

Attualità e prospettive nella strategia terapeutica dell'artrite reumatoide

Reconstructing the pyramid as a therapeutic approach to rheumatoid arthritis

G. Ferraccioli

Cattedra e Divisione di Reumatologia, Policlinico Gemelli, Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

SUMMARY

Several recent clinical studies have clearly established that rheumatoid arthritis (RA) is a disease identifiable since its early phases, a disease that can be adequately and efficaciously treated provided the therapeutic program can be started early on. To reach the aim of controlling effectively the disease and of leading the patients to live a normal life, several points must be fulfilled. The first is an early diagnosis obtained through a careful clinical examination along with an appropriate laboratory immunological work-up, followed by an adequate monotherapy within the first 4 months from symptoms onset. The second is the therapeutic re-assessment that needs to be done every three months, to start a possible combination therapy (COMBO), in order to rescue monotherapy failures. The third is the initiation of biological response modifiers (BRMs) within 6 months from monotherapy onset, within 3 months from COMBO in the most resistant cases. Having at hand several molecules with BRMs characteristics, we believe that the future appears much more favourable in most cases even in those with the severe disease.

Reumatismo, 2004; 56 - N. 1 (Suppl. 1):46-50

INTRODUZIONE

La Artrite Reumatoide (AR) è una malattia altamente invalidante che colpisce lo 0.5-1% della popolazione e che portava oltre il 50% dei pazienti ad una perdita della loro capacità lavorativa entro 10 anni dall'esordio dei primi sintomi (1). Ancora oggi molti pazienti durante le fasi acute della malattia sono altamente disabilitati (2). Per controllare adeguatamente il processo flogistico, il danno strutturale ed il decorso della malattia sono stati individuati alcuni fattori cruciali rappresentati dalla diagnosi precoce, dalla precoce diagnosi di aggressività della malattia e dall'instaurazione di una terapia corretta altrettanto precoce (3).

La diagnosi precoce di AR rapidamente aggressiva e progressiva (RAP-RA)

La diagnosi precoce passa attraverso due momenti fondamentali, l'invio del paziente con artrite al-

lo Specialista Reumatologo entro poche settimane dall'esordio dei sintomi, e la capacità dello Specialista Reumatologo di saper riconoscere la RAP-RA. Vi sono ormai dati clinici riprodotti, sul fatto che una terapia instaurata entro 4 mesi dall'esordio dei sintomi può modificare in modo sostanziale la evoluzione ed il decorso della malattia. È stato infatti dimostrato in una coorte di pazienti trattati entro una mediana di 15 giorni (Early Treatment-ET ossia terapia precoce) dall'esordio dei sintomi (97 AR) rispetto ad una simile coorte trattata entro una mediana di 123 giorni (Delayed Treatment - DT ossia terapia ritardata) dall'esordio dei sintomi (109 AR), che a 2 anni di follow-up si osservava una progressione di danno erosivo dimostrato di 3.5 (mediana) (Score con indice radiologico di Sharp) verso uno score di 10 (mediana). I pazienti erano simili nelle caratteristiche cliniche e biologiche (n. articolazioni dolenti, tumefatte, positività Fattore Reumatodite-FR). Il dato più importante di questo studio è però il fatto che la progressione del danno radiologico nei pazienti con positività del FR passava da una mediana di 1 (Score) all'ingresso, ad una mediana di 4 nel gruppo ET, mentre nel gruppo DT la progressio-

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof. Gianfranco Ferraccioli

Policlinico Gemelli

Università Cattolica del Sacro Cuore, Roma

e-mail: gf.ferraccioli@rm.unicatt.it

ne passava da una mediana iniziale di 1 and una mediana di 12 al follow-up del 2° anno. Dunque nei pazienti FR positivi si poteva ridurre di 3 volte la entità del danno erosivo nel corso di 2 anni. L'altro dato di sostanziale interesse di questo studio è nel fatto che nei pazienti ET, che non ricevevano steroidi si osservava una progressione dello score da una mediana di 1 ad una mediana di 2 nella coorte ET, mentre lo score passava da una mediana di 0 ad una mediana di 7 nel gruppo DT. Dunque l'intervento precoce consente di bloccare la fase di danno strutturale in modo così sostanziale che non si distingue neppure quello che è l'effetto consolidato del trattamento steroideo in questi pazienti. In altri termini è possibile evitare la terapia steroidea e non avere comunque progressione del danno erosivo.

