia in associazione con DMARDs convenzionali come il metotrexato, soprattutto nei pazienti con risposta insufficiente alle terapie precedenti. Il farmaco ha dimostrato efficacia anche in altre condizioni infiammatorie immuno-mediate, tra cui l'artrite idiopatica giovanile e alcune forme di vasculite. Gli studi clinici hanno evidenziato un miglioramento significativo dei parametri clinici e funzionali, con riduzione della progressione del danno articolare e aumento dei tassi di remissione rispetto alla terapia convenzionale, soprattutto quando utilizzato in combinazione con metotrexato.

La somministrazione può avvenire sia per via endovenosa che sottocutanea. La formulazione endovenosa viene generalmente somministrata ogni quattro settimane, mentre la formulazione sottocutanea prevede iniezioni settimanali o bisettimanali a dose fissa. Dopo somministrazione sottocutanea, il farmaco mostra un assorbimento progressivo con raggiungimento delle concentrazioni massime entro 2–3 giorni e una biodisponibilità elevata. La farmacocinetica di Tocilizumab è caratterizzata da una clearance non lineare, dose-

dipendente, legata alla saturazione del legame recettoriale. L'emivita varia in modo significativo in funzione della dose e della concentrazione plasmatica, oscillando mediamente tra circa 8 e 13 giorni nei pazienti con artrite reumatoide.

Il volume di distribuzione è relativamente contenuto, coerente con una distribuzione prevalentemente intravascolare e nei compartimenti extracellulari. L'eliminazione avviene principalmente attraverso processi di degradazione proteica sistemica dopo internalizzazione del complesso anticorpo-recettore. Il profilo farmacocinetico non mostra differenze sostanziali tra le diverse indicazioni cliniche, risultando comparabile tra artrite reumatoide e altre patologie infiammatorie trattate.

Il profilo di sicurezza di Tocilizumab è in linea con quello degli altri agenti biologici immunomodulatori. Gli effetti avversi più rilevanti includono un aumento del rischio di infezioni, in particolare delle infezioni delle vie respiratorie, e alterazioni dei parametri ematochimici ed epatici. È inoltre possibile osservare variazioni del profilo lipidico durante il trattamento. Le reazioni nel sito di somministrazione sono generalmente lievi e più frequenti nella formulazione sottocutanea. Grazie alla sua emivita relativamente lunga, il farmaco consente una gestione posologica flessibile e una copertura terapeutica prolungata, che ne facilita l'impiego nella pratica clinica.

3.5 Cenni su altri farmaci biologici

Per completare la panoramica terapeutica dell'Artrite Reumatoide (AR), è fondamentale considerare farmaci che agiscono su bersagli diversi dal TNF- α , offrendo alternative cruciali per i pazienti "non-responder" ai DMARDs convenzionali. Tra questi, Golimumab, Tocilizumab e Abatacept rappresentano strategie terapeutiche innovative e complementari agli anti-TNF classici.

Golimumab è un anticorpo monoclonale umano IgG1 κ con elevata affinità e stabilità di legame al TNF- α . La sua farmacocinetica consente una somministrazione sottocutanea mensile, ottimizzando l'aderenza del paziente rispetto ai regimi più frequenti. È indicato nell'AR non responsiva ai DMARDs tradizionali, nell'artrite psoriasica e nella spondilite anchilosante.

Abatacept è una proteina di fusione (CTLA-4 legata a Fc di IgG1) che modula la co-stimolazione dei linfociti T. Bloccando l'interazione tra CD80/86 delle cellule presentanti l'antigene e CD28 dei linfociti T, interrompe selettivamente la cascata infiammatoria "a monte". Somministrato per infusione endovenosa o sottocutanea, è indicato nell'AR non responsiva ai DMARDs tradizionali e presenta un eccellente profilo di sicurezza, con basso rischio infettivo.

Questi farmaci permettono oggi una medicina di precisione, offrendo la possibilità di adattare la terapia alle esigenze individuali del paziente reumatologico, tenendo conto delle comorbidità e del profilo di tollerabilità.

Di seguito, all'interno della Tabella 1, vengono riportate le informazioni di ciascun farmaco trattato nei paragrafi precedenti.

Farmaco	Struttura	Meccanismo d'azione	Posologia	Indicazioni Principali	Note Cliniche
Adalimumab	Anticorpo monoclonale umano IgG1	Si lega al TNF- α solubile e transmembrana, impedendo il legame con TNFR1 e TNFR2	Sottocutanea, 40 mg ogni 2 settimane	AR Moderata - severa non responsiva ai DMARDs; artrite psoriasica, spondilartrite, artrite idiopatica giovanile	Biodisponibilità elevata; migliore efficacia in combinazione con MTX; sviluppo possibile di anticorpi anti-farmaco (ADA)
Etanercept	Proteina di fusione p75-IgG1	Recettore solubile "decoy": sequestra TNF- α e TNF- β , impedendo interazione con recettori cellulari	Sottocutanea, 50 mg una volta a settimana o 25 mg due volte a settimana	AR moderata-severa, artrite psoriasica, spondilite anchilosante, artrite idiopatica giovanile, psoriasi a placche	Non citotossico; lega anche TNF- β ; emivita relativamente breve (~70 h); buona tollerabilità
Infliximab	Anticorpo monoclonale chimerico IgG1	Si lega al TNF- α solubile e transmembrana, bloccando interazione con recettori	Endovenosa, 3–10 mg/kg ogni 4–8 settimane	AR moderata-severa, malattie infiammatorie croniche intestinali	Richiede monitoraggio immunogenicità; spesso combinato con MTX per ridurre ADA
Golimumab	Anticorpo monoclonale umano IgG1 κ	Blocca TNF- α impedendone il legame con i recettori TNFR	Sottocutanea mensile	AR non responsiva ai DMARDs, artrite psoriasica, spondilite anchilosante	Somministrazione mensile migliora compliance; alta affinità e stabilità
Tocilizumab	Anticorpo monoclonale umanizzato IgG1	Blocca il recettore dell'IL-6, inibendo la segnalazione della citochina	Endovenosa o sottocutanea	AR, artrite idiopatica giovanile, vasculiti dei grandi vasi	Normalizza rapidamente VES e PCR; efficace anche in monoterapia
Abatacept	Proteina di fusione CTLA-4-IgG1	Modula co-stimolazione dei linfociti T (CD80/86 – CD28), inibendo attivazione T	Endovenosa o sottocutanea	AR non responsiva ai DMARDs	Agisce a monte nella cascata infiammatoria; ottimo profilo di sicurezza, basso rischio infettivo

Tabella 2 – Panoramica farmaci biologici per la cura dell'artrite reumatoide

3.6 Farmaci Biosimilari

I farmaci biosimilari rappresentano versioni di farmaci biologici già autorizzati (originator) il cui brevetto è scaduto, offrendo una significativa opportunità di sostenibilità economica per i sistemi sanitari e un maggiore accesso alle terapie biotecnologiche. Secondo l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA), un biosimilare deve dimostrare bio-similarità rispetto all'originator in termini di qualità, sicurezza ed efficacia clinica. A differenza dei farmaci generici chimici, i biosimilari sono prodotti in sistemi cellulari viventi e presentano una naturale micro-eterogeneità, dovuta a differenze nei processi produttivi, nella glicosilazione e nell'assemblaggio proteico.

La complessità strutturale dei biosimilari implica che anche piccole variazioni produttive possano influenzare la biodisponibilità, la farmacocinetica e l'interazione con i recettori bersaglio, incidendo sul profilo di immunogenicità. Per questo motivo, il principio "the process is the product" è centrale nella produzione dei biologici: ogni ceppo cellulare e ogni lotto possono generare proteine simili, ma mai identiche. Fattori come sequenza amminoacidica, glicosilazione, clone produttivo, presenza di contaminanti, formulazione e corretta conservazione influiscono sull'immunogenicità del farmaco. Anche l'impiego clinico può influenzare la risposta immunitaria, con variabili quali via di somministrazione, dose, durata del trattamento, condizioni concomitanti del paziente e fattori non noti.

Nell'artrite reumatoide, l'introduzione dei biosimilari ha permesso di ridurre i costi per paziente senza compromettere efficacia o sicurezza. Studi di "real-world evidence" hanno confermato che lo switch dall'originator al biosimilare, se effettuato sotto controllo specialistico e con adeguata informazione al paziente, non comporta perdita di efficacia né aumento di eventi avversi. Tuttavia, la sostituzione automatica in corso di trattamento non è raccomandata, per motivi di tracciabilità e monitoraggio degli eventi avversi. In sintesi, i biosimilari rappresentano strumenti fondamentali per la moderna reumatologia, garantendo accesso più ampio alle terapie biologiche e promuovendo una medicina sostenibile, pur richiedendo attenzione alla gestione del rischio immunologico [29].

3.6.1 Infliximab

L'Infliximab (INF) rappresenta un punto di riferimento nella storia della reumatologia moderna, essendo stato il primo anticorpo monoclonale anti-TNF α approvato per il trattamento dell'Artrite Reumatoide (AR). La sua introduzione ha segnato l'inizio dell'era dei biologici, offrendo una terapia efficace ai pazienti refrattari ai farmaci antireumatici convenzionali (DMARDs).

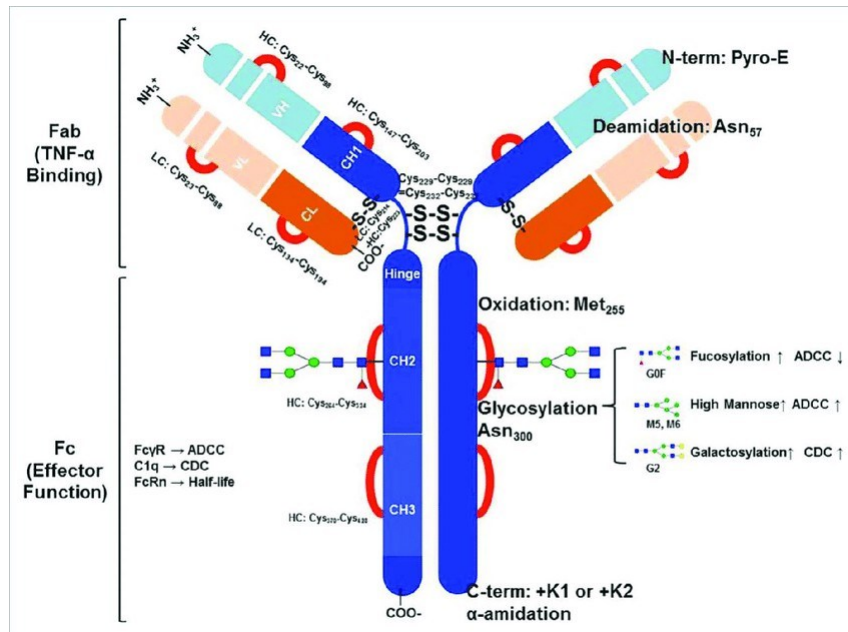


Fig. 11 – Struttura dell'Anticorpo Infliximab

Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico di classe IgG1, composto per circa il 75% da sequenze aminoacidiche umane (regioni costanti Fab e Fc) e per il 25% da sequenze murine (regioni variabili Fab), responsabili del legame specifico con il TNF α . La molecola si lega con elevata affinità sia alla forma solubile sia a quella transmembrana del TNF, neutralizzandone l'attività biologica. Oltre alla semplice neutralizzazione, l'Infliximab può indurre citotossicità cellulare mediata da anticorpi (ADCC) e citotossicità dipendente dal complemento (CDC), contribuendo a ridurre rapidamente l'infiltrato infiammatorio nella membrana sinoviale.

