

I FARMACI DI FONDO

Raffaele Zicoella

L'Artrite Reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica che colpisce prevalentemente le articolazioni diartrodiali, con un processo a carattere erosivo che può portare alla distruzione dei capi ossei iuxta-articolari e all'anchilosi degli stessi. La malattia può, pertanto, essere causa di deformità ossee permanenti con una notevole compromissione della qualità della vita del paziente e delle sue capacità lavorative. La comparsa di lesioni erosive è estremamente precoce e avviene entro i primi anni all'esordio della sintomatologia articolare. Questo dato unito alla conoscenza sempre più approfondita dei meccanismi coinvolti nella patogenesi della malattia e alla disponibilità di nuovi farmaci sempre più efficaci, ha cambiato radicalmente, nel corso degli ultimi anni, l'approccio terapeutico all'AR.

Oggi abbiamo due certezze e cioè che l'AR è una malattia aggressiva in cui la comparsa di lesioni erosive è estremamente precoce e che necessita di un intervento precoce e rapido.

Nella storia naturale della malattia il danno osseo progredisce anche durante i periodi di apparente remissione, anche se è più rapido nei primi 2 anni. Il danno erosivo e la disabilità aumentano indipendentemente dal grado di attività della malattia.

Non tutte le artriti reumatoidi sono uguali abbiamo forme autolimitantesi che spontaneamente regrediscono dopo un esordio violento, forme persistenti erosive e forme aggressive. Purtroppo la maggior parte dei pazienti presentano forme di AR persistente, progressive e aggressive; probabilmente le forme autolimitantesi riguardano un piccolissima percentuale di pazienti.

Il 75 % dei pazienti sviluppa erosioni, nella maggior parte dei casi entro 2 anni dall'esordio circa il 60% dei pazienti presenta erosioni RM nei primi 6 mesi di malattia. Dopo 2 anni il 42% dei pazienti sviluppa un certo grado di disabilità lavorativa; nei primi 5 anni il 44% dei pazienti sviluppa un certo grado di disabilità; il 16% dei pazienti sviluppa grave disabilità; dopo 10 anni il 25% dei pazienti non è in grado di continuare l'attività lavorativa che esercitava prima della malattia. Perciò possiamo dire che non esistono forme lievi di Artrite Reumatoide. La maggior parte dei pazienti con A.R. va progressivamente incontro a lesione e disabilità. Questi sintomi potrebbero manifestarsi dopo 10 anni o più nei pazienti "lievi", al contrario dei pazienti "gravi", che sviluppano problemi significativi entro pochi anni dalla diagnosi. In quest'ottica di pensiero, ogni paziente con una diagnosi di A.R. come la conosciamo, dovrebbe essere trattato con decisione quando si trova ancora in uno stadio precoce, al fine di portare la patologia alla remissione e prevenire la progressione del danno. Da qui la necessità di un intervento terapeutico precoce.

Il presupposto teorico di questo tipo di atteggiamento terapeutico è l'ipotesi che esista un periodo iniziale detto finestra di opportunità di controllo terapeutico della malattia, nella quale una terapia efficace può cambiare la storia naturale della malattia. Per cui il ritardo di pochi mesi nell'inizio della terapia con uno o più di questi farmaci determina un esito peggiore a lungo termine sul danno, la disabilità e la qualità della vita.

Da ciò l'importanza di una diagnosi precoce. Vi sono pochi dubbi che sia difficile diagnosticare un'artrite reumatoide nelle prime fasi, inoltre, può essere difficile diagnosticare un'artrite reumatoide lieve, cosicché è possibile che i medici di base non inviino tali pazienti dagli specialisti ospedalieri. A tale scopo è stato proposto un indice per l'invio allo specialista, che consta di tumefazione di tre o più articolazioni, interessamento delle articolazioni metacarpo- o metatarsofalangee al test alla pressione latero-laterale complessiva ("squeeze test") e rigidità mattutina per oltre 30 minuti.

Qual è allora il miglior approccio terapeutico e quali farmaci abbiamo a disposizione?

Cosa sono i farmaci di fondo ? (DMARDs)

Per farmaci di fondo si intende una classe molto eterogenea di molecole che avrebbe in comune la caratteristica di modificare in meglio l'andamento nel tempo della malattia. Di seguito sono elencati alcuni dei più comuni farmaci di fondo tradizionali: metotressato, leflunomide, ciclosporina, salazopirina, idrossiclorochina.

Come usare i farmaci di fondo (DMARDs) in monoterapia o terapia di combinazione?

Opinione condivisa tra i massimi esperti di Artrite Reumatoide è che bisogna iniziare un trattamento con farmaci di fondo dopo la diagnosi. Il confronto circa le modalità di terapia (monoterapia verso terapia di combinazione) è al centro del dibattito delle due più importanti scuole, quella americana e quella inglese. Confronto aperto nell'obiettivo di migliorare lo stato di salute e la qualità di vita dei malati reumatici, perché "non esistono le malattie ma esistono i malati".

Il metotrexato (Methotrexate) utilizzato in monoterapia viene oggi considerato il farmaco di prima scelta: negli studi clinici a breve e medio termine l'efficacia di questo farmaco è superiore a quella dei più vecchi come i sali d'oro per via intramuscolare e la penicillamina e probabilmente è superiore a quella degli antimalarici e dell'auranofin. La tossicità risulta inferiore e la risposta al trattamento, soprattutto col metotrexato, compare più precocemente. Una volta che il metotrexato è stato iniziato, più del 50% dei pazienti rimane in trattamento per 5 anni o più.

Gli inglesi invece sostengono che il MTX anche se usato in modo ottimale, da solo non è efficace così come la terapia di combinazione.

Il trattamento con due o più DMARDs in associazione potrebbe ridurre il tempo complessivo necessario per la soppressione della malattia e teoricamente potrebbe assicurare un beneficio

maggiore in virtù di effetti additivi o sinergici. L'impiego di DMARDs dotati di azioni complementari potrebbe consentire l'impiego di dosi più basse, con minor rischio di effetti tossici. L'opinione condivisa da parte delle Società Scientifiche Internazionali di Reumatologia è che: l'Artrite reumatoide dovrebbe essere diagnosticata precocemente e subito trattata con farmaci efficaci (aggressivi) per prevenire "disabilità e morbidità"; la terapia con farmaci di fondo dovrebbe essere iniziata precocemente; farmaci di fondo disponibili attualmente sono efficaci se usati precocemente in monoterapia o in combinazione.