

Sicurezza e tollerabilità dell'antagonista del recettore dell'interleuchina-1 nel trattamento dell'artrite reumatoide

The safety of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) in the treatment of rheumatoid arthritis

L. Riente

U.O. di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi, Pisa

SUMMARY

The safety profile of interleukin-1 receptor antagonist (anakinra) has been studied with randomised, placebo-controlled trials involving 2932 patients affected by rheumatoid arthritis. The most frequently reported adverse events were represented by injection site reactions (71%) and headache (13.6%). No statistically significant difference in the incidence of infections was observed among the patients treated with the interleukin-1 receptor antagonist and the patients receiving placebo. In particular, the incidence of serious infections was 1,8% in rheumatoid arthritis patients on anakinra therapy and 0,7% in patients on placebo. The reported serious infections consisted of pneumonia, cellulitis, bone and joint infections, bursitis. No case of opportunistic infections or tuberculosis was observed. The results of clinical studies suggest that anakinra is a new well-tolerated drug for the treatment of patients affected by rheumatoid arthritis.

Reumatismo, 2004; 56 - N. 1 (Suppl. 1):74-79

INTRODUZIONE

La continua crescita delle conoscenze sulle alterazioni fisiopatologiche alla base dell'artrite reumatoide (AR) ha permesso negli ultimi anni la realizzazione di nuove terapie in grado di modificare significativamente la storia naturale della malattia. Le osservazioni sul ruolo fondamentale che svolgono alcune citochine proinfiammatorie, in particolare l'interleuchina-1 (IL-1) ed il tumor necrosis factor (TNF) nella patogenesi dell'AR hanno portato alla nascita dei cosiddetti farmaci "biologici" che comprendono gli inibitori del TNF α (infliximab, etanercept e adalimumab), già in commercio,

ai quali, più recentemente, si è aggiunto l'antagonista umano del recettore dell'interleuchina-1 od anakinra.

I farmaci biologici per la loro elevata efficacia e rapidità di azione rappresentano una importante innovazione nella terapia dell'artrite. Appare, però, sempre più evidente che l'uso di alcuni di questi

Tabella I – Durata della terapia con anakinra nei pazienti arruolati negli studi clinici.

Durata terapia	N. pazienti	
	Anakinra \geq 100 mg/die	Qualsiasi posologia di anakinra
<6 mesi	484	795
\geq 6 mesi	1379	1791
\geq 1 anno	237	551
\geq 2 anni	77	351
\geq 3 anni	26	160
\geq 4 anni	13	41
\geq 5 anni	5	19

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott.ssa Lucrezia Riente
U.O. di Reumatologia
Via Roma, 57
56126 Pisa, Italy
E-mail: l.riente@int.med.unipi.it

agenti terapeutici può, in taluni pazienti, determinare la comparsa di effetti collaterali anche importanti. È, quindi, di fondamentale importanza valutare il profilo di sicurezza dei nuovi farmaci biologici nella speranza di una terapia efficace e ben tollerata.

La sicurezza e la tollerabilità di impiego dell'antagonista umano del recettore dell'interleuchina-1 sono state ampiamente studiate, in questi ultimi anni, in numerosi studi clinici che hanno coinvolto 2932 pazienti affetti da artrite reumatoide. Di questi pazienti, 1791 hanno assunto il farmaco per almeno sei mesi e 551 per almeno un anno. Inoltre, 1379 pazienti hanno assunto l'anakinra ad una posologia più elevata di quella attualmente consigliata, che come sappiamo è di 100 mg/die, per almeno sei mesi e 237 per almeno un anno (Tab. I).

PRINCIPALI STUDI CLINICI

I dati riguardanti la sicurezza di impiego dell'anakinra nell'AR emergono fondamentalmente da 5 studi clinici (1) (Tab. II):

- 1) lo Studio Europeo in Monoterapia;
- 2) lo studio in Monoterapia a basse dosi;
- 3) lo studio di associazione con il Metotrexate;
- 4) il cosiddetto Confirmatory Efficacy Study;
- 5) il Safety Study.

1) Lo Studio Europeo in Monoterapia, svoltosi in 11 paesi europei tra cui l'Italia, ha arruolato 472 pazienti con artrite reumatoide grave o molto grave, randomizzati a ricevere placebo o anakinra a tre diverse posologie (30, 75 o 150 mg) (2, 3).