Infliximab viene somministrato prevalentemente per via endovenosa, con un regime standard di 3 mg/kg nelle settimane 0, 2 e 6, seguito da infusioni di mantenimento ogni 8 settimane. In pazienti con risposta insufficiente, il dosaggio può essere aumentato gradualmente fino a 7,5 mg/kg o la frequenza delle infusioni ridotta a 4 settimane. La distribuzione avviene principalmente nel compartimento vascolare, con un volume di distribuzione allo steady-state di circa 3,0-4,1 litri. La clearance non mostra variazioni significative con età o peso, e l'eliminazione non è completamente caratterizzata, ma il farmaco non viene escreto immodificato nelle urine. Durante il trattamento, è fondamentale l'uso concomitante di Metotrexato per ridurre la formazione di anticorpi anti-Infliximab (ATI) e prevenire la perdita di efficacia.

Infliximab è indicato nell'AR da moderata a grave, nella spondilite anchilosante e nell'artrite psoriasica, sempre in associazione con MTX per l'AR. La risposta clinica viene generalmente osservata entro le prime 12 settimane, con possibili aggiustamenti posologici in caso di risposta subottimale [29].

Con la scadenza del brevetto di Remicade®, sono stati introdotti biosimilari come Remsima® e Inflectra®. Questi prodotti contengono lo stesso principio attivo e hanno dimostrato equivalenza in termini di efficacia, sicurezza e farmacocinetica attraverso studi

clinici multicentrici (PLANETRA per AR e PLANETAS per spondilite anchilosante). I biosimilari offrono un'opzione più sostenibile, riducendo i costi senza compromettere i risultati clinici, e permettono la possibilità di switch terapeutico sicuro dall'originator al biosimilare, contribuendo a migliorare l'accesso ai trattamenti biologici. Infliximab e i suoi biosimilari rappresentano un cardine nel trattamento dell'AR e di altre patologie infiammatorie croniche, combinando efficacia, sicurezza e ora maggiore accessibilità economica [30].

3.7 Profilo di sicurezza ed effetti collaterali degli inibitori del TNF α nell'AR

Come già sottolineato, l'introduzione dei farmaci inibitori del TNF α ha rappresentato una vera rivoluzione terapeutica per l'Artrite Reumatoide (AR) e per altre patologie infiammatorie croniche, migliorando significativamente la prognosi dei pazienti refrattari ai DMARDs convenzionali. Tuttavia, la modulazione profonda del sistema immunitario da parte di questi farmaci comporta un profilo di rischio clinico che richiede un'attenta sorveglianza. Gli effetti avversi possono essere classificati in base alla loro eziologia: complicanze infettive, reazioni legate alla somministrazione, immunogenicità, sviluppo di malattie autoimmuni, tossicità neurologica e cardiovascolare, e potenziale rischio neoplastico.

3.7.1 Complicanze Infettive e Riattivazione Tubercolare

Il rischio più significativo associato agli anti-TNF è l'aumentata suscettibilità alle infezioni, dovuta al ruolo cruciale del TNF α nella risposta immunitaria innata e nella formazione del granuloma, essenziale per arginare agenti patogeni intracellulari. La complicanza più temuta è la riattivazione della tubercolosi latente. La disgregazione del granuloma in assenza del TNF può portare a forme extrapolmonari o miliari di tubercolosi. Per questo motivo, lo screening pre-terapia tramite test di Mantoux, Quanti FERON e radiografia del torace è obbligatorio.

La suscettibilità a infezioni batteriche piogeniche (polmoniti, infezioni urinarie), fungine (istoplasmosi, coccidioidomicosi) e riattivazioni virali (epatite B, herpes zoster e herpes simplex) è significativamente aumentata. Studi osservazionali mostrano che la tubercolosi si manifesta con maggiore frequenza nei pazienti trattati con infliximab rispetto ad adalimumab ed etanercept. Questo è probabilmente correlato alla capacità degli anticorpi monoclonali di attivare il complemento e di lisare le cellule che esprimono TNF sulla superficie, incluse quelle implicate nella formazione dei granulomi. La comparsa della complicanza è concentrata nelle prime settimane di trattamento: 12 settimane per infliximab, 30 settimane per adalimumab, ed entro 11 mesi per etanercept.

3.7.2 Reazioni da Somministrazione e Immunogenicità

Le reazioni avverse variano in base alla via di somministrazione. Per l'infliximab, somministrato per via endovenosa, si possono osservare reazioni infusionali acute quali dispnea, flushing, orticaria e, raramente, anafilassi. Questi eventi sono spesso correlati allo sviluppo di anticorpi anti-farmaco (ADA), che possono neutralizzare l'effetto terapeutico o accelerarne la clearance. Per i farmaci sottocutanei come adalimumab, etanercept e golimumab, sono comuni reazioni locali al sito d'iniezione (eritema, prurito, dolore), generalmente lievi. L'uso concomitante di metotrexato si è dimostrato efficace nel ridurre la formazione di ADA, aumentando la persistenza dell'efficacia clinica.

3.7.3 Malattie Autoimmuni Indotte e Manifestazioni Cutanee

Paradossalmente, l'inibizione del TNF può innescare risposte autoimmuni secondarie. Sono stati riportati lupus indotto da farmaci (DIL), caratterizzato dalla comparsa di autoanticorpi anti-nucleo e anti-dsDNA, spesso associati a rash cutanei o artralgie. La sospensione del farmaco conduce generalmente alla risoluzione dei sintomi. Altre manifestazioni includono psoriasi paradossa, vasculiti cutanee e sistemiche, eritema multiforme, polimiosite e altre dermatiti. L'incremento di autoanticorpi antifosfolipidi può predisporre a eventi trombotici.

3.7.4 Tossicità Neurologica

Rari casi di malattie demielinizzanti simili alla sclerosi multipla sono stati riportati con infliximab, adalimumab ed etanercept. Altre condizioni neurologiche osservate includono mielite trasversa, meningite asettica, neuropatia ottica e riacutizzazioni di malattie neurologiche preesistenti. La presenza di patologie demielinizzanti costituisce una controindicazione assoluta alla terapia.

3.7.5 Effetti Cardiovascolari

Gli anti-TNF possono peggiorare lo scompenso cardiaco congestizio, in particolare nelle classi NYHA III-IV. Studi clinici suggeriscono che il farmaco non induce insufficienza cardiaca in pazienti sani, ma richiede cautela nei soggetti con cardiopatie preesistenti. Lo scompenso cardiaco grave rappresenta controindicazione assoluta per infliximab e adalimumab, e precauzione per etanercept.

3.7.6 Rischio Neoplastico e Anomalie Ematologiche

L'uso degli anti-TNF è stato associato a linfomi, soprattutto non-Hodgkin, e altre anomalie ematologiche come anemia e pancitopenia. Tuttavia, il rischio di neoplasie è già aumentato nei pazienti con AR, correlato sia alla malattia sia alla terapia immunosoppressiva concomitante. La correlazione diretta con gli anti-TNF rimane difficile da stabilire.

3.7.7 Considerazioni Conclusive

Il profilo di sicurezza degli anti-TNF richiede un monitoraggio clinico e laboratoristico accurato, con attenzione particolare a infezioni, immunogenicità, eventi autoimmuni, neurologici, cardiovascolari e neoplastici. La selezione del paziente, lo screening preventivo (TB, epatite B) e la gestione delle terapie concomitanti sono fondamentali per massimizzare l'efficacia terapeutica riducendo il rischio di effetti avversi e fallimento della terapia. Nonostante i potenziali rischi, il bilancio beneficio-rischio resta favorevole, e la disponibilità di biosimilari ha contribuito a rendere queste terapie più accessibili, consolidando il loro ruolo come pilastri della terapia dell'Artrite Reumatoide [31], [32].

3.8 Anakinra: l'antagonista del recettore dell'IL-1

Sebbene gli inibitori del TNF rappresentino la prima linea della terapia biologica nell'Artrite Reumatoide, una percentuale significativa di pazienti mostra una risposta insufficiente o sviluppa intolleranza a tali agenti. Questa evidenza clinica ha spostato l'attenzione verso altri mediatori della flogosi, in particolare l'**Interleuchina-1 (IL-1)**, una citochina pro-infiammatoria che collabora sinergicamente con il TNF nella distruzione della cartilagine e nel riassorbimento osseo. In questo contesto si inserisce l'**Anakinra**, il primo modificatore della risposta biologica progettato per bloccare selettivamente l'attività dell'IL-1.

A differenza degli anticorpi monoclonali, l'Anakinra è una versione ricombinante dell'antagonista umano del recettore dell'IL-1 (**IL-1Ra**). Agisce come un inibitore competitivo che si lega al recettore di tipo I dell'IL-1 (IL-1RI), impedendo fisicamente il legame delle citochine attive (IL-1 α e IL-1 β). Bloccando questo recettore, l'Anakinra interrompe la segnalazione intracellulare che porterebbe all'attivazione dei geni infiammatori, senza però innescare alcuna risposta biologica propria.

Dal punto di vista clinico, l'Anakinra presenta caratteristiche uniche. La sua emivita è molto breve (circa 4-6 ore), il che richiede una somministrazione **sottocutanea giornaliera**. Sebbene nell'Artrite Reumatoide la sua efficacia sia talvolta considerata inferiore a quella degli anti-TNF o degli inibitori dell'IL-6 per il controllo del danno articolare erosivo, la molecola brilla per il suo eccellente profilo di sicurezza e per la sua versatilità in altre sindromi autoinfiammatorie. L'analisi del suo impiego nell'AR non solo ha arricchito l'arsenale terapeutico a disposizione, ma ha aperto la strada alla comprensione della complessità del network citochinico [33], tema che verrà approfondito nei successivi capitoli di questo lavoro, con particolare riferimento alle nuove frontiere del blocco dell'interleuchina.

4. Anakinra

Anakinra è un farmaco biologico utilizzato nel trattamento dell'artrite reumatoide che agisce come antagonista del recettore dell'interleuchina-1 (IL-1), una citochina chiave nei processi infiammatori, si tratta di una forma ricombinante dell'antagonista del recettore umano dell'IL-1 (IL-1Ra), sviluppata mediante tecnologia del DNA ricombinante utilizzando un sistema di espressione in *Escherichia coli* e originariamente prodotta dall'azienda Amgen. Dal punto di vista strutturale, Anakinra è costituita da una singola catena polipeptidica di 153 aminoacidi, con un peso molecolare di circa 17,3 kDa. Rispetto alla proteina endogena, presenta due differenze principali: la presenza di un residuo addizionale di metionina all'estremità N-terminale, caratteristica comune delle proteine espresse in sistemi batterici, e l'assenza di glicosilazione; quest'ultima è dovuta all'incapacità di *E. coli* di effettuare modifiche post-traduzionali complesse, tuttavia, studi di legame hanno dimostrato che tale assenza non compromette né l'affinità per il recettore IL-1RI né l'attività biologica inibitoria della molecola.