Il secondo studio a sostegno della necessità che un intervento precoce è fondamentale è lo studio COBRA (4). In questo studio due coorti di pazienti (durata di malattia: mediana 4 mesi) venivano avviate verso due protocolli, uno aggressivo con Steroide ad alto dosaggio, Sulfasalazina (SSZ) e Methotrexate (MTX) per 6 mesi, seguito poi da monoterapia con SSZ, l'altro verso un protocollo molto meno aggressivo con basse dosi di steroide e sola SSZ monoterapia. Dopo un follow-up di 4-5 anni la progressione per anno nella coorte 1 era di 5.6 punti verso 8.6 punti nello score di Sharp nella coorte 2. Ancora una volta un intervento precoce dimostrava di rallentare in modo sostanziale la progressione del danno. Il terzo studio fondamentale è lo studio FINRA (5) nel quale sono stati posti a confronto due coorti, una trattata entro 4 mesi dall'esordio, l'altra dopo 4 mesi dall'esordio dei sintomi con monoterapia (SSZ o MTX con o senza steroide) o con combinazione terapeutica (SSZ + MTX + Idrossiclorochina-HCQ + steroide). In questo studio la frequenza nel raggiungere la remissione era del 42% se il paziente assumeva una combinazione terapeutica a 2 anni dall'inizio della terapia e questo era del tutto indipendente dalla durata della malattia (< o > di 4 mesi al momento dell'inizio del trattamento), mentre con la monoterapia la frequenza di remissione era del 35% nella coorte trattata entro 4 mesi, ma era del 11% se il paziente era trattato dopo 4 mesi. Questo studio offre una informazione ulteriore estremamente importante, vale a dire un intervento dopo 4 mesi dall'esordio non può non basarsi su una combinazione terapeutica, se si vuole sperare di ottenere un adeguato controllo del quadro morboso. Dunque è fondamentale la diagnosi precoce di AR

Tabella 1 – Fattori prognostici utilizzabili dal Reumatologo per definire la futura severità ed erosività della AR (Resistant Aggressive Progressive- Rheumatoid Arthritis – RAP-RA).

Fattori di aggressività e progressione
Fattore Reumatoide IgM positivo
Numero di articolazioni tumefatte >9
Erosività (almeno 1 erosione)

ed è ulteriormente importante saper inquadrare la RAP-RA. La diagnosi precoce non può che passare attraverso una corretta diagnosi del Reumatologo. È stato proposto un semplice algoritmo da utilizzare nella pratica clinica per la diagnosi precoce che si basa sulla presenza di ≥ 3 articolazioni tumefatte, su interessamento contemporaneo di metacarpo-falangee e metatarso-falangee e su una rigidità mattutina >30 minuti. In presenza di FR positivo, di incremento delle proteine della fase acuta e di erosione corticale la diagnosi è certa, in assenza di questi segni la diagnosi è probabile, ma non va mascherata dall'uso di FANS o di steroidi. Dunque il dato fondamentale è il saper riconoscere la tumefazione articolare nelle sedi ricordate. Qui passa la differenza fondamentale tra il Reumatologo ed i non reumatologi (6).

Fatta la diagnosi il Reumatologo deve constatare se la AR ha una durata > o < di 4 mesi. Se ha durata < di 4 mesi una monoterapia è efficace in una alta percentuale di casi ed in questo ambito la scelta tra i vari DMARDs può basarsi sui Fattori Prognostici (FR positivo, presenza o meno di erosioni corticali già presenti o meno), mentre se la malattia ha una durata di >4 mesi dovrà essere definita la RAP-RA (FR positivo, Articolazioni tumefatte >9, erosione presente) (Tab. I).

AR diagnosi precoce, RAP-RA precoce ed RAP-RA tardiva e scelta terapeutica

La monoterapia sulla base dei dati disponibili è oggi efficace in una alta percentuale di pazienti se la malattia viene trattata entro 4 mesi dall'inizio dei sintomi. Si tratterà di scegliere la monoterapia sulla base della maggiore o minore capacità di controllare il danno erosivo. Vi sono però molte evidenze che indicano una potenziale attività anti-erosiva da parte di tutti i farmaci DMARDs, che in studi clinici controllati hanno dimostrato di ritardare la progressione del danno osteostrutturale (7). Quindi molte delle molecole utilizzate per la monoterapia possono rappresentare una opzione corretta, e la scelta che il Reumatologo farà, dovrà es-

Tabella II – Caratteristiche del paziente ed intervento terapeutico programmato, con monoterapia o terapia di combinazione.