2) Lo studio in monoterapia a basse dosi ha arruolato 141 pazienti randomizzati a ricevere placebo od anakinra a 2,5, 10 o 30 mg/die.

3) Nello studio di terapia combinata con metotrexate (MTX), 419 soggetti con AR attiva nonostante la terapia con MTX sono stati randomizzati

a ricevere, oltre al MTX (a 15-25 mg/settimanali), placebo od anakinra a posologie che andavano da 0,04 a 2,0 mg/kg/die (3, 4).

4) Analogamente, nel Confirmatory Efficacy Study, 501 pazienti "non responders" al MTX sono stati randomizzati a ricevere placebo od anakinra alla posologia di 100 mg/die. Lo studio è tuttora in corso.

5) Nel Safety Study sono stati arruolati 1399 soggetti con AR attiva che potevano assumere qualsiasi "disease-modifying antirheumatic drugs" o DMARDs (MTX, sulfasalazina, idrossiclorochina, sali d'oro, penicillamina, leflunomide ed azatioprina), ma non etanercept od infliximab. In questo studio sono stati inclusi pazienti con patologie concomitanti quali ipertensione, cardiopatia ischemica e scompenso congestizio e con storia clinicamente rilevante di polmonite, asma, diabete mellito, broncopneumopatia cronica ostruttiva. I criteri di esclusione di questo protocollo, quindi, erano molto meno restrittivi rispetto a quello che solitamente accade e questo perché si è voluto ricreare una situazione quanto più simile a quella del paziente che il reumatologo incontra nella pratica quotidiana. I soggetti arruolati sono stati randomizzati a ricevere anakinra (100 mg/die) o placebo per i primi 6 mesi, poi anakinra per altri due anni e mezzo. L'endpoint primario dello studio è rappresentato dalla sicurezza del farmaco a lungo termine. Lo studio è tuttora in corso (5).

PRINCIPALI EVENTI AVVERSI RILEVATI DURANTE GLI STUDI CLINICI

L'anakinra è risultato complessivamente ben tollerato. Se si escludevano gli effetti collaterali legati alle reazioni in sede di iniezione, non c'era un aumento statisticamente significativo dell'incidenza di eventi avversi nel gruppo dei pazienti trattati con anakinra rispetto al gruppo a placebo (Tab. III). Gli effetti collaterali più frequenti sono rappresentati da:

Tabella II – Principali studi clinici.

Studio	Posologia anakinra (mg/die)	N. pazienti
Studio Europeo in Monoterapia	30, 75, 150 mg	472
Studio in Monoterapia a basse dosi	2,5, 10, 30 mg	141
Studio di associazione con MTX	0,04, 0,1, 0,4, 1,0, 2,0 mg/kg	419
Confirmatory Efficacy Study	100 mg	501
Safety Study	100 mg	1399
MTX = metotrexate		

Tabella III – Principali eventi avversi che si sono verificati negli studi clinici (dai risultati del Confirmatory Efficacy Study e del Safety Study).

	Placebo (n. pazienti = 534)	Anakinra 100 mg/die (n. pazienti = 1366)
Reazioni in sede di iniezione*	28%	71%
Infezioni	35%	40%
Cefalea	9%	12%
Nausea	6%	8%
Diarrea	5%	7%
Sinusite	6%	7%
Sindrome simil-influenzale	5%	6%
Dolore addominale	4%	5%

*La differenza di incidenza tra il gruppo a placebo ed il gruppo ad anakinra è statisticamente significativa

1) Reazioni nella sede di iniezione.

È in assoluto l'effetto collaterale più comune (71% nei pazienti ad anakinra 100 mg/die, 28% nei pazienti a placebo). I sintomi sono eritema, prurito, rash e dolore, in generale di gravità lieve o moderata e di durata limitata (durata media 14-28 giorni). Tale reazione si manifesta generalmente entro le prime quattro settimane di terapia. L'insorgenza di reazioni nel sito di inie-

zione in pazienti che non ne avevano precedentemente riportato, non è comune dopo il primo mese di terapia. Le reazioni in sede di iniezione rappresentano la principale causa di interruzione della terapia. Infatti, il 7,3% dei pazienti ad anakinra, 100 mg/die, ha dovuto interrompere il trattamento per tale effetto collaterale (Tab. IV).

