

Piccola storia della terapia antireumatica - VI. I farmaci dell'artrite reumatoide

A short history of anti-rheumatic therapy - VI. Rheumatoid arthritis drugs

G. Pasero¹, P. Marson²

¹Università di Pisa; ²Unità di Aferesi Terapeutica, U.O.C. Immunotrasfusionale,
Azienda Ospedale Università di Padova

SUMMARY

The treatment of rheumatoid arthritis traditionally includes symptomatic drugs, showing a prompt action on pain and inflammation, but without any influence on disease progression, and other drugs that could modify the disease course and occasionally induce clinical remission (DMARDs or disease modifying anti-rheumatic drugs). This review describes the historical steps that led to the use of the main DMARDs in rheumatoid arthritis, such as gold salts, sulphasalazine, chloroquine and hydroxychloroquine, D-penicillamine, and other immunosuppressive drugs, including methotrexate, azathioprine, cyclosporin and leflunomide. The historical evolution of use of these drugs is then discussed, including the strategy of progressive ("therapeutic pyramid") or of more aggressive treatment, through the simultaneous use of two or more DMARDs ("combination therapy").

Reumatismo, 2011; 63 (2): 111-123

■ INTRODUZIONE

Anche se negli ultimi anni sono stati compiuti progressi considerevoli, il trattamento dell'artrite reumatoide (AR) rimane ancor oggi largamente insoddisfacente e forse rimarrà tale fintantoché non sarà possibile identificare la *noxa* che rappresenta il *primum movens* della malattia. Ad onta, infatti, dei recenti progressi, la malattia non è ancora passibile di guarigione e solo da poco tempo si è affacciata la possibilità di controllare in modo efficace e duraturo la sua storia naturale.

Fino ai primi decenni del XX non esistevano farmaci finalizzati al trattamento dell'AR, che, come del resto quello di quasi tutte le altre malattie reumatiche - con l'eccezione forse della gotta che aveva già nella colchicina il suo farmaco specifico - si basava sull'impiego di terapie termali e di altre terapie fisiche, mentre l'uso dei farmaci era limitato a quello, largamente

aspecifico, dei derivati salicilici e degli altri analgesici. Charles Ernest Lasègue (1) nel 1865 magnificò le virtù dello jodio, ma, a parte l'irrelevanza della sua efficacia, si trattava di un'indicazione senza basi razionali. A partire dagli anni Trenta del secolo scorso fu in voga la proteino-terapia aspecifica (vaccinoterapia, autoemoterapia, iniezioni intramuscolari di latte, malarioterapia) (2), modalità con le quali si otteneva una reazione febbrile, da cui anche la denominazione di "piretoterapia", che, nel quadro di quella che fu poi chiamata "sindrome generale di adattamento" da Hans Selye (3), sappiamo oggi aumentare la produzione endogena di cortisolo e quindi poteva dare qualche beneficio, almeno transitorio, nel trattamento della malattia.

I primi farmaci che possiamo definire "specifici" dell'AR (anche se poi sono stati utilizzati nel trattamento di altri reumatismi infiammatori) sono rappresentati dai sali d'oro. Di conseguenza, la data di nascita

Indirizzo per la corrispondenza:
Dott. Piero Marson
Via delle Melette, 8/1
35138 Padova
E-mail: piero.marson@sanita.padova.it



Figura 1 - Jacques Forestier (1890-1978).

dei farmaci dell'AR può essere fissata nel 1929, anno nel quale Jacques Forestier (Fig. 1), reumatologo francese che esercitava nella stazione termale di Aix-les-Bains (4), segnalava i primi successi della crisoterapia (5).

Tradizionalmente la terapia dell'AR comprende una terapia "sintomatica", con azione pronta, ma effimera, sul dolore e le altre manifestazioni della flogosi, ma senza influenza sulla progressione della malattia, e una terapia "di base" o "di fondo", senza alcuna influenza

diretta e quindi pronta sul dolore e sulle altre manifestazioni della flogosi, ma che modifica in modo più o meno incisivo la progressione della malattia, inducendo una remissione. La terapia sintomatica si pratica con i FANS, quella di fondo con una serie di farmaci, la cui denominazione più nota è quella di "farmaci anti-reumatici che modificano la malattia" (DMARD: *disease-modifying anti-rheumatic drugs*) (6). I cortisonici sono una sorta di via di mezzo: hanno un effetto sintomatico sul dolore e le altre manifestazioni della flogosi ed un effetto quanto meno "sospensivo" sulla progressione della malattia, limitato però al periodo della loro somministrazione (7). Questo rassegna si può suddividere in tre parti: la prima dedicata alla storia dei singoli farmaci utilizzati per la terapia di fondo "tradizionale", la seconda alla storia dell'impiego nella terapia dell'AR dei farmaci immunoattivi (immunodepressori e "biologici"), la terza alla storia della terapia di fondo, cioè alle modalità con cui si è modificato nel tempo, perlomeno fino al 2000 (il seguito non appartiene più alla storia, ma all'attualità) l'approccio al trattamento della malattia.

■ LA TERAPIA DI FONDO TRADIZIONALE

Mentre l'effetto antiflogistico può essere studiato facilmente nell'animale con una serie di test farmacologici, non vi è alcun

banco di prova per i DMARD. L'AR, infatti, è una malattia esclusiva della specie umana e nessun modello animale riesce a mimarne tutti gli aspetti, in particolare il carattere *self-perpetuating*, cioè la capacità di persistere anche quando è cessato (o si ritiene sia cessato) l'effetto dell'ipotetica *noxa* eziologica.

Più recentemente, con i farmaci immunodepressori e soprattutto con quelli biologici, si è cercato di aggirare l'ostacolo, in quanto si tratta di sostanze attive contro un bersaglio definito, cioè contro uno dei costituenti della complessa e solo in parte nota catena patogenetica della malattia. Ma per i DMARD tradizionali non è stato così: si è sempre trattato di farmaci utilizzati all'inizio con altre indicazioni e nei quali solo in un secondo tempo e di regola in modo indiretto o casuale è stata messa in evidenza l'efficacia nel trattamento dell'AR. Sotto questo profilo i DMARD tradizionali possono essere definiti come i farmaci della *serendipity*, termine coniato nel 1754 dallo scrittore inglese Horace Walpole, in un racconto derivato da un'antica leggenda orientale, "I tre principi di Serendip", antico nome dell'isola di Ceylon, che sta ad indicare una scoperta casuale, di chi cercando una cosa ne trova un'altra, e ben più importante (8).