La produzione di Anakinra si basa sull'inserimento del gene umano codificante per l'IL-1Ra in un plasmide batterico, seguito dall'espressione della proteina in *E. coli* coltivato in bioreattori, dopo la sintesi, la proteina viene recuperata mediante lisi cellulare e sottoposta a processi di purificazione cromatografica. Poiché all'interno del batterio tende a formare aggregati insolubili (corpi di inclusione), è necessario un successivo processo di denaturazione e corretto ripiegamento (re-folding) per ottenere una proteina biologicamente attiva. Dal punto di vista farmacocinetico, Anakinra presenta un'elevata biodisponibilità dopo somministrazione sottocutanea, pari a circa il 95% per una dose standard di 100 mg, con concentrazioni plasmatiche massime raggiunte tra le 3 e le 7 ore, nei pazienti con artrite reumatoide, lo stato stazionario viene raggiunto dopo circa una settimana di somministrazione giornaliera, senza evidenza di accumulo significativo, il volume di distribuzione è approssimativamente equivalente a quello del fluido extracellulare, indicando una distribuzione prevalentemente compartimentale.

Una caratteristica distintiva della molecola è la sua breve emivita terminale, compresa tra le 4 e le 6 ore, legata al basso peso molecolare e all'assenza di glicosilazione. L'eliminazione avviene quasi esclusivamente per via renale, attraverso filtrazione glomerulare seguita da riassorbimento tubulare e degradazione metabolica. Di conseguenza, la clearance del farmaco è strettamente dipendente dalla funzionalità renale: si riduce significativamente nei pazienti con insufficienza renale, determinando un prolungamento dell'emivita.

Questa rapida eliminazione rappresenta al tempo stesso un limite e un vantaggio clinico: se da un lato richiede somministrazioni frequenti, dall'altro consente una rapida reversibilità dell'effetto immunosoppressivo, permettendo il ripristino della risposta immunitaria in tempi brevi in caso di infezioni; proprio la breve emivita costituisce uno dei principali limiti terapeutici di Anakinra e ha stimolato lo sviluppo di strategie volte a migliorarne le proprietà farmacocinetiche.

La mancanza di glicosilazione, tipica delle proteine prodotte in *E. coli*, riduce infatti la stabilità e favorisce una più rapida eliminazione, per ovviare a questo limite, sono stati proposti sistemi di espressione alternativi, come *Aspergillus Oryzae*, un organismo eucariotico in grado di effettuare modifiche post-traduzionali, inclusa la glicosilazione, con potenziali benefici in termini di stabilità ed emivita. Parallelamente, sono state esplorate strategie come la PEGilazione, la fusione con proteine di maggiore dimensione (ad esempio albumina o frammenti Fc) e l'impiego di nanoparticelle per il drug delivery. Tuttavia,

tali approcci, pur migliorando la permanenza in circolo della molecola, possono introdurre ingombri sterici o alterazioni conformazionali che riducono l'affinità per il recettore e quindi l'efficacia biologica. Nel complesso, questi dati evidenziano come l'ottimizzazione farmacocinetica di Anakinra rappresenti un equilibrio complesso tra estensione dell'emivita e mantenimento della bioattività; strategie basate su sistemi di espressione alternativi capaci di garantire modifiche post-traduzionali appropriate appaiono particolarmente promettenti, in quanto consentono di migliorare il profilo farmacocinetico senza compromettere l'efficacia terapeutica, aprendo la strada a regimi di somministrazione meno onerosi e a una migliore aderenza al trattamento nei pazienti con artrite reumatoide. [34]

4.1 Farmacocinetica di Anakinra

4.1.1 Assorbimento e biodisponibilità

Come riportato dall'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA, 2025), il profilo farmacocinetico dell'Anakinra è caratterizzato da un rapido assorbimento sistemico. Dopo somministrazione sottocutanea di una dose compresa tra 70 e 100 mg, la biodisponibilità assoluta della molecola è pari a circa il 95%, indicando che quasi la totalità del farmaco raggiunge la circolazione sistemica. Il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) viene generalmente raggiunto tra le 3 e le 7 ore dopo la somministrazione. Nei pazienti affetti da artrite reumatoide, lo stato stazionario (steady-state) viene raggiunto dopo circa una settimana di somministrazione giornaliera continua, senza evidenza di accumulo significativo nel tempo. [35]

4.1.2 Distribuzione

Una volta raggiunto il circolo sistemico, l'Anakinra presenta un volume apparente di distribuzione (V_d/F) di circa 18,5 litri, indicativo di una distribuzione nei compartimenti dei liquidi extracellulari. La concentrazione plasmatica diminuisce rapidamente senza una fase di distribuzione iniziale chiaramente distinguibile, suggerendo uno scambio rapido e uniforme tra compartimento ematico e tissutale, nonostante la sua natura di proteina ricombinante non glicosilata, la molecola è in grado di attraversare la barriera emato-encefalica e di distribuirsi nel liquido cerebrospinale, consentendo un'attività anche a livello del sistema nervoso centrale. Studi clinici a lungo termine non evidenziano fenomeni di accumulo tissutale significativo durante la somministrazione cronica.

4.1.3 Eliminazione e clearance renale

L'Anakinra è caratterizzata da un'emivita terminale breve, compresa tra 4 e 6 ore. L'eliminazione avviene quasi esclusivamente per via renale, attraverso filtrazione glomerulare seguita da riassorbimento tubulare e degradata a peptidi e amminoacidi; di conseguenza, la farmacocinetica della molecola è fortemente influenzata dalla funzionalità renale: nei pazienti con insufficienza renale moderata la clearance si riduce di circa il 50%, mentre nei casi di insufficienza renale grave può diminuire fino al 70–75%, con conseguente prolungamento dell'emivita.

Questa rapida eliminazione rappresenta tuttavia un vantaggio clinico rilevante, poiché consente una rapida reversibilità dell'effetto immunosoppressivo. In caso di eventi infettivi acuti, la sospensione del trattamento porta alla completa eliminazione del farmaco dal circolo entro circa 24 ore, permettendo un rapido ripristino della risposta immunitaria mediata da IL-1.

4.2 Meccanismo d'azione, efficacia clinica ed effetti avversi di Anakinra

4.2.1 Meccanismo di azione

L'efficacia terapeutica dell'Anakinra nell'artrite reumatoide si basa sul suo ruolo di antagonista recettoriale dell'interleuchina-1 (IL-1), una citochina caratterizzata da un'elevata pleiotropia e da effetti infiammatori sistemici su numerosi tessuti. L'IL-1, nelle sue isoforme α e β , esercita la sua attività biologica attraverso il legame al recettore di tipo I (IL-1RI), espresso su diverse cellule, tra cui sinoviociti, condrociti e macrofagi. L'attivazione del segnale richiede la formazione di un complesso recettoriale ternario: dopo il legame iniziale tra IL-1 e IL-1RI, si verifica il reclutamento della proteina accessoria IL-1RAcP; solo la formazione di questo complesso consente l'attivazione delle chinasi intracellulari, come IRAK4, e la successiva traslocazione nucleare del fattore NF- κ B, con avvio della cascata infiammatoria e produzione di mediatori pro-infiammatori.

In questo contesto, l'Anakinra agisce come inibitore competitivo ad alta affinità, legandosi al recettore IL-1RI con un'affinità sovrapponibile a quella dell'IL-1 endogena. Tuttavia, a differenza della citochina nativa, l'Anakinra non possiede il dominio strutturale necessario per il reclutamento della proteina accessoria IL-1RAcP. Di conseguenza, pur occupando il sito recettoriale, impedisce fisicamente la formazione del complesso ternario, bloccando così la trasduzione del segnale a monte. Questo determina l'inibizione delle principali vie pro-infiammatorie intracellulari, incluse quelle mediate da NF- κ B e dalle MAP chinasi, con conseguente riduzione della produzione di prostaglandine, metalloproteinasi e altre citochine infiammatorie.

Dal punto di vista biologico, il blocco dell'IL-1 consente una modulazione globale della risposta infiammatoria, coerente con il ruolo pleiotropico della citochina nella patogenesi della malattia. L'iperattivazione del pathway dell'IL-1 è infatti responsabile non solo del danno articolare locale, ma anche di una risposta infiammatoria sistemica, motivo per cui la sua inibizione produce effetti clinici diffusi.

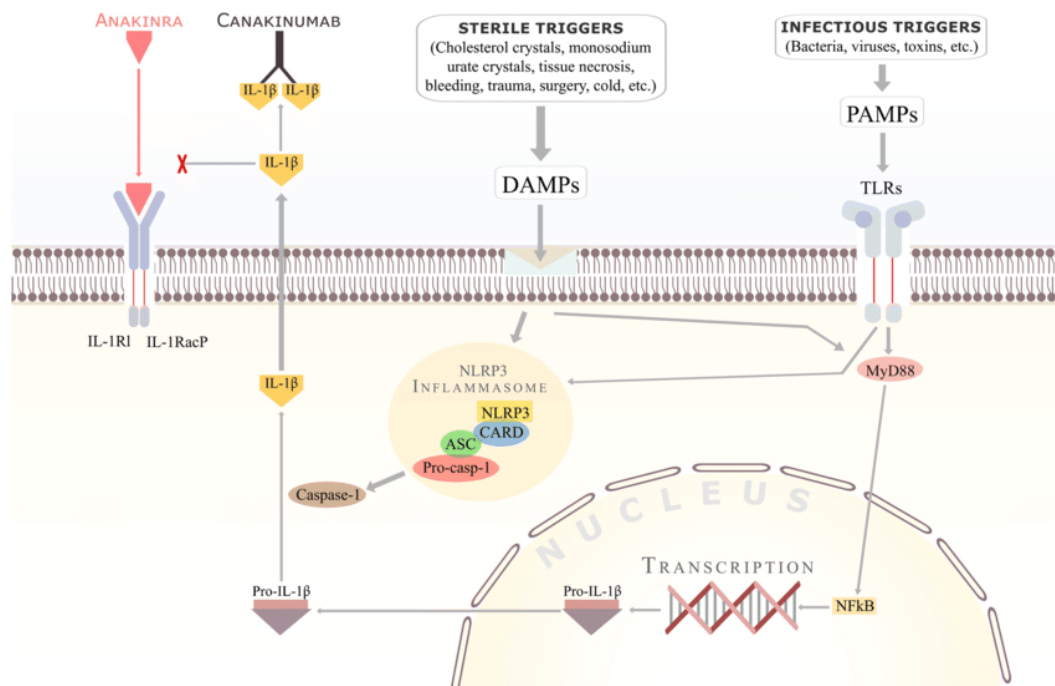


Fig. 13 – Meccanismo d'azione di Anakinra: blocco del recettore IL-1RI.