2) Cefalea

È più frequente con anakinra (13,6%) che con il placebo (9,4%)

Infezioni

Per quanto riguarda le infezioni non è stata rilevata nessuna differenza statisticamente significativa nella frequenza di comparsa di infezioni fra il gruppo dei pazienti che assumeva anakinra ed i pazienti a placebo (40% versus 35%). Le infezioni riportate più frequentemente erano infezioni delle prime vie respiratorie, sinusiti, sindromi similinfluenzali, infezioni delle vie urinarie, bronchiti.

Eventi avversi gravi

L'incidenza di effetti collaterali gravi (definiti come eventi che hanno determinato o prolungato una ospedalizzazione o hanno rappresentato un pericolo per la vita o hanno dato origine ad una anomalia congenita o ad una invalidità gra-

Tabella IV – Eventi avversi che hanno determinato l'interruzione della terapia con anakinra (Risultati di 5 studi).

Pazienti (n. %) che hanno interrotto la terapia per:	Placebo (n = 759)	Anakinra (100 mg/die) (n = 1367)
Qualsiasi evento avverso	88 (11,6%)	186 (13,6%)
Reazione in sede di iniezione	10 (1,3%)	100 (7,3%)
Aggravamento artrite	47 (6,2%)	24 (1,8%)
Cefalea	4 (0,5%)	8 (0,6%)
Dolore addominale	3 (0,4%)	7 (0,5%)

Tabella V – Eventi avversi gravi (Risultati di 5 studi).

Pazienti (n. %) che hanno presentato:	Placebo (n. pazienti = 759)	Anakinra (100 mg/die) (n. pazienti = 1367)
Eventi avversi gravi	49 (6,5)	97 (7,1)
Aggravamento artrite	12 (1,6%)	10 (0,7%)
Polmonite	0 (0,0%)	12 (0,9%)
Dolore addominale	2 (0,3%)	4 (0,3%)
Artralgie	1 (0,1%)	1 (0,1%)
Ernia addominale	0 (0,0%)	3 (0,2%)
Dispnea	0 (0,0%)	4 (0,3%)

ve o a morte) era simile nel gruppo dei pazienti ad anakinra (7,1%) e in quello a placebo (6,5%). L'effetto collaterale grave più frequentemente riportato nel gruppo dei pazienti a placebo era rappresentato dall'aggravamento dell'artrite, mentre nel gruppo ad anakinra era rappresentato dalla comparsa di infezioni (Tab. V).

Infezioni gravi

L'incidenza di infezioni gravi riportate negli studi pilota era dell'1,8% nel gruppo dei pazienti trattati con anakinra e dello 0,7% nel gruppo trattato con placebo. Tali infezioni erano rappresentate da polmoniti, celluliti, infezioni ossee ed articolari, bursiti, infezioni delle vie urinarie. Nessun processo infettivo è esitato in morte. Da sottolineare che non sono state segnalate né infezioni opportunistiche né infezioni tubercolari. La frequenza, quindi, di infezioni gravi era simile nel gruppo trattato con placebo e nel gruppo trattato con anakinra. Nel Safety Study, però, in cui, come già ricordato, sono stati arruolati pazienti con patologie concomitanti quali ipertensione, cardiopatia ischemica e scompenso congestizio e con storia clinicamente rilevante di polmonite, asma, diabete mellito, broncopneumopatia cronica ostruttiva, la frequenza di infezioni gravi era del 2,1% nel gruppo in terapia con anakinra versus lo 0,4% del gruppo trattato con placebo, la frequenza di polmoniti, in particolare, era rispettivamente dello 0,9% e dell'0%. L'analisi dei possibili fattori di rischio per lo sviluppo di una infezione grave ha indicato che l'unico potenzialmente rilevante potrebbe essere una storia di asma. Infatti, nel sottogruppo dei soggetti con anamnesi positiva per asma, la differenza nella frequenza di infezioni gravi tra i gruppi in studio non era statisticamente significativa ma numeri-

camente differente. Si può, quindi, concludere che le infezioni gravi nei pazienti in terapia con anakinra sono piuttosto rare. Va, però, sottolineata l'incidenza un poco più elevata che si registra nei pazienti che assumono il principio attivo rispetto al gruppo a placebo: questo dato ci impone cautela e, allo stato attuale, non ci permette di escludere del tutto che ci sia un nesso tra l'uso di questo farmaco e la comparsa di processi infettivi (Tab. 6).

