



## 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+etanercept 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](http://www.sifweb.org/farmaci/info_farmaci.php)[/url]