I farmaci di fondo nell'artrite reumatoide: una revisione sistematica

Data 29 settembre 2008
Categoria reumatologia

Nessun regime, tra le diverse monoterapie per il trattamento dell'artrite reumatoide negli adulti, è chiaramente superiore; le terapie di associazione possono agire dove le monoterapie falliscono.

L'artrite reumatoide è una malattia autoimmune, cronica a decorso fluttuante, che provoca danni alle articolazioni, disabilità, deformità e comporta una diminuita aspettativa di vita. La terapia è volta al controllo del dolore e dell'infiammazione e, soprattutto, a rallentare il più possibile la progressione del danno articolare. La farmacoterapia dei pazienti con artrite reumatoide comprende l'utilizzo di DMARD sintetici (idrossiclorochina, leflunomide, metotrexato, e sulfasalazina), in monoterapia o in associazione, e DMARD biologici (abatacept, adalimumab, anakinra, etanercept, infliximab e rituximab), in monoterapia o in associazione con uno o più DMARD sintetici.
I DAMRD biologici non sono generalmente usati in combinazione tra loro, perché molte di queste associazioni hanno dimostrato un aumento della tossicità. La valutazione comparativa dei benefici delle differenti terapie, in particolare quelle di combinazione, e la definizione del rapporto beneficio-rischio dei DMARD non trova interpretazioni univoche e pone molti interrogativi.

Su queste premesse, l'Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ, USA) ha commissionato una revisione sistematica per comparare l'efficacia e la sicurezza dei farmaci per l'artrite reumatoide.
Mediante ricerca nelle banche dati MEDLINE, EMBASE, The Cochrane Library e l'International Pharmaceutical Abstracts sono stati selezionati studi in lingua inglese pubblicati dal 1980 al settembre 2007. Inoltre, sono stati utilizzati ricerche non pubblicate presentate alla FDA, e protocolli forniti da 5 aziende farmaceutiche (Abbott, Amgen, Bristol-Myers Squibb, Centocor e Genotech). Per la valutazione di efficacia sono stati selezionati trial testa-a-testa e studi prospettici di coorte; per la sicurezza sono stati esaminati studi retrospettivi osservazionali e trial contro placebo. Gli studi includevano un numero di pazienti adulti =100, con un follow-up di almeno 12 settimane. In assenza di informazioni da studi comparativi diretti, sono state utilizzate metanalisi che confrontavano benefici e rischi di 11 terapie farmacologiche.
Gli autori danno indicazione di come reperire, per via elettronica, i dati dei singoli studi valutati.
Sono state identificate 2395 citazioni, gli studi inclusi sono stati 101: 49 (48,5%) sono stati sponsorizzati da aziende farmaceutiche, 20 (19,8%) da fondi governativi o indipendenti, e 11 (10,9%) da una combinazione di fondi governativi e indipendenti; per 21 studi (20,8%) non è stato possibile risalire alla fonte dei finanziamenti.
Trial testa-a-testa (n=23), in maggioranza riguardanti DMARD sintetici, non hanno dimostrato differenze di efficacia clinicamente rilevanti tra i DMARD sintetici (leflunomide, metotrexate e sulfasalazina) o tra i DMARD biologici (adalimumab, etanercept e infliximab). Il confronto tra una monoterapia con farmaci anti-TNFa o con metotrexato evidenzia un risultato radiologico migliore per i biologici, senza differenze clinicamente importanti di parametri di efficacia, quali il miglioramento del 20%, 50%, o 70% in base ai criteri dell'American College of Rheumatology.
Diverse combinazioni di DMARD biologici e metotrexato hanno dimostrato una maggiore efficacia clinica e funzionale rispetto agli stessi farmaci da soli. Nei pazienti in cui la monoterapia falliva, una terapia di combinazione con DMARD sintetici migliorava la risposta.
Gli eventi avversi a breve termine associati all'uso di DMARD sintetici e biologici sono risultati simili per numero e tipologia. Le evidenze raccolte sono insufficienti per trarre conclusioni sulle differenze nelle reazioni avverse rare e gravi, per i DMARD biologici.

L'insieme dei dati raccolti permette di trarre alcune conclusioni: non ci sono importanti differenze di efficacia tra i diversi DMARD sintetici o biologici; la risposta clinica ad una monoterapia con farmaci anti-TNFa o con metotrexato è simile, anche se la prima strategia terapeutica produce un migliore esito radiologico; l'associazione di DMARD sintetici può essere efficace nei pazienti in cui la monoterapia sia risultata inefficace; l'associazione tra metotrexato e un DMARD biologico determina una migliore risposta clinica rispetto al solo metotrexato. Tuttavia, gli autori sottolineano, che queste conclusioni trovano un limite nel ridotto numero di studi comparativi e nel fatto che non tutti i farmaci sono stati paragonati in studi testa-a-testa. Molti degli studi sono trial di efficacia a breve termine e sono stati condotti in popolazioni altamente selezionate con poche comorbidità. Infine, i rigidi criteri di inclusione prefissati per la revisione potrebbero aver causato la perdita di importanti informazioni.

> Alla luce dei risultati riportati, emerge che nessun regime terapeutico, tra le diverse monoterapie per il trattamento dell'artrite reumatoide negli adulti, è chiaramente superiore. Sebbene la terapia di combinazione sia più efficace nei pazienti in cui la monoterapia era fallita, le evidenze sono insufficienti per determinare se una terapia di associazione sia migliore rispetto ad un'altra o se essa rappresenti il migliore trattamento per l'artrite reumatoide iniziale.

L'editoriale di J Siegel sottolinea che le conclusioni dello studio di Donahue KE et al. sono in accordo con le linee guida per il trattamento dell'artrite reumatoide dell'American College of Rheumatology, redatte nel 2002 (Arthritis Rheum, 2002; 46:328-46). Queste enfatizzano l'importanza della diagnosi precoce, di documentare il grado di attività della

malattia e l'entità del danno articolare, di definire la prognosi, e raccomandano l'inizio della terapia con DMARD entro 3 mesi dalla diagnosi. Inoltre, consigliano l'eventuale uso di FANS, la somministrazione locale o di basse dosi di corticosteroidi, interventi non farmacolgici quali fisioterapia e terapia occupazionale. Nel caso di fallimento della monoterapia, le linee guida raccomandano: l'uso di metotrexato, se non era mai stato somministrato; una terapia di combinazione di DMARD sintetici; lo switch ad altro DMARD sintetico in monoterapia; una terapia con DMARD biologici da soli o in combinazione con DMARD sintetici.
L'autore rileva che molti pazienti presentano un'artrite reumatoide in fase attiva nonostante l'uso di DMARD e la disponibilità di diversi regimi terapeutici efficaci. Per migliorare la cura dei pazienti, sono necessari maggiori studi di confronto tra diverse strategie terapeutiche piuttosto che tra singoli farmaci. Infatti, alcuni studi suggeriscono una particolare efficacia dell'uso di regimi terapeutici graduali secondo sequenze standardizzate. L'identificazione di biomarkers predittivi della risposta terapeutica e dello sviluppo di tossicità permetterebbe di identificare la migliore strategia per ogni singolo paziente.

Dottoressa Arianna Carolina Rosa

Riferimentibibliografici

Donahue KE et al. Systematic review: comparative effectiveness and Harms of disease-modifying medications for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2008; 148: 124-34.
Siegel J Comparative effectiveness of treatments for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2008; 148: 162-63.

Contributo gentilmente concesso dal Centro di Informazione sul Farmaco della Società Italiana di Farmacologia - [url]http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php/[/url]