Effetti sui parametri di laboratorio

La terapia con anakinra può essere associata ad una modesta riduzione del numero dei globuli bianchi e del conteggio dei neutrofili ed ad un lieve aumento degli eosinofili: meno dell'1% dei pazienti trattati ha presentato una riduzione dei globuli bianchi sotto 2000/mmc e dei neutrofili sotto 1000/mmc. Sia la leucopenia che la neutropenia regrediscono con la sospensione della terapia.

Neoplasie

L'incidenza di neoplasia nei soggetti trattati con anakinra nei vari studi clinici è stata uguale a quella attesa nella popolazione generale.

Produzione di anticorpi anti-anakinra

In 2009 pazienti è stata valutata la presenza di anticorpi anti-anakinra nel siero nelle varie fasi dello studio. In 9/2009 pazienti sono stati evidenziati anticorpi neutralizzanti l'effetto biologico di anakinra. In 7 pazienti, in controlli successivi, tali anticorpi erano assenti. Nessuno dei 9 pazienti ha presentato effetti collaterali gravi o è uscito dallo studio prematuramente. Complessivamente, quindi, la frequenza di eventi avversi in questi 9 soggetti non è stata diversa da quella degli altri pazienti.

Tabella VI – Incidenza di infezioni gravi (Risultati di 5 studi).

<i>Pazienti (n. %) che hanno presentato:</i>	<i>Placebo (n. pazienti = 759)</i>	<i>Anakinra (100 mg/die) (n. pazienti = 1367)</i>
uno o più episodi infettivi gravi*	5 (0,7%)	25 (1,8%)
Polmoniti	0 (0,0%)	12 (0,9%)
Celluliti/ascessi	1 (0,1%)	7 (0,5%)
Altre infezioni vie respiratorie	2 (0,3%)	3 (0,2%)
Infezioni gastrointestinali	1 (0,1%)	3 (0,2%)
Bursiti	0 (0,0%)	1 (0,1%)
Infezioni vie urinarie	1 (0,1%)	0 (0,0%)
Osteomieliti	0 (0,0%)	2 (0,1%)

*Nessun caso di infezione da *Mycobacterium tuberculosis*, *Pneumocystis carinii*, *Listeria monocytogenes* o *histoplasmosi*.

Controindicazioni: allo stato attuale, l'unica controindicazione nota all'utilizzo dell'anakinra è rappresentata dall'allergia ai prodotti derivati dall'E.Coli.

Sovradosaggio

Sono stati trattati, nell'ambito di studi sulla sepsi, 1015 soggetti che hanno ricevuto anakinra a dosi fino ad un massimo di 2 mg/kg/h per un periodo di trattamento di 72 ore. Il profilo degli eventi avversi derivato da questi studi non mostra nel complesso differenze rispetto a quanto osservato negli studi sull'artrite reumatoide.

Gravidanza ed allattamento

Non ci sono dati certi sull'utilizzo dell'anakinra nelle donne in gravidanza, né sappiamo se l'anakinra può attraversare la placenta o essere escreto nel latte. Attualmente, quindi, l'anakinra non può essere utilizzato nelle donne in gravidanza o che stanno allattando.

Uso pediatrico

È in corso uno studio sull'utilizzo dell'anakinra nell'artrite reumatoide giovanile, ma non disponiamo ancora dei risultati.

Uso geriatrico

Nei trials eseguiti 635 soggetti di età maggiore od uguale a 65 anni hanno assunto anakinra. Non è stata rilevata alcuna differenza nella tollerabilità fra questi pazienti ed i pazienti di età inferiore a 65 anni.

Immunizzazione

Non vi sono dati sugli effetti delle vaccinazioni in pazienti in terapia con anakinra. Non sono disponibili dati sulla trasmissione secondaria dell'infezione tramite vaccini vivi in pazienti trattati con anakinra.

Interazioni farmacologiche

Non sono stati condotti studi per valutare possibili interazioni farmacologiche. Nei vari trials clinici non sono state notate interazioni fra anakinra e gli altri farmaci utilizzati compresi gli antinfiammatori non steroidei, gli steroidi e DMARDs come metotrexate, idrossiclorochina, sulfasalazina, leflunomide ed azatioprina.