L'esemplificazione può iniziare con quello che, come abbiamo già detto, è stato il primo dei farmaci che oggi includiamo tra i DMARD: i **sali d'oro**. Essendo un metallo prezioso, si riteneva che l'oro, utilizzato come farmaco, potesse dare la felicità: si ha notizia del suo impiego fin dall'VIII secolo e Paracelso, nel XVI secolo, aveva proposto una miscela d'oro e mercurio come "elisir di vita" (9).

Nel 1890, in occasione di un Congresso Internazionale tenutosi a Berlino (10), Robert Koch accennò al fatto che alcuni composti d'oro, in particolare la oro-cianide, inibivano *in vitro* i bacilli tubercolari e, di conseguenza, i sali d'oro furono utilizzati nel trattamento della tubercolosi negli anni immediatamente successivi (11, 12). Nei primi decenni del XX secolo, tra i vari agenti microbici sospettati come possibile *noxa* eziologica dell'AR, fu preso in con-

siderazione anche il bacillo tubercolare e venne quindi l'idea di saggiare l'efficacia dei sali d'oro nel suo trattamento. I primi approcci, entrambi del 1927, di Kurt Lande (13) e di Ernst Pick (14), dettero risultati deludenti, ma nel 1929 Jacques Forestier (5), presentò i suoi, molto più incoraggianti, probabilmente perché aveva insistito più a lungo nel tentativo: oggi sappiamo, infatti, che tutti i DMARD richiedono un certo tempo perché si renda manifesto il loro effetto. Alla sperimentazione dei sali d'oro collaborò anche il padre, Henri Forestier (15), che due anni prima era stato uno dei fondatori dell'*International League against Rheumatism*.

Da allora i sali d'oro sono stati usati con una certa larghezza, soprattutto perché in quei primi anni si trattava dell'unico farmaco allora disponibile per il trattamento della malattia, ma anche con molta cautela, per l'incidenza non trascurabile di effetti indesiderati, anche gravi: nel 1934 lo stesso Forestier segnalò il primo caso di agranulocitosi da sali d'oro con esito fatale (16). In realtà, questi effetti sembrano legati più ad un'ipersensibilità individuale, che ad una tossicità intrinseca: Camillo Benso Ballabio soleva dire che pochi farmaci sono così ben tollerati come i sali d'oro, "quando sono ben tollerati".

Quando i sali d'oro furono introdotti in terapia, i farmaci venivano ancora sperimentati "in aperto", e solo al termine degli anni '50 uno studio "in doppio cieco", promosso in Inghilterra dall'*Empire Rheumatism Council* (17), sancì in modo definitivo la loro efficacia. Tra l'altro, questo studio era stato disegnato fin dal 1937 (11), ma fu poi interrotto per lo scoppio della seconda guerra mondiale, anche se già nel 1945 lo scozzese Thomas N. Fraser (18) pubblicò i primi risultati parziali. L'indicazione fondamentale dei sali d'oro rimane l'AR, anche se risultati soddisfacenti sono stati poi ottenuti nell'artrite psoriasica (19), nei reumatismi cronici dell'infanzia (20) e nel reumatismo palindromico (21).

Allontanandoci per un attimo dall'ordine cronologico, è opportuno accennare a questo punto all'*auranofin*, che è pur sempre un sale d'oro, ma che, a differenza dai sali

d'oro tradizionali, è attivo per via orale. La necessità di ricorrere alla via parenterale (esclusivamente intramuscolare per quelli liposolubili; intramuscolare, ma anche endovenosa, per quelli idrosolubili) era una caratteristica che, senza precludere l'impiego esteso di questi farmaci, poteva rappresentare un inconveniente in singoli casi. I primi tentativi di praticare la crisoterapia per via orale furono compiuti nel 1972 (22), ma il farmaco utilizzato (complesso oro-alchilfosfina) si rivelò assai tossico, mentre assai meglio tollerato si rivelò un suo derivato, l'*auranofin*, che tra l'altro differisce dai sali d'oro iniettabili non solo per la farmacocinetica, ma anche per alcune peculiarità farmacodinamiche, sperimentato anch'esso fin dal 1972 (23) ed entrato in commercio nel 1981.

Dopo i primi entusiasmi, il suo impiego è andato però progressivamente riducendosi perché, malgrado la buona tolleranza, l'efficacia è decisamente minore di quella dei sali d'oro iniettabili.

Il secondo DMARD in ordine di tempo, anche se la circostanza non è molto nota agli stessi reumatologi, fu la *sulfasalazina*, sintetizzata durante la seconda guerra mondiale su suggerimento della reumatologa svedese Nanna Svartz (Fig. 2) (24), la quale riteneva che un prodotto di fusione tra un salicilico e un sulfamidico - la Svartz è stata a lungo sostenitrice dell'eziologia batterica dell'AR e ritenne anche di averne identificato l'agente specifico nello *Streptococcus agalactiae* (25) - potesse risultare efficace nella terapia dell'AR.

I primi risultati "in aperto" della stessa Svartz (26) sembravano promettenti, ma uno studio comparativo di R. Jack C. Sinclair e John J.R. Duthie (27) non evidenziò un vantaggio significativo rispetto al placebo, tanto che il farmaco fu dirottato verso il trattamento della colite ulcerosa e del morbo di Crohn, malattie nelle quali la salazopirina si

Figura 2 - Nanna Svartz (1890-1986).



era dimostrata efficace (24). Solo alla fine degli anni '70 una équipe di Birmingham, coordinata da Brian McConkey (28) ne confermò l'efficacia nell'AR, e il farmaco ebbe una seconda giovinezza, anche se il suo impiego è stato abbastanza esteso solo in Inghilterra e nei paesi scandinavi, ed attualmente è confinato soprattutto nell'ambito di terapie di combinazione (29).

