

CASO CLINICO

Due casi di artrite reumatoide trattati in fase precoce con infliximab con mantenimento dell'effetto dopo la sospensione del farmaco

Sustained response to infliximab treatment in two cases of early rheumatoid arthritis that has been maintained after drug withdrawal

P. Caramaschi, S. Pieropan, A. Volpe, A. Carletto, L.M. Bambara, D. Biasi

Istituto di Medicina Interna B, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Sezione di Reumatologia, Università di Verona

SUMMARY

The authors report two cases of active seropositive rheumatoid arthritis who were treated in an early phase of the disease with infliximab plus methotrexate obtaining a clinical remission. The benefit was maintained after the discontinuation of the anti-TNF alpha inhibitor for adverse events, indicating that the early administration of the drug may be followed by a sustained remission.

Reumatismo, 2008; 60(3):221-223

INTRODUZIONE

Nell'artrite reumatoide (AR) di recente insorgenza l'obiettivo terapeutico è rappresentato dalla remissione della malattia, ma la migliore strategia terapeutica è tuttora da definire. Non esiste consenso in merito alla scelta dell'approccio iniziale; un punto cruciale riguarda l'utilizzo degli inibitori del TNF-alfa. L'efficacia di tali agenti è stata inizialmente valutata nei pazienti affetti da AR refrattaria ai farmaci convenzionali e solo successivamente nelle forme "early". In questo contesto l'associazione di infliximab e methotrexate in confronto al solo methotrexate ha dimostrato di essere maggiormente efficace per quanto attiene ai parametri clinici, radiologici e funzionali (1) come pure riguardo all'entità della sinovite valutata mediante risonanza magnetica (2); inoltre la combinazione dei due farmaci si è associata ad una probabilità più elevata di conservare la capacità lavorativa (3). Questi studi dimostrano che una terapia di

combinazione comprensiva di infliximab in fase iniziale comporta lo spegnimento dell'attività della malattia; la questione è se e come proseguire la terapia una volta raggiunta la remissione clinica. Nella presente segnalazione vengono riportati due casi di AR trattati in fase precoce con infliximab e methotrexate che hanno presentato una risposta soddisfacente, mantenutasi dopo la sospensione dell'inibitore del TNF-alfa.

CASI

Si tratta di due pazienti affetti da AR attiva, in fase precoce, che sono stati arruolati nell'ambito di un trial clinico che prevedeva la somministrazione di infliximab (3 mg/kg) unitamente a methotrexate (10 mg/settimana), in pazienti naive al methotrexate. La partecipazione a tale studio è stata approvata dal locale comitato etico. Entrambi i pazienti risultavano positivi per la ricerca del fattore reumatoide e degli anticorpi anti-peptide citrullinato ciclico.

Caso 1

Un uomo di 37 anni è stato trattato con lo schema di combinazione previsto dal trial dopo 10 mesi dall'esordio della malattia; è stato inizialmente as-

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott.ssa Paola Caramaschi
Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale
Policlinico G.B. Rossi
Piazzale Scuro - 37134 Verona
E-mail: paola.caramaschi@azosp.vr.it

sociato prednisone al dosaggio di 5 mg/die. La risposta clinica è stata pronta e brillante; il DAS è progressivamente diminuito da 3.59 a 0.59. A distanza di 3 anni dall'instaurazione della terapia, sia infliximab che methotrexate sono stati sospesi in seguito all'evidenza di tubercolosi polmonare, che è stata trattata con isoniazide, rifampicina, etambutolo e pirazinamide. Considerate sia la gravità della malattia polmonare come pure la fase di remissione dell'AR, è stato impostato trattamento conservativo con idrossiclorochina 400 mg al dì. A distanza di 24 mesi dalla sospensione del trattamento immunosoppressivo il paziente si mantiene in remissione clinica. Un recente controllo radiografico di mani e piedi ha escluso la presenza di lesioni a carattere erosivo.

Caso 2

Una donna di 53 anni è stata trattata con infliximab e methotrexate dopo 10 mesi dall'esordio di un classico quadro clinico di AR. Nell'arco di 6 mesi si è ottenuta la remissione clinica; il punteggio DAS è sceso da 6.11 a 1.28. A distanza di 3 anni dall'instaurazione della terapia la paziente ha sviluppato una cardiopatia ischemica, che ha richiesto la rivascolarizzazione mediante impianto per via endovascolare di stent medicato con rapamicina. La somministrazione di infliximab è stata sospesa mentre è stato proseguito il trattamento con methotrexate. Nel corso dei 18 mesi successivi non si sono verificate relapse di malattia; non vi è evidenza di lesioni di tipo erosivo alla radiografia dei distretti articolari.