4.2.2 Efficacia clinica

Gli studi clinici hanno dimostrato che l'Anakinra è in grado di migliorare significativamente la sintomatologia articolare e la funzionalità fisica nei pazienti affetti da artrite reumatoide. Un aspetto rilevante emerso dalle valutazioni radiografiche, in particolare attraverso il punteggio di Sharp (che valuta l'entità delle erosioni ossee e il restringimento dello spazio articolare), è la capacità del farmaco di rallentare la progressione del danno strutturale articolare, questo effetto è attribuibile al blocco dell'azione dell'IL-1 su condrociti e osteoclasti, con conseguente riduzione dei processi di erosione ossea e degradazione della cartilagine.

Parallelamente al miglioramento clinico, si osserva una rapida normalizzazione dei biomarcatori infiammatori, in particolare una significativa riduzione dei livelli di proteina C-reattiva (PCR). Tuttavia, l'efficacia terapeutica dell'Anakinra risulta strettamente dipendente dal mantenimento delle concentrazioni plasmatiche costanti a causa della rapida eliminazione renale della molecola; infatti, è necessaria una somministrazione quotidiana rigorosa per garantire la saturazione continua del recettore IL-1RI e prevenire la riattivazione della cascata infiammatoria. [36]

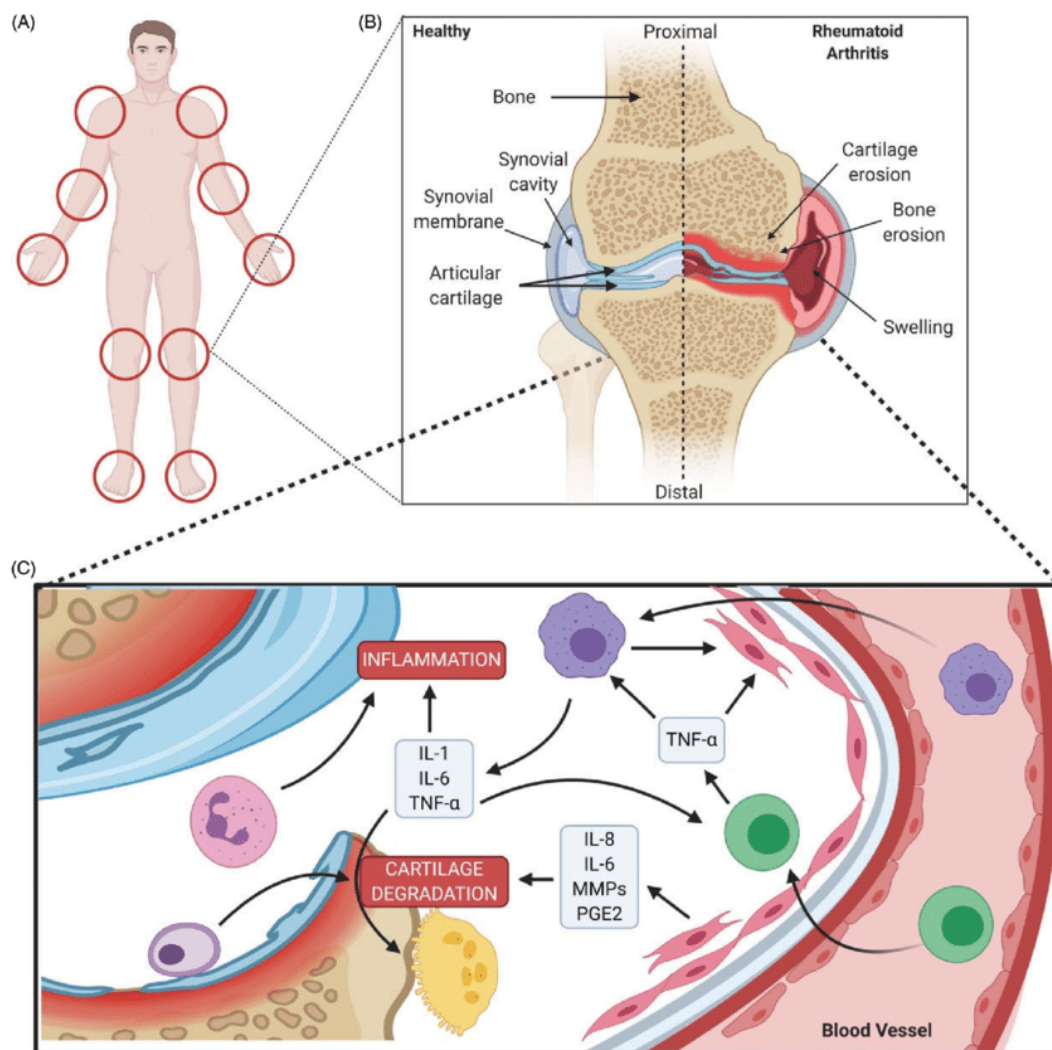


Fig. 14 – Attivazione degli osteoclasti e dei condrociti da parte di IL-1, portando all'erosione dell'osso e alla degradazione della cartilagine

Un ulteriore aspetto rilevante è emerso dagli studi sulla terapia combinata. Negli anni 2000, è stata ipotizzata l'utilità di un doppio blocco citochinico mediante associazione tra anti-TNF e Anakinra, sulla base della sinergia tra TNF α e IL-1 nella promozione della risposta infiammatoria. In merito alla valutazione dell'efficacia clinica, gli studi citati utilizzano i criteri di risposta stabiliti dall'American College of Rheumatology (ACR). Nello specifico:

- **ACR20:** indica un miglioramento del 20% nel conteggio delle articolazioni dolenti e tumefatte, unito a un analogo miglioramento in almeno tre dei cinque parametri aggiuntivi (valutazione globale del paziente, valutazione del medico, scala del dolore, indici di disabilità e indici di fase acuta come la PCR).
- **ACR50 e ACR70:** rappresentano obiettivi terapeutici più ambiziosi, indicando rispettivamente un miglioramento del 50% e del 70% dei medesimi parametri, sinonimo di una risposta clinica profonda o di una quasi-remissione.

Tuttavia, i trial clinici hanno mostrato l'assenza di un beneficio additivo in termini di risposta ACR20, ACR50 e ACR70 rispetto alla monoterapia.

Al contrario, è stato osservato un incremento significativo degli eventi avversi, in particolare infezioni gravi e neutropenia. Questi risultati hanno portato alla revisione delle linee guida internazionali, che attualmente sconsigliano l'associazione tra più farmaci biologici,

evidenziando il concetto di ridondanza dei meccanismi immunitari e l'assenza di vantaggi terapeutici rispetto al rischio immunosoppressivo. [37]

4.2.3 Effetti avversi

L'effetto indesiderato più frequente associato all'uso di Anakinra è rappresentato dalle reazioni nel sito di iniezione, che interessano la maggior parte dei pazienti, soprattutto nelle fasi iniziali del trattamento. Queste reazioni si manifestano con eritema, dolore e gonfiore locale e sono correlate sia alla frequenza della somministrazione sia alle caratteristiche fisico-chimiche della formulazione. Il pH leggermente acido della soluzione e la presenza di tamponi come il citrato possono indurre irritazione delle terminazioni nervose locali, causando una sensazione di bruciore immediata durante l'iniezione. Le reazioni ritardate, invece, sono di natura infiammatoria locale e sembrano coinvolgere mediatori come istamina e prostaglandine rilasciati da cellule residenti in risposta allo stimolo meccanico e chimico.

Un ulteriore aspetto rilevante è la possibile immunogenicità della molecola, legata alla sua natura non glicosilata, che può favorire la formazione di anticorpi anti-farmaco (ADA). Questo fenomeno può alterare il profilo farmacocinetico, accelerando la clearance dell'Anakinra e riducendone potenzialmente l'efficacia.

Infine, un rischio clinicamente significativo è rappresentato dall'aumentata suscettibilità alle infezioni gravi. Poiché l'IL-1 svolge un ruolo centrale nella risposta immunitaria innata, la sua inibizione può compromettere la capacità dell'organismo di rispondere efficacemente agli agenti patogeni. Sebbene l'incidenza complessiva di tali eventi sia relativamente contenuta, la terapia richiede un attento monitoraggio clinico ed ematologico, soprattutto nei pazienti con anamnesi positiva per infezioni ricorrenti o in trattamento combinato con altri immunosoppressori.

Nel complesso, il profilo di Anakinra evidenzia un equilibrio tra efficacia clinica significativa e necessità di attento monitoraggio degli effetti avversi, riflettendo il ruolo centrale dell'IL-1 nei meccanismi fisiopatologici dell'artrite reumatoide. [38]

5. Posizionamento clinico e farmaco-economico di Anakinra

Nei seguenti paragrafi verrà analizzato e confrontato Anakinra, farmaco oggetto di questa Tesi, con tutti gli altri farmaci trattati da un punto di vista della somministrazione, degli effetti positivi, degli effetti collaterali e del costo. [39], [40], [41]

5.1 Analisi comparativa: Anakinra e Adalimumab

Il confronto diretto tra l'Anakinra e l'Adalimumab rappresenta il paradigma della scelta terapeutica tra due strategie biologiche speculari nell'Artrite Reumatoide (AR): l'inibizione competitiva del recettore dell'Interleuchina-1 (IL-1) rispetto al blocco mirato del Fattore di Necrosi Tumorale alfa (TNF- α) tramite anticorpo monoclonale.

Somministrazione e aderenza terapeutica

L'analisi delle modalità di somministrazione evidenzia una marcata divergenza tra le due molecole, con un impatto significativo sulla qualità della vita del paziente. L'Anakinra richiede un regime di somministrazione sottocutanea quotidiana (100 mg/die), questa frequenza è dettata dalle proprietà farmacocinetiche intrinseche della proteina ricombinante non glicosilata, caratterizzata da un'emivita brevissima, stimata tra le 4 e le 6 ore. Tale schema terapeutico impone un carico logistico ed emotivo quotidiano, che può inficiare l'aderenza (compliance) del paziente nel lungo termine.

Al contrario, l'Adalimumab offre un regime decisamente più flessibile: viene somministrato per via sottocutanea a cadenza bisettimanale (40 mg ogni 14 giorni). Trattandosi di un anticorpo monoclonale IgG1 interamente umano, l'Adalimumab beneficia di un'emivita biologica estesa (circa 10-20 giorni) grazie al meccanismo di ricircolo mediato dal recettore Fc neonatale (FcRn). Inoltre, l'ottimizzazione industriale ha permesso la diffusione di formulazioni di Adalimumab prive di citrato (citrato-free), riducendo drasticamente il dolore acuto durante l'inoculo, un problema che invece persiste per l'Anakinra a causa del pH leggermente acido (6,5) necessario a garantirne la stabilità in soluzione.