Gli anni a cavallo della metà del XX secolo furono decisivi per la terapia "moderna" dell'AR (30). In soli tre anni (1949-1951), infatti, furono introdotti in terapia la maggior parte dei farmaci che ancora oggi rappresentano il cardine del suo trattamento: i

FANS e i cortisonici, che peraltro riguardano la terapia sintomatica anti-flogistica, gli immunodepressori e, per quanto si riferisce ai DMARD "tradizionali", i chinolinici.

I *chinolinici* sono detti anche "antimalarici di sintesi", perché hanno una struttura simile a quella della chinina e degli altri alcaloidi estratti dalla corteccia dell'albero della china, impiegati nel trattamento della malaria, fin dal XVII secolo (31).

La corteccia della china era utilizzata nella medicina popolare in Perù per curare la febbre: l'albero della china, infatti, cresce sulle pendici delle Ande, anche se in seguito gli olandesi lo coltivarono nelle Indie orientali, soprattutto a Giava, che ne divenne il maggior produttore mondiale. Appartiene al genere *Cinchona*, (denominazione che ricorda la contessa di Cinchon, viceregina del Perù, che nel 1633 fu salvata grazie a questo farmaco), e la sua importazione in Europa fu inizialmente gestita dai gesuiti, tanto che per lungo tempo fu chiamata "corteccia del Perù" o "corteccia dei Gesuiti" (32). La chinina e gli altri principi attivi furono isolati nel 1820 da Pierre Joseph Pelletier¹ e Joseph Bienaimé Caventou (Fig. 3) (33).

Il loro impiego nel trattamento dell'AR fu, comunque, preceduto da quello nella terapia del LES subacuto e discoide: non è chiaro il rationale del loro impiego in questa malattia (sembra che J.F. Payne, il primo ad introdurli nella terapia del LES, intendesse attenuare il rossore e il calore che accomunano il rash del LES alle reazioni febbrili), anche se oggi sappiamo che queste sostanze, oltre ad interferire in alcuni aspetti della risposta immune, hanno un effetto anti-fotosensibilizzante, che di conseguenza previene le riacutizzazioni del LES indotte dalle radiazioni ultraviolette. Il primo dei farmaci di questo gruppo ad essere utilizzato nel LES, appunto da



Figura 3 - Monumento a Pierre Joseph Pelletier (1788-1842) e Jean Bienaimé Caventou (1795-1887) [Parigi, Boulevard St. Michel].

¹Pierre Joseph Pelletier (1788-1842), professore all'*École de Pharmacie* di Parigi, ha un posto di grande rilievo nella storia della chimica per avere isolato numerosi alcaloidi vegetali, anche se il primo alcaloide ad essere isolato è stato nel 1805 la morfina, ad opera di Friedrich Wilhelm Sertürner: oltre agli alcaloidi della corteccia di china, Pelletier ha isolato, tra l'altro, la colchicina, la stricnina e l'emetina.

Payne, fu proprio la chinina, nel 1894 (34), con risultati di cui lo stesso autore non sembrava entusiasta, e quindi, con risultati più soddisfacenti, nel 1938 da Andrew M. Davidson e Arthur R. Birt (35). Nel 1928 H. Martenstein (36) utilizzò la pamachina, nel 1940 A.J. Prokoptschouk (37) la chinacrina (ma questo lavoro, pubblicato in russo durante la guerra, fu conosciuto in occidente solo nel 1952), e nel 1943 L. Popoff e M. Kutinscheff (38), anch'essi russi, la primachina. Si arrivò così al 1951, quando F. Page (39) usando la mepacrina nel LES, osservò che, oltre alle manifestazioni cutanee, il farmaco migliorava anche quelle articolari, e così pensò che potesse essere utile nell'AR, come potè documentare in alcuni casi e come poterono confermare, sempre nel 1951, Brennecke et al (40) e, l'anno successivo, A. Freedman e F. Bach (41). In seguito sono stati usati altri chinolinici, meglio tollerati, che sono poi quelli usati ancora oggi: la clorochina nel 1957 (42) e l'idrossiclorochina nel 1959 (43).

Dopo il "pieno" degli anni a cavallo del 1950, c'è voluto un certo tempo per disporre di "nuovi" farmaci per l'AR. Quello successivo è stato la *D-penicillamina*, un prodotto di degradazione della penicillina (44), che ha un'azione chelante sui metalli pesanti, legandoli in complessi indissociabili, e scinde i ponti disolfurici (-S-S-) della cistina, tramite i suoi gruppi sulfidrilici (-SH) liberi.

Le sue prime indicazioni terapeutiche furono, infatti, il morbo di Wilson (45), in cui si utilizza l'azione chelante sul rame, e la cistinuria (46), in cui si sfrutta la rottura dei ponti disolfurici. Dal momento, però, che la rottura dei ponti disolfurici determina anche la dissociazione del fattore reumatoide, sia *in vitro* (47) che *in vivo* (48), Israeli A. Jaffe, nel 1964, la utilizzò nel trattamento dell'AR "maligna" con fattore reumatoide a titolo molto elevato e gravi manifestazioni vasculitiche sistemiche (49), ma già dal 1967, in Germania, Klaus Miehleke estese l'indicazione all'AR "comune" (50). Per ridurre l'incidenza di effetti indesiderati indotti dalla *D-penicillamina*, furono poi sperimentati altri donatori di sulfidrilici, come la piritiosina (51) e la tiopronina (52), utiliz-

zati in precedenza, rispettivamente, come neurotrofico e come epatoprotettore. Dopo essere stati in auge per un certo tempo, la *D-penicillamina* ed i suoi analoghi sono praticamente scomparsi dall'armamentario terapeutico corrente dell'AR.

L'ultimo dei DMARD tradizionali (cioè non direttamente immunoattivi) può essere considerata la *minociclina*, un antibiotico della famiglia delle tetracicline², che avrebbe proprietà anti-proliferative anche sulle cellule umane, che per qualche tempo, negli anni '90 (54), è stato utilizzato nella terapia di fondo dell'AR, ma è rientrato presto nell'ombra.

■ LA TERAPIA IMMUNOATTIVA DELL'ARTRITE REUMATOIDE

Il ruolo del sistema immunitario nella patogenesi della malattia, già messo in evidenza negli anni Quaranta del secolo scorso con la scoperta del fattore reumatoide (55, 56), divenne sempre più chiaro negli anni '50-60, per cui nel suo trattamento ci si indirizzò in misura sempre maggiore verso una terapia immunoattiva, dapprima con i farmaci immunodepressori e, più recentemente, con i cosiddetti "biologici".