Paziente con AR di durata <4 mesi, senza segni di aggressività:	Monoterapia
Paziente con AR di durata <4 mesi, con segni di aggressività:	Combinazione MCS o MSH
Paziente con AR di durata >4 mesi, senza segni di aggressività:	monoterapia, eventuale MCS o MSH dopo 3 mesi
Paziente con AR di durata >4 mesi, con segni di aggressività (RAP-RA):	Combinazione MCS o MSH, o BRMs

sere basata soprattutto sulla sicurezza d'impiego, sulla tollerabilità e sulla compliance a quel farmaco DMARD. Nel momento nel quale la monoterapia dimostrerà di non controllare in modo adeguato la attività di malattia, e questo è fondamentale documentarlo entro 3 mesi dall'inizio della monoterapia, si dovrà ricorrere alla Combinazione terapeutica, di due o tre farmaci combinati in successione, che potrà basarsi su molecole capaci di integrarsi come meccanismo d'azione. La scelta dovrà dunque essere basata sui meccanismi d'azione delle singole molecole capaci di offrire una copertura biologica di tipo additivo (se non sinergico) sui diversi aspetti della flogosi autoimmune. Le scelte più ovvie sono quelle che nella letteratura si sono dimostrate le più efficaci nei trials clinici, vale a dire la Combinazione (COMBI) Methotrexate + Ciclosporina + Salazopirina (MCS) (8) e quella Methotrexate + Salazopirina + Idrossiclorochina (MSH) (9). Queste combinazioni offrono garanzie di efficacia e di tollerabilità nel medio termine, per cui dovrebbero essere utilizzate in rapida successione nel momento nel quale la monoterapia non offrisse i risultati clinici attesi.

I tempi di intervento con la combinazione terapeutica saranno dettati dalla durata della malattia al momento della diagnosi e dalle caratteristiche del paziente in quel momento (Tab. II). Nel momento nel quale fosse dimostrato che anche le combinazioni MCS o MSH, non portano alla parziale remissione, si imporrebbe l'impiego dei farmaci biologici da soli, dopo sospensione del Methotrexate, o in combinazione con Methotrexate o in combinazione con altri DMARDs in caso di particolare farmaco resistenza o di intolleranza al Methotrexate (10-15).

In una malattia come questa nella quale si ritiene che le forme aggressive, quelle che portano il paziente alla ospedalizzazione, e per le quali è stato stimato che rappresentino il 43-75% dei costi diretti di tutta la popolazione di AR, anche se come numerosità esse rappresentano meno di $\frac{1}{4}$ della intera popolazione di AR, è evidentemente fondamentale il riconoscimento del soggetto a rischio più elevato (3).

Chi sono dunque i pazienti da trattare con Biologici e quali Biologici?

Se analizziamo le caratteristiche dei pazienti AR, dopo averli distinti in AR non-aggressive ed ARA, di durata $> 0 <$ di 4 mesi, è evidente che è possibile categorizzare al meglio la nostra popolazione ed è possibile affermare che data l'ampiezza e la numerosità della popolazione la *programmazione secondo step-up (PSU)* è quella che meglio si presta alla applicazione routinaria. Utilizzando PSU infatti si può dimostrare la popolazione non responder alla monoterapia in modo inconfutabile, ogni 3 mesi è possibile aggiornare il programma di intervento, e soprattutto è possibile evitare di ipertrattare quei pazienti che per caratteristiche biologiche intrinseche rispondero alle terapie meno complesse, quindi si eviterà di ipertrattare. Dobbiamo infatti riconoscere che è strettamente necessaria circospezione ed attenta analisi di ogni singolo paziente se vogliamo evitare infezioni inattese, già di per se incrementate in corso di AR (16). Sono noti i dati di un incremento di infezioni da micobatterio tubercolare in soggetti trattati con Infliximab, ma vi sono dati recenti che evidenziano anche in corso di Etanercept un certo incremento di infezioni alcune con esito sfavorevole (17, 18). Oltre ai dati sulla comparsa di eventi infettivi, da tenere in assoluta considerazione anche i casi di malattia demielinizzante, la maggior parte delle quali reversibili alla pronta sospensione del trattamento, altre con ricaduta alla ripresa del trattamento, a dimostrazione del rapporto causa-effetto in questo tipo di effetti collaterali.

Di fronte a questi eventi, nessuno dei quali vista la rarità dell'evenienza deve farci desistere a priori dalla programmazione terapeutica necessaria in ogni singolo caso, è però evidente la necessità di non iper-trattare a priori nessun paziente con AR. È dunque fondamentale da un lato identificare il paziente a rischio di progressione di malattia e di possibile disabilità, dall'altro poter sempre dimostrare la correttezza di un intervento terapeutico anche aggressivo dal punto di vista farmacologico. Questo si potrà sempre ottenere con un

PSU, molto improbabile con un programma step down (PSD). L'altro elemento fondamentale che ci fa ritenere il PSU, il più adatto è l'alto costo di una terapia con Biologici, sia come costo diretto del farmaco, sia come costo del follow-up dei nostri pazienti.