DISCUSSIONE

Lo studio BeSt, che, com'è noto, ha confrontato 4 diversi regimi terapeutici nell'AR in fase early, ha dimostrato che nel braccio il cui trattamento iniziale comprendeva infliximab (dosaggio iniziale di 3 mk/kg) e methotrexate (25 mg/settimana), 67 pa-

zienti dei 120 trattati (55.8%) ottenevano un basso livello di attività di malattia, che si manteneva dopo la sospensione di infliximab e la riduzione del dosaggio di methotrexate a 10 mg/settimana (4). Un altro studio, di più piccole dimensioni, sempre condotto in pazienti con AR di recente insorgenza, ha fatto rilevare un prolungato beneficio dopo terapia di induzione con infliximab più methotrexate, nonostante venisse interrotta la somministrazione dell'agente anti-TNF-alfa dopo un anno di terapia (2).

Nei due casi qui presentati di AR con marcatori prognostici negativi la somministrazione precoce di infliximab e methotrexate ha consentito di spegnere l'attività di malattia; il beneficio clinico si è mantenuto a lungo dopo la sospensione di infliximab e il trattamento dell'evento avverso, che ha giustificato la sospensione del farmaco biologico.

La nostra esperienza conferma che la somministrazione di infliximab in fase precoce permette di sfruttare la cosiddetta "window of opportunity"; consente infatti di ottenere un sostanziale beneficio, che persiste anche dopo l'interruzione della terapia. Al contrario l'AR "longstanding" è caratterizzata dalla ripresa dell'attività di malattia alla sospensione degli inibitori selettivi del TNF-alfa nell'arco di pochi mesi (5). Rispetto all'AR stabilizzata, la forma di recente insorgenza presenta peculiarità differenti, come testimoniato dal diverso pattern citochinico a livello del liquido sinoviale (6), che possono giustificare una risposta migliore alla terapia. Nei pazienti con AR con marcatori prognostici negativi un trattamento iniziale aggressivo comprensivo di infliximab dimostra non solo che la remissione è realisticamente perseguibile, ma soprattutto che il beneficio può persistere con una strategia di mantenimento "step-down", con interruzione del farmaco biologico. Un trattamento con inibitore selettivo del TNF-alfa di durata limitata, nei confronti di un trattamento prolungato, comporta una ridotta esposizione a un potente farmaco immunosoppressore e ha rilevanti implicazioni sul piano farmaco-economico.

RIASSUNTO

Vengono riportati due casi di artrite reumatoide con positività sia del fattore reumatoide che degli anticorpi anti-peptide citrullinato ciclico che sono stati trattati in fase precoce con infliximab unitamente a methotrexate, ottenendo una risposta favorevole. Il farmaco biologico è stato sospeso in entrambi i pazienti per l'insorgenza di un evento avverso; il beneficio si è mantenuto anche dopo la sospensione del farmaco biologico, indicando che la precoce instaurazione di uno schema polifarmacologico comprensivo di infliximab può indurre una remissione prolungata, che può essere mantenuta con terapia convenzionale.

Parole chiave - Artrite reumatoide, infliximab.

Key words - Rheumatoid arthritis, infliximab.

BIBLIOGRAFIA

1. St Clair EW, van der Heijde D, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P, et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3432-43.
2. Quinn MA, Conaghan PG, O'Connor PJ, Karim Z, Greenstein A, Brown A, et al. Very early treatment with infliximab in addition to methotrexate in early, poor-prognosis rheumatoid arthritis reduces magnetic resonance imaging evidence of synovitis and damage, with sustained benefit after infliximab withdrawal: results from a twelve-month randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 27-35.
3. Smolen JS, Han C, van der Heijde D, Emery P, Bathon JM, Keystone E, et al. Infliximab treatment maintains employability in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 716-22.
4. van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Ten Wolde S, Han KH, van Krugten MV, et al. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2129-34.
5. Buch MH, Marzo-Ortega H, Bingham SJ, Emery P. Long-term treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor alpha blockade: outcome of ceasing and restarting biologicals. *Rheumatology* 2004; 43: 243-4.
6. Raza K, Falciani F, Curnow SJ, Ross EJ, Lee CY, Abkar AN, et al. Early rheumatoid arthritis is characterized by a distinct and transient synovial fluid cytokine profile of T cell and stromal cell origin. *Arthr Res Ther* 2005; 7: R784-95.