L'impiego degli *immunodepressori* nel trattamento dell'AR ha avuto inizio nel 1951, lo stesso anno in cui furono introdotti i chinolinici, e a brevissima distanza dall'introduzione dei FANS e dei cortisonici. In quell'anno, infatti, Richard Gubner ed i suoi collaboratori (57) proposero l'impiego dell'aminopterina, un antifolico, e lo spagnolo Carlos Jiménez-Díaz (58) quello della mecloretamina, una mostarda azotata. All'aminopterina e alla mecloretamina, si aggiunsero via via altri farmaci intorno al 1960: ciclofosfamide (59), 6-mercaptopurina (60), methotrexate (61), chlorambucil (62), azatioprina (63). Il loro impiego era giustificato dal fatto che nell'AR vi è

²Negli anni Settanta del secolo scorso la tetraciclina era già stata occasionalmente impiegata nella terapia dell'AR, nell'ipotesi che la malattia fosse la sequela di un'infezione persistente da micoplasmi, ma con risultati tutt'altro che brillanti (53).

un'abnorme proliferazione di cellule immunocompetenti (linfociti, plasmacellule) e di cellule coinvolte nella reazione infiammatoria (macrofagi).

All'inizio l'impiego di questi farmaci fu molto cauto, per i motivi già ricordati: l'elevata incidenza di effetti indesiderati e il timore di deprimere eccessivamente il sistema immunitario e di conseguenza, favorire l'insorgenza di infezioni, anche opportunistiche. In quegli anni l'impiego dei farmaci immunodepressori rappresentava una sorta di *extrema ratio*, cui si ricorreva quando tutti gli altri tentativi terapeutici avevano fallito. Per modificare questa situazione furono necessari tre eventi:

- a) la disponibilità del *methotrexate*, un farmaco particolarmente ben tollerato che, pur essendo stato sintetizzato nel 1948 (64), fu utilizzato nella terapia dell'AR solo nel 1962 (62);
- b) la dimostrazione, da parte di Rex T. Hoffmeister (65) nel 1972, che il *methotrexate* è attivo anche a basso dosaggio, con una sola somministrazione settimanale;
- c) il convincimento, cui accenneremo più avanti, che nel trattamento dell'AR è necessario, più che un approccio "progressivo" come era avvenuto fino allora, un approccio decisamente più "aggressivo" (66).

Negli anni Settanta, ma soprattutto negli anni Ottanta del secolo scorso l'impiego degli immunodepressori divenne sempre più diffuso, dapprima come alternativa ai DMARD "tradizionali", poi sempre più decisamente come scelta prioritaria. Nel frattempo aumentava la disponibilità di farmaci immunoattivi, sempre più selettivi: non esiste, forse, alcun farmaco immunoattivo, messo a punto negli ultimi decenni, per il quale non sia stato fatto almeno un tentativo d'impiego nella terapia dell'AR.

A questo punto occorre accennare a due molecole immunoattive che non rientrano tra gli immunodepressori e che hanno suscitato, per breve tempo un certo entusiasmo. Negli anni Settanta fu la volta del *levamisolo*, un farmaco di difficile classificazione - è piuttosto un immunostimolante e, a suo tempo, si parlò di immunomodulato-

re, cioè di farmaco capace di riequilibrare l'attività del sistema immune, sia esaltata che depressa - utilizzato fin dal 1966 come antielmintico, attivo soprattutto sui nematodi (67).

Nel 1971 i due ricercatori francesi Gérard e Micheline Renoux (68) avevano messo in evidenza nell'animale un effetto immunostimolante, che non sarebbe propriamente indicato per la terapia dell'AR. Ciò malgrado, nel 1975 il belga Y. Schuermans (69) lo sperimentò con risultati favorevoli, che furono confermati anche da altri ricercatori, fino a che il suo impiego fu abbandonato per l'elevata incidenza di effetti indesiderati ematologici. Negli anni successivi fu invece la volta della *timopoitina*, un pentapeptide sintetico, analogo di un principio timico - dotato quindi, semmai, di un effetto immunostimolante - che fu sperimentato inizialmente, nel 1982, da due gruppi, quello inglese di Edward C. Huskisson (70) e quello belga di Eric Veys (71), ma, come nel caso del levamisolo, il successo è stato effimero.

Gli anni Ottanta e Novanta hanno fatto registrare l'ingresso nella terapia di fondo dell'AR dei farmaci che oggi ne rappresentano il cardine, insieme al *methotrexate*, praticamente l'unico rimasto degli immunodepressori "storici".

La *ciclosporina*, un immunodepressore selettivo per i T-linfociti CD4+, dopo avere rivoluzionato la terapia anti-rigetto degli omotrapianti, è stata utilizzata nella terapia dell'AR dal 1987 (72), dapprima nei casi avanzati, resistenti ai comuni trattamenti, poi anche nei casi iniziali.

La *leflunomide*, altro immunodepressore selettivo, che interferisce con la sintesi dei nucleotidi pirimidinici, è stato utilizzato direttamente, invece, fin dalla prima sperimentazione clinica che è avvenuta nel 1995 (73), per la terapia dell'AR. Si tratta di un derivato imidazolico che inizialmente faceva parte di un gruppo di prodotti sviluppati nei laboratori della Hoechst come potenziali agenti pesticidi. Fu Rudolph Schleyerbach (74) che nel 1978 ne accertò l'attività anti-infiammatoria ed immunodepressiva, cui fecero seguito nel 1986 le prime esperienze di Robert R. Bartlett (75) su alcuni

modelli animali di malattie autoimmuni. La leflunomide - che in realtà è un profarmaco, ma che, una volta assorbita, si trasforma facilmente nel suo metabolita attivo - è un inibitore della diidro-orotato-deidrogenasi, enzima indispensabile per la sintesi delle pirimidine, a loro volta necessarie per quella degli acidi nucleici (76). Per questa proprietà fu sviluppata come farmaco di fondo dell'AR: le prime esperienze cliniche sono iniziate, come ricordato, nel 1995 e il farmaco si è reso disponibile nel 1999. Anche se usata quasi esclusivamente nell'AR, la leflunomide è stata impiegata aneddoticamente anche nel trattamento di altre malattie reumatiche e autoimmuni.