Effetti positivi e riscontri clinici

Sotto il profilo dell'efficacia clinica sulla componente articolare dell'AR, l'Adalimumab mostra generalmente una superiorità statistica nei tassi di risposta ACR20, ACR50 e ACR70 rispetto all'Anakinra, sia in combinazione con il Metotrexato (MTX) sia in regime di monoterapia. I grandi trial registrativi (come lo studio ARMADA per Adalimumab) hanno confermato una robusta capacità del farmaco di indurre la remissione clinica e di arrestare la progressione radiologica del danno strutturale.

L'Anakinra, pur dimostrando una documentata azione di protezione cartilaginea e ossea mediante il blocco dell'attivazione degli osteoclasti indotta dall'IL-1 (valutata con il punteggio di Sharp), offre un controllo meno incisivo sulla riduzione del numero di articolazioni tumefatte e dolenti nella popolazione generale affetta da AR. Tuttavia, l'Anakinra manifesta una superiorità terapeutica nei fenotipi di AR caratterizzati da una forte componente sistemica o autoinfiammatoria. Il farmaco è infatti straordinariamente rapido e potente nel ridurre i marcatori di fase acuta, come la Proteina C-Reattiva (PCR) e la Velocità di Sedimentazione Eritrocitaria (VES), controllando sintomi extra-articolari come la febbre refrattaria e l'anemia da infiammazione cronica.

Effetti collaterali e tollerabilità

Il profilo di sicurezza delinea due spettri di rischio biologico nettamente distinti.

L'Anakinra è caratterizzato da un'altissima incidenza di reazioni nel sito di iniezione (ISR), che colpiscono oltre il 70% dei pazienti nelle prime settimane, manifestandosi con eritema, ecchimosi e prurito locale, tali manifestazioni tendono comunque a regredire spontaneamente per desensibilizzazione tissutale. A livello sistemico, il rischio principale è rappresentato dalla neutropenia transitoria.

L'Adalimumab presenta una tollerabilità locale eccellente, ma espone il paziente a rischi sistemici a lungo termine più severi, tipici della classe degli anti-TNF, tra questi, assume una rilevanza critica il rischio di riattivazione della tubercolosi latente (TBC), che impone uno screening preventivo tassativo tramite test Quantiferon e radiografia del torace. L'Adalimumab è inoltre associato, seppur raramente, all'esacerbazione di patologie demielinizzanti e al peggioramento dell'insufficienza cardiaca congestizia grave (classi NYHA III/IV), contesti clinici in cui è formalmente controindicato.

Una nota clinica fondamentale riguarda l'emivita breve dell'Anakinra, sebbene sia svantaggiosa per la somministrazione, si traduce in un enorme vantaggio di sicurezza. In caso di infezione grave, la sospensione dell'Anakinra permette un ripristino totale delle difese immunitarie del paziente nell'arco di poche ore, laddove invece l'Adalimumab permane in circolo per settimane, complicando la gestione medica dell'evento avverso.

Sostenibilità economica e impatto sul SSN

L'analisi dei costi riflette l'evoluzione del mercato farmaceutico nell'ultimo decennio. L'Adalimumab ha subito una radicale svalutazione economica a seguito della scadenza del brevetto dell'antigene originario (Humira) e della successiva introduzione di numerosi farmaci biosimilari altamente competitivi. Questo crollo dei prezzi ha reso l'Adalimumab una delle opzioni biologiche di prima linea a più basso costo per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN).

Al contrario, l'Anakinra mantiene un impatto economico per ciclo terapeutico decisamente superiore nell'AR. Questa asimmetria non deriva solo dall'assenza di biosimilari di Anakinra approvati per l'indicazione reumatologica, ma è intrinsecamente legata al volume di consumo: la necessità di erogare 365 siringhe preriempite all'anno per un singolo paziente, contro le sole 26 richieste dall'Adalimumab, moltiplica i costi vivi di produzione, confezionamento e la complessa logistica della distribuzione e conservazione che richiede la catena del freddo.

5.2 Analisi comparativa: Anakinra ed Etanercept

Il confronto tra l'Anakinra e l'Etanercept sposta l'analisi comparativa sul piano strutturale delle biotecnologie farmaceutiche. Sebbene entrambi i farmaci vengano somministrati per via sottocutanea ed esplicino un'azione di blocco citochinico, il primo è una forma ricombinante di un antagonista recettoriale naturale, mentre il secondo è una proteina di fusione ottenuta ingegnerizzando il recettore solubile del TNF- α . Questa profonda differenza molecolare si riflette in modo netto sulla farmacocinetica e sull'impiego clinico quotidiano.

Somministrazione e aderenza terapeutica

Dal punto di vista della cinetica di somministrazione, l'Etanercept offre un vantaggio sostanziale in termini di qualità della vita e aderenza del paziente rispetto all'Anakinra. Il regime terapeutico standard dell'Etanercept prevede un'unica somministrazione sottocutanea settimanale (50 mg) o, in alternativa, due somministrazioni da 25 mg a distanza di 3-4 giorni. Questa flessibilità è resa possibile dalla sua struttura dimerica, in cui il recettore

p75 del TNF è fuso alla porzione Fc di una IgG1 umana: tale configurazione conferisce alla molecola un'emivita biologica notevolmente prolungata, quantificabile in circa 70-100 ore.

Di contro, come ampiamente discusso, l'Anakinra sconta i limiti di un'emivita ultrabreve (4-6 ore), che costringe il paziente a un rigido schema di un'iniezione sottocutanea al giorno (100 mg/die). La necessità di violare la barriera cutanea 365 volte l'anno, rispetto alle sole 52 richieste dall'Etanercept, introduce un forte fattore di stress meccanico e psicologico, aumentando il tasso di abbandono della terapia nelle prime fasi del trattamento dell'Artrite Reumatoide.

Effetti positivi e riscontri clinici

Nell'ambito della gestione clinica dell'AR, l'Etanercept vanta una delle letterature scientifiche più solide ed estese (supportata da trial storici come lo studio TEMPO). Ha dimostrato un'efficacia straordinaria e superiore all'Anakinra nel ridurre l'indice di attività della malattia (DAS28), inducendo risposte cliniche rapide e durature sia sui sintomi intrinseci (dolore e tumefazione) sia sulla funzionalità globale del paziente, soprattutto quando associato al Metotrexato.

L'Anakinra, pur mostrando nei trial registrativi un'efficacia statisticamente superiore al placebo, si posiziona generalmente un gradino sotto l'Etanercept nel trattamento dell'AR comune non selezionata. Esiste tuttavia un ambito biologico in cui le due molecole mostrano un'efficacia complementare ma distinta: la protezione del danno strutturale. Mentre l'Etanercept agisce riducendo l'insulto infiammatorio globale sinoviale, l'Anakinra esercita un blocco iper-selettivo sull'IL-1 a livello dell'interfaccia osso-cartilagine. Inibendo direttamente la differenziazione degli osteoclasti e la produzione di metalloproteasi della matrice (MMP) da parte dei condrociti, l'Anakinra si rivela un potente scudo contro le erosioni ossee focali, un effetto che viene valorizzato nei pazienti con forme di AR a rapida evoluzione erosiva radiologica.

Effetti collaterali e tollerabilità

L'analisi della sicurezza evidenzia differenze cruciali legate ai meccanismi immunologici intrinseci delle due classi di farmaci. L'Etanercept presenta un tasso di reazioni nel sito di iniezione (ISR) significativamente inferiore rispetto all'Anakinra e, grazie a formulazioni ottimizzate a pH neutro, l'inoculo risulta quasi indolore. Tuttavia, l'Etanercept condivide i rischi sistemici della classe degli anti-TNF. Tra questi spicca il rischio di indurre o esacerbare patologie demielinizzanti del sistema nervoso centrale (come la sclerosi multipla o la neurite ottica), contesto in cui il farmaco è tassativamente controindicato. Inoltre, l'Etanercept può causare il peggioramento di un'insufficienza cardiaca congestizia preesistente.

L'Anakinra non presenta alcuna di queste controindicazioni sistemiche (cardiache o neurologiche), configurandosi come un'opzione molto più sicura nei pazienti anziani o polipatologici. Il suo effetto collaterale principale resta locale: le ISR infiammatorie e dolorose colpiscono la quasi totalità dei pazienti nei primi trenta giorni di terapia. Sotto il profilo del rischio infettivo, l'Etanercept espone a un pericolo maggiore di infezioni opportunistiche severe a lungo termine. In questo scenario, l'emivita breve dell'Anakinra si traduce nuovamente in un salvavita clinico: qualora si sviluppi una sepsi o una polmonite, l'interruzione della somministrazione quotidiana di Anakinra permette di azzerare l'effetto immunosoppressivo del farmaco nel giro di poche ore, consentendo al sistema immunitario nativo di rispondere tempestivamente all'insulto patogeno.

Sostenibilità economica e impatto sul SSN

Il profilo economico riflette dinamiche di mercato del tutto sovrapponibili a quelle descritte per l'Adalimumab. L'Etanercept è stato uno dei primi farmaci biologici a subire la forte pressione concorrenziale dei biosimilari, come Benepali ed Erelzi. L'introduzione di queste molecole equivalenti ha abbattuto i costi di acquisto per le strutture sanitarie pubbliche, posizionando l'Etanercept tra i farmaci a più alta sostenibilità e spingendo le linee guida regionali a raccomandarlo come biologico di prima scelta per motivi di farmaco-economia.

L'Anakinra (Kineret), al contrario, sconta l'assenza di competitor biosimilari diretti nel panorama reumatologico. Il mantenimento del regime di monopolio sul principio attivo, unito alla necessità logistica di dispensare un quantitativo di siringhe sette volte superiore rispetto all'Etanercept per coprire lo stesso arco temporale di trattamento, rende l'Anakinra una terapia a elevato impatto economico, il cui utilizzo nell'AR viene prevalentemente confinato alle linee terapeutiche avanzate o a nicchie di pazienti intolleranti agli anti-TNF.

5.3 Analisi comparativa: Anakinra e Tocilizumab

Il confronto tra l'Anakinra e il Tocilizumab sposta l'asse dell'analisi sui farmaci biologici diretti contro le citochine della "fase acuta". A differenza degli anti-TNF, che intervengono più a monte nella cascata immunitaria, l'inibizione dell'Interleuchina-1 (IL-1) e dell'Interleuchina-6 (IL-6) si concentra sui principali mediatori responsabili sia del danno d'organo locale sia delle manifestazioni sistemiche dell'Artrite Reumatoide (AR). Dal punto di vista biotecnologico, la sfida è tra un antagonista recettoriale ricombinante (Anakinra) e un anticorpo monoclonale umanizzato diretto contro il recettore citochinico (Tocilizumab). [42]

Somministrazione e aderenza terapeutica

Sotto il profilo della gestione terapeutica, il Tocilizumab offre una versatilità posologica che manca totalmente all'Anakinra, traducendosi in una migliore compliance complessiva.