Si stima infatti che una terapia annuale di soli costi diretti sia dell'ordine di 7000-25000 euro, ed è dunque evidente che solo a dimostrazione avvenuta di inefficacia della COMBI, sarà possibile adottare con tutte le garanzie, un programma a medio (eventualmente a lungo) termine con un Biologico modificante la risposta biologica (BRM). Mentre in Oncologia la malattia neoplastica minaccia direttamente la vita del paziente, l'ultimo degli errori da parte del Reumatologo dovrebbe essere quello di porre a rischio la vita con un BRM. Ben diverso sarà evidentemente il discorso nei casi nei quali le caratteristiche della malattia già comportano un rischio sostanziale di ridotta sopravvivenza, di una pessima qualità della vita personale e sociale, il rischio di dover affrontare la perdita della capacità lavorativa, la perdita di guadagno per la famiglia ed infine multipli interventi chirurgici ricostruttivi (20). In questi casi la programmazione con questi farmaci sarà sostanzialmente indispensabile ed il paragone con la chemioterapia ad alto costo in Oncologia ancora di più proponibile, se pensiamo che un trattamento annuale con Taxani per la neoplasia della mammella è stato stimato nell'ordine di 12000-20000 euro anno, ma molto più costosa è la terapia di salvataggio con anticorpi monoclonali anti-HER2 (trastuzumab), che in un programma di 20-40 settimane può far salire il costo diretto dell'intervento terapeutico a 16000-32000 EURO (21).

Agenda di Ricerca nell'ARA (RAP-RA)

Come sottolineato di recente in un Editoriale (22) e come sottolineato nella discussione relativa al trial clinico pubblicato da O'Dell et al. (9) vi sono ancora molti punti che devono essere chiariti nella pratica clinica corrente.

Il primo punto è quello di definire quale sia la reale percentuale di pazienti affetti da RAP-RA che necessitano effettivamente di una programmazione con BRMs in quanto resistenti alla COMBI. Ad oggi non vi sono informazioni al riguardo nella AR di recente insorgenza, in quanto una programmazione terapeutica qual è qui raccomandata ancora non è entrata nell'armamentario comune dei Centri Reumatologici. Il secondo punto di assoluto rilievo è se nell'ambito di un programma con BRMs, vi possa essere un farmaco di primo impiego ed altri di eventuale seconda o terza linea. Il terzo punto di fondamentale importanza per il paziente e per il Reumatologo è se, ottenuto un adeguato controllo della attività di malattia, vi sia la possibilità clinica di poter sospendere il BRM e si possa realisticamente utilizzare un DMARD, ed eventualmente quale DMARD sia proponibile nella fase di mantenimento.

Il quarto punto è che ad oggi non vi sono informazioni reali su quale sia l'effetto di un tale schema di terapia nel lungo termine in termini di recupero di capacità lavorativa, di riduzione del numero e severità degli interventi chirurgici, di mancato accesso ospedaliero, di recupero della normale vita personale e di relazione. È evidente che un recupero di attività lavorativa ed una riduzione se non un azzeramento degli interventi chirurgici renderebbe queste terapie con BRMs assolutamente convenienti in termini di cost-effectiveness.

RIASSUNTO

Molti studi clinici della recente letteratura reumatologica, hanno chiarito che la Artrite Reumatoide (AR) è malattia oggi identificabile precocemente e curabile adeguatamente. Questo è possibile quando siano rispettati alcuni obblighi fondamentali. Il primo è la diagnosi precoce raggiunta con esame clinico e valutazione sierologico-immunologica, e la instaurazione di una terapia adeguata entro 4 mesi dall'esordio dei sintomi. Il secondo è l'aggiornamento del programma terapeutico ogni 3 mesi con utilizzo di terapia di combinazione (COMBI) adeguata. Il terzo è l'inserimento di farmaci biologici (farmaci modificatori della risposta biologica: BRMs) entro massimo 6 mesi dall'inizio della monoterapia, ed entro 3 mesi dall'inizio della COMBI risultata inefficace. Avendo oggi a disposizione molte molecole BRMs è possibile prevedere un futuro molto più favorevole per la maggior parte dei pazienti anche quelli con AR severa.

