Sulfasalazina + idrossiclorochina o infliximab in aggiunta a metotrexato nell'AR

Data 21 luglio 2010
Categoria reumatologia

In pazienti con artrite reumatoide iniziale con risposta incompleta al metotrexato, l'aggiunta di un antagonista del tumour necrosis factor alla monoterapia con metotrexato è clinicamente superiore rispetto a quella dei DMARD convenzionali.

L'obiettivo dello studio Swefot, multicentrico (15 unità di reumatologia svedesi), randomizzato, versus comparator attivo, era valutare, in pazienti con artrite reumatoide iniziale con risposta incompleta dopo 3-4 mesi di monoterapia con metotrexato, l'associazione con sulfasalazina + idrossiclorochina o con infliximab.

Sono stati inclusi pazienti ≥18 anni, con diagnosi di artrite reumatoide (in accordo ai criteri dell'American College of Rheumatology, ARC) e durata dei sintomi <1 anno, non trattati in precedenza con DMARD(Disease-Modifying Antirheumatic Drugs), che non stavano assumendo glucocorticoidi orali, o in terapia stabile da almeno 4 settimane con glucocorticoidi (almeno 10 mg/die di prednisolone o equivalenti), e con disease-activity score su 28 articolazioni (DAS28) >3,2. Sono stati esclusi i pazienti per i quali i farmaci in studio erano controindicati.

All'arruolamento a tutti i pazienti è stato prescritto metotrexato alla dose iniziale di 10 mg/settimana. La dose è stata aumentata, ogni 2 settimane, fino a 20 mg/settimana con incrementi di 5 mg. È stato prescritto anche acido folico in compresse da 5 mg da assumere 1-6 volte alla settimana, ma non nei giorni di assunzione del metotrexato.
Ai mesi 3-4 dall'arruolamento è stata valutata l'attività della malattia: i pazienti con punteggio DAS28 ≤3,2 hanno continuato il trattamento con il solo metotrexato e non sono stati inclusi nello studio; quelli con punteggi DAS28 >3,2 sono stati randomizzati a ricevere, in aggiunta al metotrexato, sulfasalazina (1000 mg, 2 volte/die, per os) + idrossiclorochina (400 mg/die, per os), oppure infliximab (3 mg/kg, ev, alle settimane 0, 2, 6 e ogni 8 settimane successivamente). Durante il trial in caso di risposta incompleta potevano essere aumentate sia la dose di sulfasalazina (1500 mg 2 volte/die), sia la frequenza d'infusione dell'infliximab (ogni 6 settimane). In caso di comparsa di effetti tossici, sono stati consentiti i seguenti cambiamenti: diminuzione della dose o sospensione dell'assunzione di sulfasalazina o di idrossiclorochina oppure la loro sostituzione con ciclosporina A (2,5 mg/kg/die); sospensione dell'infliximab e sostituzione con l'etanercept (50 mg/settimana). È stata permessa l'occasionale iniezione intrarticolare di glucocorticoidi, tranne nelle 4 settimane precedenti le visite, effettuate ogni 3 mesi. La durata del trattamento era di 24 mesi.

L'outcome primario era il numero di pazienti che ottenevano una buona risposta, in accordo ai criteri EULAR (ad es., dopo la randomizzazione una diminuzione del punteggio DAS28 di almeno 1,2 punti e un punteggio DAS28 ≤3,2). Gli outcome secondari comprendevano una risposta buona o moderata secondo i criteri EULAR, ACR 20, ACR 50, e ACR 70.

Tra ottobre 2002 e dicembre 2005, 487 pazienti hanno ricevuto metotrexato in monoterapia e, dopo 3-4 mesi, 258 pazienti sono stati randomizzati all'associazione con sulfasalazina + idrossiclorochina (n=130) o con infliximab (n=128).

Le caratteristiche dei pazienti sono risultate ben bilanciate tra i gruppi: età media 52 anni; donne 77%; durata dei sintomi 6,3 mesi; punteggio DAS28 alla randomizzazione 4,9. Durante lo studio 5 pazienti in entrambi i gruppi hanno sostituito i DMARD convenzionali con la ciclospirina A e l'infliximab con l'etanercept.

A 12 mesi dall'inizio dello studio, hanno proseguito il 89 pazienti del gruppo sulfasalazina + idrossiclorochina vs 105 nel gruppo infliximab; p=0,01).