Il Tocilizumab può essere somministrato secondo due modalità: per via endovenosa (EV) a cadenza mensile (8 mg/kg ogni 4 settimane in regime ambulatoriale) o per via sottocutanea (SC) a cadenza settimanale (alla dose fissa di 162 mg). Questa estesa flessibilità d'uso è garantita dalla struttura anticorpale della molecola, che le conferisce un'emivita biologica prolungata e dose-dipendente (fino a circa 11-13 giorni per la formulazione sottocutanea).

Al contrario, l'Anakinra rimane vincolato alla rigidità del suo schema sottocutaneo quotidiano (100 mg/die). Come già sottolineato precedentemente, per il paziente, passare da 365 iniezioni l'anno a 52 (nel caso del Tocilizumab SC) riduce drasticamente l'impatto psicologico della cura e minimizza lo stress meccanico sui tessuti cutanei, rendendo il Tocilizumab nettamente preferibile nella gestione cronica della patologia a domicilio.

Effetti positivi e riscontri clinici

Sul piano dell'efficacia clinica, i due farmaci mostrano riscontri significativamente diversi. Il Tocilizumab ha dimostrato nei trial clinici (tra cui lo studio ADACTA) una potenza terapeutica di primissimo livello nell'abbassare gli indici di attività della malattia (DAS28) e nell'indurre la remissione clinica. La sua caratteristica più rilevante è l'eccezionale efficacia in monoterapia, un ambito in cui supera gli anti-TNF e l'Anakinra quando non associati al Metotrexato. Inoltre, bloccando l'IL-6, il Tocilizumab interrompe la sintesi epatica di epacina, invertendo rapidamente l'anemia da malattia cronica tipica dei pazienti con AR aggressiva.

L'Anakinra, sebbene condivida con il Tocilizumab una straordinaria rapidità nell'abbattere i biomarcatori infiammatori sistemici come la Proteina C-Reattiva (PCR) e la VES, mostra tassi di risposta articolare (ACR20/50/70) stabilmente inferiori nell'AR generale. Il punto di forza dell'Anakinra rimane confinato alla sua selettività molecolare: agendo in modo mirato sull'interfaccia ossea, offre una protezione precoce e marcata contro le erosioni radiologiche (punteggio di Sharp) guidate dall'IL-1, ma non riesce a eguagliare il Tocilizumab nel controllo globale della sinovite e del dolore articolare diffuso.

Effetti collaterali e tollerabilità

Il profilo di sicurezza evidenzia tossicità organo-specifiche speculari. L'Anakinra è gravato principalmente da manifestazioni locali, con le note reazioni nel sito di iniezione (ISR) che si presentano nella quasi totalità dei trattati ma hanno un carattere transitorio e non sistemico.

Il Tocilizumab presenta una tollerabilità locale decisamente superiore, ma espone il paziente a rischi sistemici che richiedono un attento monitoraggio laboratoristico. L'inibizione del segnale dell'IL-6 altera il metabolismo epatico dei lipidi, causando un incremento dose-dipendente di colesterolo totale, LDL e trigliceridi, oltre a un possibile innalzamento delle transaminasi (AST/ALT) e a neutropenia. Un evento avverso severo e peculiare del Tocilizumab è il rischio di perforazione intestinale, motivo per cui il farmaco è controindicato nei pazienti con una storia anamnestica di diverticolite grave.

Sotto il profilo del rischio infettivo, entrambi i farmaci aumentano la suscettibilità a complicanze batteriche e opportunistiche. Tuttavia, in linea con quanto osservato nei confronti precedenti, l'emivita ultrabreve dell'Anakinra (4-6 ore) rappresenta un indiscutibile fattore di sicurezza gestionale: in caso di sepsi, la clearance immediata del farmaco permette al sistema immunitario di recuperare la propria funzionalità protettiva in poche ore, laddove l'effetto immunosoppressivo del Tocilizumab persiste per giorni o settimane a causa della sua stabilità in circolo.

Sostenibilità economica e impatto sul SSN

L'analisi farmaco-economica evidenzia dinamiche in forte evoluzione, il Tocilizumab è stato per anni un farmaco ad alto impatto per le casse del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Tuttavia, la recente scadenza brevettuale dell'originator (*Actemra/RoActemra*) e l'immissione in commercio dei primi biosimilari (come il *Tyenne*) hanno innescato una decisa contrazione dei prezzi. Questa disponibilità di alternative equivalenti ha reso il Tocilizumab una scelta altamente sostenibile ed efficiente per il SSN, favorendone il posizionamento precoce nelle linee guida terapeutiche.

L'Anakinra, pur avendo un costo per singola siringa non elevato, sconta l'onere economico derivante dal volume complessivo della terapia cronica: la necessità di dispensare 30 siringhe al mese per paziente genera un costo cumulativo annuo elevato, privo dell'ammortizzamento competitivo dei biosimilari nell'indicazione per l'AR. Di conseguenza, l'Anakinra si configura come una scelta meno vantaggiosa dal punto di vista del rapporto costo-efficacia su vasta scala, rimanendo confinato a opzione di seconda o terza linea.

5.4 Analisi comparativa: Anakinra e Infliximab

Il confronto diretto tra l'Anakinra e l'Infliximab risulta fondamentale non solo dal punto di vista del target molecolare (IL-1 rispetto a TNF- α), ma soprattutto sul piano della gestione logistico-clinica. In questo scenario, l'analisi mette a confronto un anticorpo monoclonale chimerico ad alto impatto infuso in ambiente protetto con una proteina ricombinante umana gestita interamente dal paziente in ambito domiciliare.

Somministrazione e aderenza terapeutica

Sotto il profilo della somministrazione, l'Infliximab e l'Anakinra si collocano agli estremi

opposti dello spettro terapeutico. L'Infliximab viene somministrato esclusivamente per via endovenosa (EV) tramite infusione ospedaliera della durata di circa due ore, sotto stretto controllo medico. Il regime standard prevede una fase di induzione (alle settimane 0, 2 e 6) seguita da infusioni di mantenimento ogni 8 settimane (al dosaggio di 3 mg/kg). Sebbene l'avvento dei biosimilari abbia recentemente introdotto formulazioni sottocutanee, il paradigma classico dell'Infliximab EV garantisce al medico la certezza assoluta della *compliance* del paziente, eliminando il rischio di dimenticanze.

Di contro, l'Anakinra esclude completamente la necessità di ospedalizzazione, configurandosi come una terapia interamente domiciliare basata su un'iniezione sottocutanea quotidiana (100 mg/die). Se da un lato questo approccio offre al paziente una maggiore indipendenza dalle strutture sanitarie, dall'altro l'obbligo di 365 inoculazioni annue rappresenta una barriera psicologica e fisica imponente. La destrezza manuale richiesta e il dolore locale legato alle iniezioni giornaliere rendono l'Anakinra molto più esposto al rischio di scarsa aderenza sul lungo periodo rispetto alle 6-7 infusioni annuali previste per l'Infliximab.

Effetti positivi e riscontri clinici

Dal punto di vista dell'efficacia clinica sulla sintomatologia articolare dell'AR, l'Infliximab vanta una superiorità storica e documentata da trial clinici di riferimento (come lo studio ATTRACT). In combinazione obbligatoria con il Metotrexato, l'Infliximab mostra una straordinaria rapidità e incisività nel ridurre il numero di articolazioni dolenti e tumefatte, garantendo elevati tassi di risposta ACR20/50/70 e un eccellente controllo delle manifestazioni sinoviali.

L'Anakinra, pur offrendo una valida protezione radiologica contro la progressione delle erosioni ossee tramite l'inibizione del danno mediato dai condrociti e dagli osteoclasti (valutato tramite il punteggio di Sharp), mostra una minore efficacia complessiva nel determinare la remissione clinica completa dell'artrite cronica diffusa. Tuttavia, l'Anakinra si dimostra nettamente superiore all'Infliximab laddove l'Artrite Reumatoide si presenti con un fenotipo fortemente sistemico, caratterizzato da picchi febbrili, sierositi e alti livelli di Proteina C-Reattiva (PCR), tali manifestazioni rispondono spesso in modo immediato al blocco recettoriale dell'IL-1.

Effetti collaterali e tollerabilità

Il profilo di sicurezza evidenzia i rischi intrinseci legati alla struttura biochimica delle due molecole. L'Infliximab è un anticorpo monoclonale chimerico (costituito per il 25% da proteine murine e per il 75% da proteine umane); questa natura "ibrida" lo rende altamente immunogeno, espandendo il rischio di reazioni da infusione acute (ipotensione, broncospasmo, orticaria) e favorendo lo sviluppo di anticorpi anti-farmaco (ATI), che possono neutralizzarne l'efficacia nel tempo. Inoltre, l'Infliximab condivide i severi rischi sistemici della classe anti-TNF, tra cui la riattivazione della tubercolosi latente (TBC) e la controindicazione assoluta nei pazienti affetti da insufficienza cardiaca congestizia moderato-grave (classi NYHA III/IV).

L'Anakinra, essendo una proteina interamente umana, non presenta problemi di immunogenicità chimerica né controindicazioni cardiologiche o neurologiche, il suo limite principale rimane locale, legato all'altissima frequenza di reazioni infiammatorie nel sito di iniezione (ISR).

Sul piano della gestione delle complicanze infettive, la brevissima emivita dell'Anakinra (4-6 ore) offre un margine di sicurezza clinica incomparabile rispetto all'Infliximab, la cui emivita supera i 9 giorni: in caso di infezione opportunistica severa, la sospensione dell'Anakinra permette il totale ripristino della sorveglianza immunitaria del paziente

nell'arco di una singola giornata, mentre l'Infliximab continua a esercitare il suo potente effetto immunosoppressivo per settimane, complicando il quadro terapeutico.

Sostenibilità economica e impatto sul SSN

Sul piano economico, l'Infliximab rappresenta uno dei più grandi successi di sostenibilità per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Essendo stato il primo anti-TNF a subire la massiccia immissione in commercio di farmaci biosimilari competitivi (come *Remsima* e *Inflectra*), il suo costo di acquisto per le aziende sanitarie si è ridotto di oltre l'80% rispetto al prezzo dell'originator (*Remicade*).

L'Anakinra (*Kineret*), privo di una reale concorrenza di biosimilari nel campo dell'AR e gravato dai costi vivi legati alla produzione e alla distribuzione personalizzata di 30 siringhe preriempite al mese per singolo paziente, mantiene un costo annuo per il SSN sensibilmente più elevato. Di conseguenza, mentre l'Infliximab biosimilare si attesta come una terapia di prima linea altamente costo-efficace, l'impiego dell'Anakinra nell'AR viene strettamente limitato a casi selezionati di intolleranza o fallimento terapeutico agli anti-TNF.

5.5 Analisi comparativa: Anakinra e Golimumab

Il confronto diretto tra l'Anakinra e il Golimumab mette in evidenza l'evoluzione temporale e tecnologica della terapia biologica nell'Artrite Reumatoide (AR). Da un lato si analizza il capostipite degli anti-IL-1 (Anakinra), caratterizzato da un'emivita breve e da un utilizzo intensivo; dall'altro si esamina un anticorpo monoclonale interamente umano di ultima generazione (Golimumab), ingegnerizzato specificamente per offrire un'elevata affinità verso il TNF- α e una farmacocinetica ottimizzata per ridurre al minimo il carico terapeutico del paziente.