Ma l'evento più importante che ha marcato l'ultimo decennio è stata l'introduzione dei farmaci "biologici". Alcuni di questi sono anticorpi monoclonali volti a neutralizzare determinate molecole (marcatori cellulari, citochine), che hanno un ruolo chiave nel meccanismo patogenetico della malattia. Il primo ad essere sperimentato, già nel 1984, è stato un anticorpo anti-CD4 (77), che però è stato poi presto abbandonato. Un tentativo che si è rivelato molto più concreto è stato, invece, l'impiego di *anticorpi monoclonali anti-TNF*: un anticorpo chimerico (infliximab), sperimentato nell'uomo nel 1993 (78) e un anticorpo interamente umanizzato (adalimumab), sperimentato nell'uomo nel 2001 (79). Altri farmaci biologici ormai di largo impiego nella terapia dell'artrite reumatoide sono un *analogo ricombinante del recettore solubile per il TNF* (etanercept), la cui sperimentazione nell'uomo ha avuto inizio nel 1996 (80) ed è disponibile dal 1999, ed un *antagonista del recettore per l'IL-1* (anakinra), anche questo sperimentato per la prima volta nell'uomo sempre nel 1996 (81) e disponibile dal 2001.

■ LA STORIA DELLA TERAPIA DI FONDO

L'ultimo aspetto della storia dei farmaci dell'AR si riferisce all'evolversi delle concezioni relative al loro impiego pratico nel trattamento della malattia. Fintantoché il

numero dei farmaci disponibili era molto limitato, la scelta non poneva grossi problemi: di regola si ricorreva al farmaco con cui si aveva la maggiore esperienza, a quello la cui efficacia era maggiormente enfatizzata o, più semplicemente, a quello appena resosi disponibile.

Negli anni Cinquanta i cortisonici fecero naturalmente la parte del leone, e ciò determinò, ad esempio, un interesse minore di quanto sarebbe stato opportuno per il fenilbutazone, per i chinolinici e per gli immunodepressori (abbiamo già ricordato come il methotrexate, sintetizzato nel 1948, non sia stato preso in considerazione per il trattamento dell'artrite reumatoide fino agli anni '60).

Al termine di quel periodo, la "luna di miele" con i cortisonici era virtualmente finita. Tra l'altro, ci si cominciava a rendere conto che nella maggior parte dei casi l'AR, malgrado l'impiego dei farmaci allora disponibili, esitava in tempi relativamente brevi in rigidità e deformità articolari invalidanti, per cui, se ogni nuovo farmaco disponibile accendeva speranze, queste venivano rapidamente vanificate.

Negli anni immediatamente successivi si iniziò anche a comprendere che i farmaci utili nei malati di AR potevano essere suddivisi in due gruppi: da un lato farmaci, appunto, strettamente sintomatici, come i FANS (e in definitiva anche i cortisonici), che avevano un effetto pronto, ma effimero sulla sintomatologia dolorosa e flogistica, ma senza una reale efficacia nei confronti della progressione della malattia; dall'altro farmaci privi di un'azione anti-infiammatoria diretta e pertanto senza alcun effetto pronto sulla sintomatologia dolorosa e flogistica, ma capaci, dopo un certo periodo di latenza, di indurre un rallentamento nella progressione della malattia. Per questo secondo gruppo di farmaci furono suggerite varie denominazioni: farmaci di seconda linea, farmaci specifici (82), farmaci ad azione lenta o SAARD: *slow-acting anti-rheumatic drugs* (83), farmaci capaci di indurre una remissione o RID: *remission inducing drugs* (84), ma soprattutto quella, poi entrata maggiormente nell'uso, di farmaci anti-reumatici che modificano la

malattia: *disease-modifying anti-rheumatic drugs* o DMARD (6)³.

Espressione di questa capacità di incidere sulla storia naturale della malattia erano la riduzione, fino alla possibile normalizzazione, della VES e degli altri indici di flogosi, e la persistenza del beneficio per un certo tempo dopo la sospensione del trattamento. I cortisonici dimostrarono di avere una posizione intermedia: la loro azione pronta, ma effimera sulla sintomatologia dolorosa e flogistica li riavvicinava ai FANS, l'effetto sospensivo sulla progressione della malattia e la capacità di ridurre la VES e gli altri indici di flogosi li riavvicinavano ai DMARD.

La strategia più logica per il trattamento dell'AR appariva, quindi, quella di associare un farmaco sintomatico, per ottenere una rapida attenuazione delle manifestazioni dolorose e flogistiche, ed un DMARD, per indurre una remissione. Quando fosse comparsa la remissione, il che avveniva dopo un periodo di latenza di alcuni mesi, si poteva ridurre fino a sospendere la terapia sintomatica e proseguire con la sola terapia di fondo. Questa strategia, che inizialmente era seguita da una larga maggioranza dei reumatologi europei, incontrava ancora delle resistenze nel mondo anglosassone, soprattutto a causa dell'incidenza relativamente elevata di effetti indesiderati indotta dai DMARD. In base a un'applicazione forse un po' troppo rigorosa del principio del *primum non nocere*, l'impiego dei DMARD veniva suggerito, infatti, solo quando la malattia non era più controllabile con la sola terapia sintomatica (86), il che significava, in pratica, "chiudere la stalla quando i buoi erano scappati", cioè quando era già iniziato il danno articolare irreversibile. Tra l'altro, veniva anche suggerito di utilizzare per la terapia sintomatica solo i FANS, evitando nei limiti del possibile il ricorso ai cortisonici, anche se un'indagine eseguita nel 1985 in Inghilterra (87) rivelava che un'elevata percentuale di reumatologi,

pur essendo contrari in linea di principio all'uso dei cortisonici, vi ricorreva poi largamente nella pratica clinica.

Questi concetti venivano sintetizzati graficamente con l'immagine della cosiddetta *piramide terapeutica* (88), alla cui base si trovavano le norme terapeutiche di carattere generale, come il riposo e farmaci puramente sintomatici, gli analgesici e i FANS, mentre il vertice era rappresentato dai DMARD più potenti, i sali d'oro e gli immunodepressori. Per tutti gli anni Settanta il concetto di piramide terapeutica era una sorta di dogma, anche se non mancarono isolati tentativi di un approccio più aggressivo.