CONCLUSIONI

I dati riguardanti la sicurezza di impiego dell'antagonista umano del recettore dell'interleuchina-1 nella terapia dell'AR, che emergono dagli studi compiuti in questi ultimi anni, suggeriscono che anakinra sia una terapia molto ben tollerata. Ciò appare ancora più evidente se paragoniamo il profilo di sicurezza di anakinra con quello di altre terapie già da tempo in commercio, i cosiddetti DMARDs, con alcuni dei quali si possono presentare effetti collaterali gravi quali mielotossicità, epatopatia o nefropatia. Appare difficile, invece, allo stato attuale, un confronto fra i vari farmaci biologici perché non esistono in letteratura studi in cui questi nuovi preparati siano stati paragonati in maniera diretta, né è possibile comparare i risultati di studi che utilizzano criteri di valutazione non omogenei.

L'evento avverso più frequente rilevato durante gli studi è rappresentato dalle reazioni in sede di iniezione che sono solitamente transitorie. Se si escludono tali reazioni, gli altri effetti collaterali si verificano con una frequenza non significativamente più elevata nei soggetti trattati con anakinra rispetto ai soggetti trattati con placebo. In particolare non risulta un aumento statisticamente significativo di incidenza di processi infettivi né sono state segnalate infezioni opportunistiche o tubercolari. Va, comunque, precisato che solo con l'uso più esteso di tale terapia, potrà essere escluso del tutto un eventuale nesso tra anakinra e maggiore frequenza di infezioni. Sappiamo, infatti, che con i "biologici" il problema della comparsa di infezioni in pazienti che sia per la terapia steroidea, spesso protratta per anni, che per la malattia stessa presentano un rischio infettivo più alto, è divenuto molto importante e talvolta rappresenta un fattore limitante il loro utilizzo.

In conclusione possiamo affermare che, sebbene sia necessaria una più ampia esperienza clinica per poter ulteriormente definire il ruolo dell'anakinra nel trattamento dell'artrite reumatoide, questa nuova terapia, per la scarsità di effetti collaterali importanti rilevati durante gli studi, appare estremamente promettente. Il profilo di sicurezza molto buono, associato alla efficacia dimostrata suggerisce, perciò, che questo nuovo "biologico" possa rivestire un ruolo importante nel trattamento dell'artrite reumatoide.

RIASSUNTO

La sicurezza e la tollerabilità di impiego dell'antagonista umano del recettore dell'interleuchina-1 sono state ampiamente studiate in numerosi studi clinici che hanno coinvolto 2932 pazienti affetti da artrite reumatoide. Gli effetti collaterali più frequenti sono rappresentati dalle *reazioni nella sede di iniezione* (71%) e dalla *cefalea* (13,6%). Non è stata rilevata nessuna differenza statisticamente significativa nella frequenza di comparsa di infezioni fra il gruppo dei pazienti che assumeva anakinra ed i pazienti a placebo. In particolare, l'incidenza di infezioni gravi riportate negli studi pilota era dell'1,8% nel gruppo dei pazienti trattati con anakinra e dello 0,7% nel gruppo a placebo. Tali infezioni erano rappresentate da polmoniti, celluliti, infezioni ossee ed articolari, bursiti. Non sono state segnalate né infezioni opportunistiche né infezioni tubercolari.

I dati riguardanti la sicurezza di impiego dell'antagonista umano del recettore dell'interleuchina-1 nella terapia dell'artrite reumatoide, che emergono dagli studi compiuti, suggeriscono che l'anakinra sia una terapia molto ben tollerata.

Parole chiave - Anakinra, antagonista del recettore dell'interleuchina-1, sicurezza e tollerabilità, artrite reumatoide.

Key words - Anakinra, interleukin-1 receptor antagonist, safety, rheumatoid arthritis.

BIBLIOGRAFIA

1. AMGEN Inc. Anakinra FDA Briefing Information, August 16, 2001. Available at: <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/01/briefing/3779b1.htm>
2. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 2196-204.
3. Calabrese LH. Anakinra Treatment of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1204-9.
4. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland WL, et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis with Anakinra, a Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist, in Combination with Methotrexate. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614-24.
5. Fleischmann R, Tesser J, Schechtman J, Modafferi D, Poulakos J, Bennett R, et al. A safety trial of anakinra, recombinant interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), in a large, placebo-controlled heterogeneous population of patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44 (suppl. 9): S84.