Metotrexato vs metotrexato+etanercept nell'AR recente

Data 04 giugno 2009
Categoria reumatologia

Nel gruppo trattato con l'associazione, un maggior numero di pazienti ha ottenuto remissioni cliniche e controllo radiologico nell'artrite reumatoide ad esordio recente.

Gli obiettivi del trattamento dell'artrite reumatoide precoce sono la remissione clinica e la non progressione radiografica.
Lo studio COMET (Combination of methotrexate and etanercept in early rheumatoid arthritis trial), un trial multicentrico randomizzato in doppio cieco, a gruppi paralleli della durata di 24 mesi (2004-2006), ha confrontato la monoterapia con metotrexato e l'associazione metotrexato+etanercept nel raggiungimento di questi obiettivi.
Un totale di 542 pazienti ambulatoriali (età =18 anni), naïve per il metotrexato e con esordio di artrite reumatoide precoce di grado moderato-severo nei precedenti 3-24 mesi, è stato randomizzato a ricevere metotrexato da solo (7,5 mg/settimana fino ad un massimo di 20 mg/settimana) per 52 settimane (n=268) oppure metotrexato (alla stessa posologia) in associazione ad etanercept 50 mg/settimana (n=274).
Sono stati esclusi i pazienti trattati in precedenza con metotrexato, etanercept ed altri anti-TNF o che avevano ricevuto Disease-Modifying Antirheumatic Drug (DMARD) o corticosteroidi per via iniettiva nelle 4 settimane antecedenti la visita al basale. Sono stati inoltre esclusi i pazienti con importanti patologie concomitanti o con comorbidità rilevanti.

End point primari a 52 settimane erano la remissione della patologia (misurata con lo score DAS28) e la non-progressione radiologica, misurata con lo Sharp score modificato.
Lo stato funzionale è stato valutato come end point secondario mediante la somministrazione di un questionario relativo all'indice di disabilità. Un altro questionario, somministrato a 12, 24, 36 e 52 settimane, è stato utilizzato per stabilire se i pazienti sono stati costretti a smettere di lavorare a causa della malattia.

Nel gruppo trattato con l'associazione, il 50% dei pazienti ha raggiunto la remissione clinica rispetto al 28% del gruppo in monoterapia con metotrexato (differenza nell'effetto 22,05%, 95% CI 13,96-30,15%, p<0,0001), mentre l'80% del gruppo trattato con l'associazione vs il 59% dei pazienti in monoterapia ha ottenuto la non-progressione radiologica (20,98%, 12,97-29,09%, p<0,0001). Dei pazienti valutabili, 487 avevano una malattia di grado severo (DAS28 >5,1). Inoltre, i soggetti trattati con l'associazione sono stati costretti ad interrompere il lavoro in misura minore rispetto a quelli trattati con alte dosi di metotrexato. Gli effetti avversi gravi sono risultati simili tra i 2 gruppi.

L'associazione metotrexato+etarnecept verso il solo metotrexato è stata valutata anche nello studio TEMPO (van der Heijde D et al, for the TEMPO Study Investigators. Arthritis Rheum 2007; 56: 3928-39) che ha considerato pazienti con durata media di malattia di 6,8 anni ottenendo la remissione nel 40% dei casi trattati con l'associazione e nel 19% di quelli trattati solo con il metotrexato (nel COMET rispettivamente 50% e 28%), rafforzando così l'ipotesi che i pazienti con malattia più precoce potrebbero trarre benefici più marcati da strategie di trattamento intensivo.

Commento

L'editoriale di accompagnamento si pone però un interrogativo, ossia se il possibile vantaggio superi nettamente gli svantaggi, rappresentati da costi aggiuntivi, potenziali effetti tossici e disagi.
Sicuramente gli outcome dell'associazione sono migliori rispetto alla monoterapia con metotrexato quando questi 2 approcci sono valutati nel breve termine, ma non ci sono evidenze che un trattamento aggressivo migliori gli outcome a lungo termine. È inoltre difficile estrapolare i dati ottenuti dai trial alla popolazione generale, soprattutto laddove si tratta di somministrare farmaci molto costosi in associazione a metotrexato per lunghi periodi di tempo in soggetti con forme meno gravi di patologia. È importante allora eseguire delle analisi di tipo farmaco-economico che valutino qualità di vita e disabilità controbilanciandole con costi ed effetti tossici.

La remissione clinica e la non-progressione radiologica sono obiettivi perseguibili nei pazienti con artrite reumatoide severa con un anno di trattamento con l'associazione etanercept + metotrexato.
Sono comunque necessarie analisi specifiche per valutare il rapporto rischio/beneficio di questa strategia terapeutica nel lungo termine.

Conflitto di interesse

Gli autori dello studio dichiarano di avere ricevuto finanziamenti dalla Wyeth Research.

Dottoressa Maria Antonietta Catania

Riferimenti bibliografici

Emery P et al. Comparison of methotrexate monotherapy with a combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomised, double-blind, parallel treatment trial. Lancet 2008;372:375–82.

Kremer JM. COMET's path, and the new biologicals in rheumatoid arthritis. Lancet 2008; 372: 347-8.

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