Poco a poco, tuttavia, furono acquisite evidenze sempre più ampie che ponevano l'accento sui limiti di un approccio terapeutico del genere, che è pur sempre un approccio progressivo, in quanto veniva sempre meglio documentato che:

- a) la comparsa delle erosioni, primo segno radiologico di un danno articolare irreversibile, si verifica soprattutto nei primi due anni di malattia (89);
- b) era molto elevata la percentuale di malati che in pochi anni divenivano praticamente invalidi (90);
- c) l'incidenza di effetti indesiderati non era sensibilmente minore con i FANS (per non parlare dei cortisonici) rispetto ai DMARD (91);
- d) la "sopravvivenza terapeutica" dei DMARD apparentemente meglio tollerati era controbilanciata dalla loro minore efficacia, talché il DMARD con la sopravvivenza terapeutica più elevata risultava essere proprio il methotrexate (92).

Questo insieme di evidenze comportò, alla fine degli anni Ottanta, una radicale inversione di tendenza, con il passaggio ad un approccio aggressivo, inversione di tendenza simbolizzata, secondo il titolo di un articolo di quegli anni (66), dal "rimodellamento della piramide", che in pratica voleva dire rovesciarla, iniziando il trattamento non più con i farmaci meglio tollerati, ma con quelli più potenti a nostra disposizione. Questo nuovo approccio ha avuto varie conseguenze, di cui le più significative si possono considerare:

³Un lavoro del 1989, addirittura, metteva tutte insieme le caratteristiche peculiari dei farmaci di fondo dell'AR, coniando l'acronimo SARI, ovvero "*slow-acting remission-inducing*" drugs (85).

- a) l'uso sequenziale di più DMARD, secondo una strategia definita "a dente di sega" (93);
- b) il ricorso al methotrexate come farmaco di prima scelta (94,95);
- c) la sempre maggiore utilizzazione della cosiddetta *combination therapy*, cioè l'uso contemporaneo di due o più DMARD (96) - anche se il primo lavoro sull'impiego associato di sali d'oro e clorochina risale addirittura al 1963 (97) - terapia di combinazione che può essere praticata anche con una strategia *step-up*, cioè aggiungendo nuovi DMARD a quello iniziato singolarmente oppure con una strategia *step-down* (98), cioè iniziare con più DMARD e riducendone progressivamente il numero;
- d) la ricerca di nuovi farmaci più potenti di quelli fino ad allora disponibili, che ha portato all'avvento dei farmaci "biologici".

Ovviamente non disponiamo ancora dell'arma vincente, cioè di un farmaco attivo contro l'ipotetica *noxa* eziologica, ma all'inizio del XXI secolo la situazione è drammaticamente migliorata rispetto anche solo a 4-5 decenni fa.

Questi nuovi concetti hanno portato anche ad una nuova nomenclatura dei farmaci di fondo. Il concetto di DMARD si è rivelato inadeguato, in quanto ci si è resi conto che non era sufficiente modificare il corso della malattia, valutando l'efficacia della terapia con criteri solamente clinico-farmacologici (possibilità di risparmiare la terapia sinto-

matica) e biumorali (riduzione o normalizzazione degli indici di flogosi). Quello che oggi si ritiene indispensabile è controllare l'evoluzione della malattia, il che significa bloccare la sua progressione verso un danno articolare irreversibile, come può essere valutato solo mediante un criterio radiologico, cioè accertando che la terapia è in grado di prevenire la comparsa delle (o di nuove) erosioni radiologiche, ed un criterio funzionale, cioè accertando che la terapia è in grado di mantenere un'adeguata qualità di vita.

Da qui la proposta di sostituire il termine DMARD con quello di DC-ARD (*disease-controlling anti-rheumatic drugs*) (99) e di contrapporlo a quello di SM-ARD (*symptom-modifying anti-rheumatic drugs*), termine con cui si preferisce oggi designare i FANS, i cortisonici e i DMARD tradizionali.

I farmaci biologici sembrano avvicinarsi, senza forse identificarvisi, almeno nel lungo periodo, con i DC-ARD, mentre l'accostamento è più discutibile per i più potenti tra i DMARD tradizionali (methotrexate, ciclosporina, leflunomide). Il problema è però anche quello di stabilire dei nuovi criteri di scelta, cioè delle priorità, tra i tanti farmaci oggi disponibili per il trattamento della malattia, e non è un caso che già nel 2001 alcuni autori italiani avessero pubblicato un editoriale in cui, a dodici anni dal suo rimodellamento (66), si proponeva di ricostruire la famigerata piramide terapeutica dell'AR (100).

RIASSUNTO

La terapia dell'artrite reumatoide prevede tradizionalmente farmaci sintomatici, con azione pronta sul dolore e sui meccanismi della flogosi, ma senza influenza sulla progressione di malattia, e farmaci di fondo, in grado di modificare l'evoluzione della malattia inducendo la remissione clinica, ovvero i cosiddetti DMARDs ("disease modifying anti-rheumatic drugs").

In questa rassegna vengono descritte le tappe storiche che hanno condotto all'impiego dei principali farmaci "di fondo" nell'artrite reumatoide, come i sali d'oro, la sulfasalazina, i chinolinici (clorochina ed idrossiclorochina), la D-penicillamina, ed altri ad azione immunoattiva, come il methotrexate, l'azatioprina, la ciclosporina e la leflunomide. Viene poi analizzata l'evoluzione storica delle modalità d'utilizzo di questi farmaci, con strategie di tipo progressivo (la cosiddetta "piramide terapeutica") od anche più aggressivo, attraverso l'uso contemporaneo di due o più DMARDs ("terapia di combinazione").

Parole chiave: Storia della reumatologia, artrite reumatoide, farmaci di fondo, schemi di trattamento.

Key words: History of rheumatology, rheumatoid arthritis, disease-modifying anti-rheumatic drugs, therapeutic strategy.