Somministrazione e aderenza terapeutica

Il divario sul piano della somministrazione e della logistica distributiva è radicale. Il Golimumab si distingue come uno dei farmaci biologici sottocutanei più comodi nel panorama reumatologico, richiedendo un'unica somministrazione sottocutanea una volta al mese (50 mg). Questa eccellente estensione dell'intervallo terapeutico è resa possibile dall'elevata emivita della molecola (circa 12-15 giorni) e dalla sua notevole stabilità strutturale in circolo. Per il paziente, questo si traduce in sole 12 iniezioni all'anno, spesso erogate tramite penne preriempite ad attivazione facilitata che riducono l'ansia da ago e la distresza manuale richiesta.

L'Anakinra, al contrario, costringe il paziente al noto e rigido schema di un'iniezione sottocutanea al giorno (100 mg/die) dovuto alla sua rapidissima clearance renale. Il passaggio psicologico e fisico da 12 a 365 somministrazioni annue ha orientato nettamente la preferenza verso il Golimumab, in termini di qualità della vita percepita, riducendo drasticamente il fenomeno della "stanchezza da dispositivo" (*device fatigue*) che affligge le terapie croniche quotidiane.

Effetti positivi e riscontri clinici

Dal punto di vista dell'efficacia clinica sulla sinovite e sul conteggio delle articolazioni dolenti e tumefatte, il Golimumab (valutato in grandi trial internazionali come gli studi GO-FORWARD e GO-AFTER) dimostra tassi di risposta ACR20, ACR50 e ACR70 significativamente superiori rispetto all'Anakinra, sia nei pazienti naïve ai biologici sia in quelli con precedente fallimento terapeutico ad altri anti-TNF. L'elevata affinità di legame

stazionario del Golimumab per il TNF- α (sia solubile sia transmembrana) garantisce una potente e costante soppressione del segnale infiammatorio sistemico e articolare.

L'Anakinra mostra un'efficacia più moderata sui segni clinici macroscopici dell'artrite, ma mantiene una specificità d'azione rilevante nel rallentamento della progressione radiologica del danno osseo (punteggio di Sharp). L'inibizione precoce dell'IL-1 impedisce infatti la distruzione della matrice cartilaginea operata dai sinoviociti simil-fibroblastici. Tuttavia, l'Anakinra viene superato dal Golimumab nella capacità di indurre una remissione clinica sostenuta a lungo termine nella maggior parte dei fenotipi di AR.

Effetti collaterali e tollerabilità

Il profilo di sicurezza evidenzia differenze cruciali sia a livello locale sia sistemico. Il Golimumab, essendo un anticorpo interamente umano, presenta un tasso di reazioni nel sito di iniezione (ISR) estremamente basso e una scarsa immunogenicità (basso sviluppo di anticorpi anti-farmaco). Tuttavia, condivide in pieno i rischi della classe anti-TNF: richiede uno screening rigoroso per la tubercolosi latente (TBC) ed è controindicato in caso di insufficienza cardiaca congestizia avanzata e patologie demielinizzanti.

L'Anakinra inverte questo paradigma: manifesta un'incidenza di ISR superiore al 70%, caratterizzata da eritema transitorio e dolore locale dovuti alla frequenza delle iniezioni, ma è privo di tossicità cardiache o neurologiche sistemiche. Inoltre, in caso di complicanze infettive gravi (come polmoniti o sepsi batteriche), l'emivita brevissima dell'Anakinra (4-6 ore) si rivela un vantaggio clinico strategico: la sospensione immediata del farmaco azzerà l'effetto immunosoppressivo in poche ore, laddove il Golimumab permane in circolo per settimane, rallentando la cinetica di recupero immunitario dell'ospite.

Sostenibilità economica e impatto sul SSN

L'analisi farmaco-economica evidenzia come il Golimumab, pur essendo rimasto a lungo un farmaco a prezzo protetto da brevetto (*Simponi*), offra un eccellente rapporto costo-efficacia per il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) grazie al bassissimo volume di dispositivi medici erogati (12 siringhe/anno per paziente). La recente scadenza dei brevetti e l'ingresso dei relativi biosimilari ne stanno ulteriormente abbattendo il costo industriale.

L'Anakinra genera invece costi vivi più elevati sul lungo periodo, legati alla necessità di produrre, confezionare e distribuire 30 siringhe preriempite al mese. La gestione della catena del freddo e la logistica di stoccaggio per un volume di farmaco 30 volte superiore rispetto al Golimumab aumentano l'impatto economico indiretto sul SSN, confinando l'Anakinra a terapia di nicchia o di salvataggio.

5.6 Analisi comparativa: Anakinra e Abatacept

Il confronto tra l'Anakinra e l'Abatacept mette a confronto l'inibizione dell'immunità innata (il blocco dell'IL-1 macrofagica) con la modulazione dell'immunità adattativa. L'Abatacept non è un inibitore citochinico, bensì una proteina di fusione (CTLA-4-Ig) progettata per bloccare selettivamente il segnale di costimolazione linfocitaria, impedendo l'attivazione dei linfociti T helper e interrompendo la cascata infiammatoria autoimmune prima ancora che vengano prodotte le citochine effettrici.

Somministrazione e aderenza terapeutica

Sotto il profilo della somministrazione, l'Abatacept offre un'estrema versatilità clinica che surclassa la rigidità posologica dell'Anakinra. L'Abatacept può essere somministrato sia per via endovenosa (EV) a cadenza mensile (dosaggio basato sul peso, ogni 4 settimane dopo l'induzione), sia per via sottocutanea (SC) a cadenza settimanale (125 mg). Questa estesa flessibilità permette di personalizzare la terapia in base alle preferenze del paziente

o alla presenza di disabilità motorie gravi. L'emivita dell'Abatacept SC si attesta intorno ai 13-14 giorni, garantendo una stabilità d'azione ottimale con sole 52 somministrazioni sottocutanee all'anno.

L'Anakinra, vincolato alla somministrazione sottocutanea quotidiana (100 mg/die), impone al paziente un carico terapeutico sette volte superiore rispetto all'Abatacept SC. Questo si traduce in una minore accettazione della terapia a lungo termine e in un rischio più elevato di scarsa aderenza, specialmente nei pazienti anziani che presentano deformità articolari alle mani che rendono difficoltosa l'autoiniezione giornaliera.

Effetti positivi e riscontri clinici

L'efficacia clinica evidenzia un posizionamento terapeutico nettamente distinto. L'Abatacept (supportato da trial clinici come lo studio AIM) ha dimostrato una straordinaria efficacia a lungo termine nell'AR, con la peculiarità di mostrare tassi di risposta (ACR20/50/70) crescenti e cumulativi nel tempo. È particolarmente efficace nei pazienti sieropositivi (positivi per il Fattore Reumatoide e, soprattutto, per gli anticorpi anti-peptide ciclico citrullinato, anti-CCP), una sottopopolazione di AR tipicamente aggressiva ed erosiva.

L'Anakinra mostra un'azione più immediata sui parametri biochimici della fase acuta (crollo rapido della PCR), ma la sua efficacia sulla remissione clinica articolare globale a lungo termine nell'AR cronica sieropositiva è inferiore rispetto all'Abatacept. Il punto di forza dell'Anakinra resta la sua azione protettiva locale sulla cartilagine articolare tramite il blocco dell'IL-1 (punteggio di Sharp), ma non riesce a eguagliare la capacità dell'Abatacept di spegnere a monte l'interazione cellulare tra cellule presentanti l'antigene (APC) e linfociti T clonali.

Effetti collaterali e tollerabilità

Il profilo di tollerabilità dell'Abatacept è considerato uno dei migliori tra tutti i farmaci biologici disponibili. Avendo un meccanismo di modulazione e non di soppressione immunitaria violenta, l'Abatacept presenta un basso rischio di infezioni opportunistiche gravi e di riattivazione della TBC rispetto agli anti-TNF e all'Anakinra. La tollerabilità locale della formulazione sottocutanea è eccellente, con una percentuale minima di reazioni nel sito di iniezione.

L'Anakinra, oltre a presentare il problema opposto a livello locale (ISR nel 70%+ dei casi), espone a un rischio superiore di neutropenia transitoria. Tuttavia, sul piano della sicurezza in acuto, l'emivita breve dell'Anakinra offre una reversibilità degli effetti avversi drasticamente più rapida: in caso di interventi chirurgici d'urgenza o di infezioni batteriche intercorrenti, la clearance dell'Anakinra avviene in poche ore, mentre l'Abatacept richiede diverse settimane per essere completamente eliminato dal circolo, prolungando la finestra di potenziale vulnerabilità immunologica del paziente.

Sostenibilità economica e impatto sul SSN

Dal punto di vista farmaco-economico, l'Abatacept (*Orencia*) ha rappresentato a lungo una voce di spesa significativa per il SSN. Tuttavia, l'evoluzione del mercato e la scadenza dei brevetti protettivi stanno aprendo la strada ai competitor biosimilari, riducendone progressivamente l'impatto economico. La somministrazione settimanale o mensile ottimizza i costi logistici e di distribuzione.

L'Anakinra mantiene un impatto economico cumulativo svantaggioso su vasta scala per l'AR, a causa del costo di gestione dell'elevato volume di siringhe necessarie per coprire un anno di terapia. Per questo motivo, il SSN tende a privilegiare l'Abatacept come scelta terapeutica di seconda linea dopo il fallimento degli anti-TNF, relegando l'Anakinra a

contesti clinici specifici o a pazienti con precise controindicazioni sistemiche ad altri farmaci biologici.

6. Considerazioni finali

Il percorso analitico condotto in questo lavoro di Tesi ha permesso di delineare il profilo biochimico, farmacocinetico e clinico di Anakinra, inserendolo all'interno del complesso e affollato algoritmo terapeutico dell'Artrite Reumatoide (AR). Le conclusioni che emergono offrono una duplice chiave di lettura: da un lato, il bilancio del suo impiego nella patologia articolare cronica; dall'altro, il suo straordinario valore come capostipite di una strategia terapeutica applicabile a scenari infiammatori sistemici. L'analisi dei dati della letteratura scientifica evidenzia che l'Anakinra, pur dimostrando una chiara superiorità rispetto al placebo e una robusta azione di protezione radiologica del danno osseo (valutata tramite il punteggio di Sharp), mostra tassi di risposta clinica (ACR20/50/70) e di riduzione degli indici di attività di malattia (DAS28) globalmente inferiori rispetto agli inibitori del TNF- α (Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Golimumab) e all'anti-IL-6 (Tocilizumab). Il principale limite intrinseco al successo di Anakinra nell'AR comune non selezionata risiede nella sua farmacocinetica: l'emivita molto breve (4-6 ore) impone un regime di somministrazione sottocutanea quotidiana. Questo fattore, unito all'alto tasso di reazioni infiammatorie nel sito di iniezione, mina l'aderenza terapeutica del paziente sul lungo periodo, specialmente se confrontato con le somministrazioni settimanali, bisettimanali o mensili delle molecole concorrenti.