L'outcome primario è stato raggiunto dal 25% e dal 39%,dei soggetti nel gruppo sulfasalazina + idrossiclorochina e in quello infliximab (p=0,01), rispettivamente.

Le percentuali dei pazienti che hanno raggiunto gli outcome secondari sono state inferiori nel gruppo sulfasalazina + idrossiclorochina rispetto a quello infliximab ma non statisticamente significative: risposta buona o moderata (EULAR) 49% vs 77% (p=0,08); ACR 20, 28% vs 42% (p=0,0266); ACR 50, 15% vs 25% (p=0,0424); ACR 70, 7% vs 12% (p=0,2044). La differenza nella percentuale di pazienti che ha raggiunto il criterio EULAR di buona risposta è stata modesta a 6 mesi, ma è aumentata successivamente grazie, soprattutto, alla crescita nel gruppo infliximab.

In totale sono stati registrati 80 eventi avversi: 48 nel gruppo sulfasalazina + indrossiclorochina; 32 in quello inflizimab. Gli eventi avversi ematologici, gastrointestinali e a carico del sistema nervoso centrale sono stati i più frequenti nel gruppo sulfasalazina + indrossiclorochina; quelli epatici, le infezioni, e le reazioni dermatologiche o allergiche, nel gruppo infliximab. Un evento avverso grave che ha richiesto il ricovero è stato registrato in entrambi i gruppi: una diffusione generalizzata della malattia nel gruppo sulfasalazina più indrossiclorochina, e un episodio febbrile prolungato in quello infliximab.

Lo studio mostra che in pazienti con artrite reumatoide iniziale con risposta incompleta al metotrexato,

l'aggiunta di un antagonista del tumour necrosis factor alla monoterapia con metotrexato è clinicamente superiore rispetto a quella dei DMARD convenzionali.

Il disegno in aperto potrebbe aver influenzato la frequenza di interruzione del trattamento per assenza di efficacia, diversa nei due gruppi: i pazienti nel gruppo sulfasalazina + idrossiclorochina potrebbero aver interrotto il trattamento 'percependo' un'assenza di efficacia; quelli nel gruppo infliximab potrebbero aver proseguito la terapia sapendo che nessuna ovvia alternativa superiore era disponibile. Tuttavia, gli autori notano che:

1) la differenza nelle percentuali dei pazienti che hanno raggiunto l'outcome primario è dipesa principalmente dall'aumento nel gruppo infliximab, piuttosto che da un declino in quello sulfasalazina + idrossiclorochina;

2) i pazienti che hanno interrotto il trattamento per assenza di efficacia hanno mostrato un sostanziale aumento dei livelli di attività della malattia, permettendo di ipotizzare che erano effettivamente dei poor responder;

3) l'attività della malattia nei pazienti che hanno interrotto il trattamento è risultata simile tra i due gruppi.

Nell'editoriale che accompagna l'articolo viene sottolineato che negli ultimi 20-30 anni lo status clinico dei pazienti con artrite reumatoide è sostanzialmente migliorato grazie al fatto di intraprendere precocemente terapie aggressive porta alla remissione. In tal senso, le informazione più importante da trarre dai trial sull'artrite reumatoide non sono tanto quelle limitate al confronto tra farmaci, ma piuttosto quelle che permettono di identificare la strategia che consente di raggiungere il più stretto controllo focalizzata alla remissione della malattia.

Conflitto di interesse

Nessunodichiarato.

Dottor Gianluca Miglio

Commento di Luca Puccetti

Lo studio è singolare. Ci si domanda a quale logica possa mai corrispondere quella di selezionare pazienti con AR non trattati con FANS fino ad un anno e poi messi subito in terapia con metotressato. Questa pratica significa che i pazienti sono stati trattati in modo del tutto inadeguato con soli steroidi o Fans anche per mesi invece di porli in terapia con un DMARD di primo livello come appunto l'idrossiclorochina. Quanto viene dopo è solo uno strano esercizio che il comitato etico non avrebbe dovuto permettere.

Riferimentibibliografici

van Vollenhoven et al. Addition of infliximab compared with addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomised trial. Lancet 2009; 374:459-66.

Sokka T, Pincus T. Rheumatoid arthritis: strategy more important than agent. Lancet 2009; 374: 430-2.

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