■ BIBLIOGRAFIA

1. Lasègue C. Du rhumatisme nouveau et de son traitement par l'iode. *Arch Gén Méd* 1856; 9: 300-12. Citato da Léca AJ. *Histoire illustrée de la Rhumatologie*, Paris, Dacosta, 1987.
2. Sanarelli G. *La proteinoterapia aspecifica*. Roma, Grafiche Romane, 1937.
3. Selye H. Stress and the general adaptation syndrome. *Br Med J* 1950; i:1383-92.
4. Jayson MI, Menkes CJ. Jacques Forestier. *Spine* 1995; 20:111-5.
5. Forestier J. L'aurothérapie dans les rhumatismes chroniques. *Bull Mém Soc Méd Hôp Paris* 1929; 44: 323-7.
6. Bunch TW, O'Duffy JD. Disease-modifying drugs for progressive rheumatoid arthritis. *Mayo Clin Proc* 1980; 55: 161-79.
7. Weisman MH. Should steroids be used in the management of rheumatoid arthritis? *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 189-99.
8. Holubar K. Serendipity - its basis and importance. *Wien Klin Wochenschr* 1991; 103: 533-5.
9. Slot G, Deville PM, Gray Hill N, Williams B, Fridtohn MH. Treatment of arthritis and rheumatism with gold. *Lancet* 1934; 223: 73-6.
10. Koch R. Über bakteriologische Forschung. *Verhandlungen des X. Internationalen Medicinischen Congresses* (Berlin: A. Hirschwald, 1891), 1: 35-7.
11. Kean WF, Forestier F, Kassam T, Buchanan WW, Rooney PJ. The history of gold therapy in rheumatoid disease. *Semin Arthritis Rheum* 1985; 14: 180-6.
12. Benedek TG. The history of gold therapy for tuberculosis. *J Hist Med Allied Sci* 2004; 59: 50-89.
13. Lande K. Die günstige Beeinflussung schleichender Dauerinfekte durch Solganal. *Münch Med Wschr* 1927; 74: 1132-4.
14. Pick E. Versuche einer Goldbehandlung des Rheumatismus. *Wien Klin Wschr* 1927; 40: 1175-6.
15. Forestier H. Les rhumatismes chroniques progressifs infectieux et leur traitement par les sels organiques d'or. *Concours Méd* 1932; 15: 1130-5.
16. Forestier J. Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. *Lancet* 1934; ii: 646-8.
17. Empire Rheumatism Council. Gold therapy in rheumatoid arthritis. A multicentre controlled trial conducted by the Research Subcommittee. *Bull Rheum Dis* 1960; 11: 235-8.
18. Fraser TN. Gold treatment in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1945; 4: 71-5.
19. Dorwart BB, Gall EP, Schumacher HR, Krauser RE. Chrysotherapy in psoriatic arthritis. Efficacy and toxicity compared to rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1978; 21: 513-5.
20. Brewer EJ, Giannini EH, Barkley E. Gold therapy in the management of juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 404-11.
21. Boland EW, Headley NE. Treatment of so-called palindromic rheumatism with gold compounds. *Ann Rheum Dis* 1948; 7: 246-8.
22. Sutton BM, McGusty E, Walz DT, DiMartino MJ. Oral gold. Antiarthritic properties of alkylphosphine gold coordination complexes. *J Med Chem* 1972; 15: 1095-8.
23. Walz DT, DiMartino MJ, Sutton BM, Misher A. SK&F 36914 - An agent for oral chrysotherapy. *J Pharmacol Exp Ther* 1972; 181: 292-7.
24. Svartz N. Salazopyrin, a new sulfanilamide preparation. *Acta Med Scand* 1942; 110: 577-80.
25. Svartz N. The origin of rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 1975; 6: 322-8.
26. Svartz N. The treatment of rheumatic polyarthritis with acid azo compounds. *Rheumatism* 1948; 4: 56-60.
27. Sinclair RJG, Duthie JJR. Salazopyrin in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1949; 8: 226-31.
28. McConkey B, Amos S, Butler EP, Crockson RA, Crockson AP, Walsh L. Salazopyrin in rheumatoid arthritis. *Agent Actions* 1978; 8: 438-41.
29. Plosker GL, Croom KF. Sulfasalazine: a review of its use in the management of rheumatoid arthritis. *Drugs* 2005; 65: 1825-49.
30. Karsh J, Hetenyi G Jr. An historical review of rheumatoid arthritis treatment: 1948 to 1952. *Semin Arthritis Rheum* 1997; 27: 57-65.
31. Guerra F. The introduction of cinchona in the treatment of malaria. *J Trop Med Hyg* 1977; 81: 112-8/135-40.
32. Wallace DJ. The history of antimalarials. *Lupus* 1996; 5 (Suppl. 1): S2-3.
33. Pelletier JP, Caventou JB. *J Pharm Chem* 1821; 7:49. Citato da: Rynes RI. Antimalarials. In: *Textbook of Rheumatology* (Kelley WN et al., eds), Philadelphia, Saunders, 2nd ed, 1985: 774.
34. Payne JF. A postgraduate lecture on lupus erythematosus. *Clin J* 1894; 4: 223-39.
35. Davidson AM, Birt AR. Quinine bisulfate as a desensitizing agent in the treatment of lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 1938; 37: 247-53.
36. Martenstein H. Subacute lupus erythematosus and tubercular cervical adenopathy: treatment with plasmochin (titolo in tedesco). *Zbl Haut Geschlechtskr* 1928; 27: 248-9.
37. Prokoptchouk AJ. *Trattamento del lupus eritematoso con acriquina* (titolo in russo).