Dall'analisi comparativa "head-to-head" condotta nel Capitolo 5, emerge che non esiste un farmaco biologico superiore in assoluto, bensì la molecola più idonea al profilo fenotipico del paziente:

- **Per il controllo della sinovite e per la compliance:** Farmaci come l'Adalimumab o l'Etanercept (grazie anche alla sostenibilità dei biosimilari) e il Tocilizumab (straordinario in monoterapia) si confermano le opzioni di prima linea ideali per la maggior parte dei pazienti con AR poliarticolare classica.
- **Per la sicurezza e i fenotipi sistemici:** L'Anakinra si rivela "migliore" e insostituibile in contesti clinici specifici. La sua emivita breve, sebbene svantaggiosa nella quotidianità, si traduce in una eccezionale maneggevolezza e sicurezza: in caso di infezioni severe, la sospensione del farmaco azzerava l'immunosoppressione in poche ore, inoltre, l'Anakinra è la scelta d'elezione nei pazienti con AR a forte impronta sistemica (febbricola, picchi di PCR, anemia da infiammazione) o in presenza di controindicazioni assolute agli anti-TNF, come l'insufficienza cardiaca grave o le patologie demielinizzanti.

Il valore clinico dell'Anakinra si è spostato dall'essere un farmaco "di linea avanzata" per l'AR a un'arma di precisione per bloccare i quadri in cui l'Interleuchina-1 è l'indisussa *driver* del danno biologico.

6.1 Sviluppi futuri: dal riposizionamento al COVID-19

Il futuro dell'Anakinra risiede nel suo straordinario potenziale di riposizionamento farmacologico (drug repurposing) in contesti clinici acuti e cronici caratterizzati da

tempeste citochiniche, iper-attivazione dell'inflammasoma e sindromi da attivazione macrofagica. Sebbene la molecola abbia mostrato dei limiti nella gestione di routine dell'Artrite Reumatoide poliarticolare cronica, essa si sta rivelando un'arma salvavita insostituibile laddove l'Interleuchina-1 (IL-1) sia l'indiscussa driver del danno biologico sistemico.

Il terreno d'elezione più recente e clinicamente rilevante in cui Anakinra ha dimostrato la sua efficacia è stato il trattamento della polmonite severa da COVID-19. Nelle forme gravi di infezione da SARS-CoV-2, il virus è in grado di iper-attivare l'inflammasoma NLRP3 a livello dei macrofagi alveolari e delle cellule endoteliali, innescando una massiva e incontrollata secrezione di IL-1 β e IL-1 α . Questa ondata citochinica iniziale genera un loop di amplificazione infiammatoria (la cosiddetta "tempesta citochinica") responsabile del danno alveolare diffuso, dell'endotelite tromboembolica e della progressione verso la sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS).

In questo scenario d'urgenza immunologica, l'impiego tempestivo di Anakinra ha ridefinito la prognosi dei pazienti critici. Il punto di svolta scientifico è rappresentato dal trial clinico internazionale SAVE-MORE (pubblicato su Nature Medicine). Lo studio ha dimostrato che stratificando precocemente i pazienti tramite il biomarcatore solubile del recettore dell'attivatore del plasminogeno urochinasi, la somministrazione precoce di Anakinra (100 mg/die sottocute per 10 giorni) ha determinato una riduzione del 55% del rischio di progressione verso la ventilazione meccanica o il decesso.

Sulla base di queste evidenze, l'Agenzia Europea per i Medicinali (EMA) ha formalmente approvato l'estensione delle indicazioni terapeutiche di Anakinra per il trattamento del COVID-19 in pazienti adulti con polmonite che richiedono ossigenoterapia supplementare e che sono a rischio di sviluppare una grave insufficienza respiratoria.

Se l'applicazione nel COVID-19 rappresenta l'urgenza pandemica, la Malattia di Still (sia nella forma pediatrica, nota come Artrite Idiopatica Giovanile sistemica o sJIA, sia nella forma dell'adulto, nota come AOSD) rappresenta il principale modello fisiopatologico per l'impiego di Anakinra. A differenza dell'Artrite Reumatoide classica, dominata dall'immunità adattativa (linfociti T e B, autoanticorpi), la Malattia di Still è una patologia autoinfiammatoria pura dell'immunità innata, caratterizzata da una disregolazione patologica nella produzione di IL-1 e IL-6.

Clinicamente, la patologia si manifesta con una triade caratteristica: febbre remittente con picchi giornalieri elevati (spikes), rash cutaneo e artralgie/artrite, costantemente accompagnati da un marker biologico patognomonico: un'iperferritinemia severa (spesso superiore a 1000 ng/mL), specchio dell'attivazione macrofagica.

In questo contesto, Anakinra non è più un farmaco di seconda o terza linea come nell'AR, ma viene utilizzato precocemente come terapia biologica di prima scelta.

Il blocco recettoriale immediato operato dalla molecola è in grado di indurre una remissione quasi istantanea della febbre e della sintomatologia sistemica nell'arco di 24-48 ore dalla prima iniezione, normalizzando rapidamente i livelli di ferritina e di Proteina C-Reattiva (PCR). Inoltre, l'introduzione precoce di Anakinra ha dimostrato un effetto "steroid-sparing", permettendo di ridurre drasticamente o sospendere l'uso prolungato di cortisonici ad alto dosaggio, gravati da pesanti effetti collaterali a lungo termine.

Un aspetto cruciale e salvavita di Anakinra nella Malattia di Still è la prevenzione e il trattamento della Sindrome da Attivazione Macrofagica (MAS), una temibile complicanza ematologica a elevata mortalità causata dalla proliferazione incontrollata di macrofagi emofagocitici. La brevissima emivita di Anakinra (4-6 ore) si rivela qui un vantaggio strategico eccezionale: permette ai clinici di titolare il dosaggio in modo

estremamente dinamico e aggressivo in ambiente intensivo, mantenendo un controllo millimetrico sull'immunosoppressione del paziente acuto.

Bibliografia

1. Firestein GS, McInnes IB. *Immunopathogenesis of rheumatoid arthritis*. Immunity. 2017.
2. Gabriel SE. *Cardiovascular morbidity and mortality in rheumatoid arthritis*. Am J Med. 2008.
3. Gregersen PK, et al. *The shared epitope hypothesis*. Arthritis Rheum. 1987.
4. Van der Helm-van Mil AHM, Huizinga TWJ. *Advances in prediction of RA*. Ann Rheum Dis. 2008.
5. Smolen JS, et al. *EULAR recommendations*. Ann Rheum Dis. 2020.
6. Cronstein BN, Aune TM. *Methotrexate mechanisms*. Nat Rev Rheumatol. 2020.
7. Bongartz T, et al. *Anti-TNF therapy and infections*. JAMA. 2006.
8. Ytterberg SR, et al. *JAK inhibitors safety*. N Engl J Med. 2022.
9. Bresnihan B, et al. *Anakinra in RA*. Arthritis Rheum. 1998.
10. Goldbach-Mansky R. *IL-1 inhibition in autoinflammatory diseases*. N Engl J Med. 2006.
11. Firestein GS. *Evolving concepts of rheumatoid arthritis*. Nature. 2003.
12. McInnes IB, Schett G. *The pathogenesis of rheumatoid arthritis*. N Engl J Med. 2011.
13. Scott DL, Wolfe F, Huizinga TWJ. *Rheumatoid arthritis*. Lancet. 2010.
14. Weyand CM, Goronzy JJ. *Immunopathogenic mechanisms of rheumatoid arthritis*. Arthritis Res. 2000.
15. Turesson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. *Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years*. Ann Rheum Dis. 2003.
16. Haringman JJ, Gerlag DM, Zwinderman AH, et al. *Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis*. Ann Rheum Dis. 2005.
17. Biniecka M, Kennedy A, Malfait A, et al. *Hypoxia and inflammation in rheumatoid arthritis: hypoxia-inducible factor as a potential therapeutic target*. Nat Rev Rheumatol. 2016.
18. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. *Rheumatoid arthritis*. Lancet. 2016.
19. Larsen A et al. *Acta Radiol Diagn*. 1977.
20. van der Heijde DM, Huizinga TWJ. *Ann Rheum Dis*. 1990.

21. Smolen JS, Aletaha D, McInnes IB. *Ann Rheum Dis*. 2003.
22. Taylor PC et al. *Nat Rev Rheumatol*. 2021.
23. Carswell EA, et al. *An endotoxin-induced serum factor that causes necrosis of tumors*. Proceedings of the National Academy of Sciences (PNAS). 1975.
24. Idriss HT, Naismith JH. TNF alpha and the TNF receptor superfamily: structure-function relationship(s). *Microscopy Research and Technique*. 2000.
25. Feldmann M, Maini RN. *Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned?* Annual Review of Immunology. 2001.
26. Tracey D, et al. *Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review*. Pharmacology & Therapeutics. 2008.
27. Weinblatt ME, et al. *Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate*. Arthritis & Rheumatism. 2003.
28. Moreland LW, et al. *Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial*. Annals of Internal Medicine. 1999.
29. Maini RN, et al. *Infliximab (chimeric anti-tumour necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomised phase III trial*. The Lancet. 1999.
30. Jørgensen KK, et al. *Switching from originator infliximab to biosimilar CT-P13 compared with continued treatment with originator infliximab (NOR-SWITCH): a 52-week, randomised, double-blind, non-inferiority trial*. The Lancet. 2017.
31. Keane J, et al. *Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent*. New England Journal of Medicine. 2001.
32. Bongartz T, et al. *Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials*. JAMA. 2006.
33. Bresnihan B, et al. *Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist*. Arthritis & Rheumatism. 1998.
34. Dinarello CA. *The role of the interleukin-1-receptor antagonist in blocking inflammation over the last twenty-five years*. Journal of Biological Regulators and Homeostatic Agents. 2000
35. Arend WP. (2002). *The balance between IL-1 and IL-1 receptor antagonist in health and disease*. Cytokine & Growth Factor Reviews. 2002
36. Cohen S, et al. *Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate*. Annals of the Rheumatic Diseases. 2002
37. Bresnihan B, et al. *Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist*. JAMA. 1998

38. Genovese MC, et al. *Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate*. Arthritis & Rheumatism. 2004
39. Smolen JS, Landewé RBM, Bergstra SA, et al. *EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2022 update*. Ann Rheum Dis. 2023
40. Jani M, Barton A, Chinoy H. *The role of biosimilars in the treatment of rheumatoid arthritis*. Rheumatology (Oxford). 2019
41. Singh JA, Christensen R, Wells GA, et al. *Biologics for rheumatoid arthritis: an overview of Cochrane reviews*. Cochrane Database of Syst Rev. 2016
42. Gabay C, Emery P, van Vollenhoven R, et al. *Tocilizumab monotherapy versus adalimumab monotherapy for treatment of rheumatoid arthritis (ADACTA): a randomised, double-blind, controlled phase 4 trial*. Lancet. 2013