Parole chiave - Artrite Reumatoide, diagnosi precoce, terapia precoce, terapia di combinazione, terapia biologica.

Key words - Rheumatoid Arthritis, early diagnosis, early monotherapy, combination therapy, biological response modifiers.

BIBLIOGRAFIA

1. Albers JMC, Kuper HH, Van Riel PLCM, Prevoo MLL, Van't Hof MA, van Gestel AM, et al. Socio-economic consequences of rheumatoid arthritis in the first years of the disease. *Rheumatology* 1999; 38: 423-30.
2. Callahan LF. The burden of RA: facts and figures. *J Rheumatol* 1998; 25 (Suppl. 53): 8-12.
3. Drossaers-Bakker KW, Zwinderman AH, Vliet Vlieland TPM, Van Zeben D, Vos K, Breedveld FC, et al. Long term outcome in Rheumatoid Arthritis: a simple algorithm of baseline parameters can predict radiographic damage, disability and disease course at 12 year-follow-up. *Arthritis Care Research* 2002; 47: 383-90.
4. Landeve' RBM, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, Van de Laar MAFJ, Markusse HM, et al. COBRA combination therapy in patients with early RA - Long term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 347-56.
5. Mottonen T, Hannonen P, Korpela M, Nissila M, Kautiainen H, Ilonen J, et al. Delay to institution of therapy and induction of remission using single-drug or combination disease modifying antirheumatic drug therapy in early RA. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 894-98.
6. Emery P, Breedveld FC, Dougados M, Kalden JR, Schiff MH, Smolen JS. Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 290-97.
7. Pincus T, Ferraccioli GF, Sokka T, Larsen A, Rau R, Kushner I, et al. Evidence from clinical trails and long-term observational studies that disease modifying antirheumatic drugs slow radiographic progression in rheumatoid arthritis: updating a 1983 Review. *Rheumatology* 2003, in press.
8. Ferraccioli GF, Gremese E, Tomietto P, Favret G, Damato R, Di Poi E. Analysis of improvements, full responses, remission and toxicity in rheumatoid patients treated with step-up combination therapy (methotrexate, cyclosporineA, sulphasalazine) or monotherapy for three years. *Rheumatology* 2002; 41: 892-98.
9. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with Methotrexate and hydroxychloroquine, Methotrexate and Sulfasalazine or a combination of the three medications: results of a two year, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1164-70.
10. Maini RN, St Clair EW, Breedveld FC, Furst D, Kalden J, Weisman M, et al. Infliximab (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patient receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999; 354: 1932-9.
11. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early RA. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-93.
12. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt M, Moreland LW, et al. Treatment of RA with Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist in combination with methotrexate: results of twenty four week, multicenter, randomized, double blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 614-24.
13. Ferraccioli GF, Assaloni R, Di Poi E, Gremese E, De Marchi G, Fabris M. Rescue of combination therapy failures using infliximab, while maintaining the combination or monotherapy with methotrexate: results of an open trial. *Rheumatology* 2002; 41: 1109-12.
14. Temekonidis TI, Georgiaidis AN, Alamanos Y, Bougias DV, Voulgari PV, Drosos AA. Infliximab treatment in combination with cyclosporine A in patients with severe refractory RA. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 822-25.
15. Kavanaugh A. Combination cytokine therapy: the next generation of rheumatoid arthritis therapy? *Arthritis Care Res* 2002; 47: 87-92.
16. Wolfe F, Cush JJ, O' Dell JR, Kavanaugh A, Kremer JM, Lane NE, et al. Consensus recommendations for the assessment and treatment of rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28: 1423-30.
17. Matteson EL. Need for circumspection in prescribing tumor necrosis factor inhibitors and other biologic response modifiers. *Arthr Care Res* 2002; 47: 1-4.
18. Keane J, Gershon S, Wise R, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with Infliximab, a tumor necrosis factor a neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-104.
19. Mohan N, Edwards T, Cupps TR, Oliverio PJ, Sandberg G, Crayton H, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor a therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 2862-69.
20. Liang MH, Larson M, Thompson M, Eaton H, McNamara E, Katz R, et al. Costs and outcomes in rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 522-9.
21. Slamon DJ, Leyland-Jones B, Shak S, Fuchs H, Paton V, Bajamonde A, et al. Use of chemotherapy plus a monoclonal antibody against HER2 for metastatic breast cancer that overexpresses HER2. *N Engl J Med* 2001; 344: 783-92.
22. Ferraccioli GF, Valentini G, Valesini G, Bombardieri S. Reconstructing the pyramid in Rheumatoid Arthritis. An urgent need. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 621-24.