- Vestnik Venereol Dermatol 1940; n. 2/3:23-6 (tradotto in inglese in Arch Dermatol Syph 1955; 71: 570-4).
38. Popoff L, Kutinscheff M. Dermatol Wschr 1943, 186, 116. Citato da Léca AJ. Histoire illustrée de la Rhumatologie. Paris, Dacosta, 1987.
 39. Page F. Treatment of lupus erythematosus with mepacrine. Lancet 1951; ii: 755.
 40. Brennecke FS, Alvin AS, Arnold J. A preliminary report on the effect of certain 8-aminoquinolines in the treatment of rheumatoid arthritis. J Lab Clin Med 1951; 38: 795. Citato da: Wallace DJ. The use of quinacrine (Atabrine) in rheumatic diseases: a reexamination. Semin Arthritis Rheum 1989; 18: 282-97.
 41. Freedman A, Bach F. Mepacrine and rheumatoid arthritis. Lancet 1952; ii:321.
 42. Bagnall AW. The value of chloroquine in rheumatoid disease - a four year study of continuous therapy. Can Med Assoc J 1957; 77:182-94.
 43. Kersley GD, Palin AG. Amodiaquine and hydroxychloroquine in rheumatoid arthritis. Lancet 1959; ii: 886-8.
 44. Abraham EP, Chain E, Baker W, Robintson R. Penicillamine: a characteristic degradation product of penicillin. Nature 1943; 151: 107.
 45. Walshe JM. Wilson's disease; new oral therapy. Lancet 1956; i: 25-6.
 46. Crawhall JC, Scowen EF, Watts RW. Effect of penicillamine on cystinuria. Br Med J 1963; i: 588-90.
 47. Henry M, Holley HL. In vitro effects of penicillamine on rheumatoid factor. Clin Res 1960; 8:198.
 48. Jaffe IA. Intra-articular dissociation of rheumatoid factor. J Lab Clin Med 1962; 60: 409-21.
 49. Jaffe IA. Rheumatoid arthritis with arteritis. Report of a case treated with penicillamine. Ann Intern Med 1964; 61: 556-63.
 50. Miehle K, Kohlhardt I. Über die immuno-depressorische Wirkung von D-Penicillamin in der Behandlung of progredient chronischen Polyarthritis. Z Rheumaforsch 1967; 26: 56-65.
 51. Camus JP, Jaffe IA, Crouzet J, Prieur A, Mercier A, Dubois A. La pyrithioxine nouveau médication de fond de la polyarthrite rhumatoïde. Étude ouvert de 72 cas, avec un recul de six mois. Rév Rhum Mal Ostéoartic 1978; 45: 95-100.
 52. Pasero G, Ciompi ML. Thiopronine therapy in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1979; 22:803-4.
 53. Skinner M, Cathcart ES, Mills JA, Pinals RS. Tetracycline in the treatment of rheumatoid arthritis. A double-blind controlled study. Arthritis Rheum 1971; 14: 727-32.
 54. Breedveld FC, Dijkmans BA, Mattie H. Minocycline treatment for rheumatoid arthritis: an open dose finding study. J Rheumatol 1990; 17: 43-6.
 55. Waaler E. On the occurrence of a factor in human serum activating the specific agglutination of sheep blood corpuscles. Acta Pathol Microbiol Scand 1940; 17: 172-88.
 56. Rose HM, Ragan C, Pearce E, Lipman MO. Differential agglutination of normal and sensitized sheep erythrocytes by sera of patients with rheumatoid arthritis. Proc Soc Exp Biol Med 1948, 68: 1-6.
 57. Gubner R, August S, Ginsberg V. Therapeutic suppression of tissue reactivity. II. Effect of aminopterin in rheumatoid arthritis and psoriasis. Am J Med Sci 1951; 221: 176-82.
 58. Jimenez-Diaz C. Treatment of dysreaction diseases with nitrogen mustards. Ann Rheum Dis 1951; 10: 144-52.
 59. Stender HS, Ringleb D, Strauch D, Winter H. Die Beeinflussung der Antikörper-Bildung durch Zytostatika und Röntgenbestrahlung. Strahlentherapie 1959; 43: 392-9.
 60. Damashek W, Schwartz R. Treatment of certain "autoimmune" diseases with antimetabolites; a preliminary report. Trans Assoc Am Physicians 1960; 73: 113-27.
 61. O'Brien WM, Van Scott EJ, Black RL, Eisen AZ, Bunim JJ. Clinical trial of amethopterin (methotrexate) in psoriatic and rheumatoid arthritis (preliminary report). Arthritis Rheum 1962; 5: 312.
 62. Kahn MF. L'association des produits à action cytolytique aux corticoïdes dans le traitement des rhumatismes inflammatoires chroniques. Emploi du chlorambucil. In: IV Conférence Internationale des Maladies Rhumatologiques (Robecchi A, ed). Lyon, Trevoix, 1965: 147.
 63. Moens C, Brocteur J. Treatment of rheumatoid arthritis with immunosuppressive drugs. I. Clinical study. Acta Rheumatol Scand 1965; 11: 212-20.
 64. Smith JM, Cosulich DB, Hultquist ME, Seegers D. The chemistry of certain pteroylglutamic acid antagonist. Trans NY Acad Sci 1948; 10: 82-3.
 65. Hoffmeister RTV. Methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. 15 years' experience Am J Med 1983; 75(6A): 69-73.
 66. Wilske KR, Healey LA. Remodeling the pyramid - a concept whose time has come. J Rheumatol 1989; 16: 565-7.
 67. Thienpont D, Vanparijs OF, Raeymaekers AH, Vanderberk J, Demoen JA, Allewijn FT, Marsboom RP, Niemegeers CJ, Schellekens KH, Janssen PA. Tetramisole (R8299), a new, potent broad spectrum antihelmintic. Nature 1966; 209: 1084-6.
 68. Renoux G, Renoux M. Effet immunomodulant d'un imido-thiazole dans l'immunisa-

- tion des souris contre l'infection par brucella abortus. *C R Hebd Acad Sci Paris* 1971; 272: 349-50.
69. Schuermans Y. Levamisole in rheumatoid arthritis. *Lancet* 1975; i: 111.
 70. Thrower PA, Doyle DV, Scott J, Huskisson EC. Thymopoietin in rheumatoid arthritis. *Rheumatol Rehabil* 1982; 21: 72-7.
 71. Veys EM, Hermanns P, Schindler J, Kung PC, Goldstein G, Symoens J, Van Wauwe J. Evaluation of T cell subsets with monoclonal antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1982; 9: 25-9.
 72. Førre O, Bjerckhoel F, Salvesen CF, Berg KJ, Rugstad HE, Saelid G, Mellbye OJ, Kass E. An open, controlled, randomized comparison of cyclosporine and azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis: a preliminary report. *Arthritis Rheum* 1987; 30: 88-92.
 73. Mladenovic V, Domljan Z, Rozman B, Jajic I, Mihajlovic D, Dordevic J, Popovic M, Dimitrijevic M, Zivkovic M, Campion G. Safety and effectiveness of leflunomide in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. Results of a randomized, placebo-controlled, phase II study. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1595-603.
 74. Herrmann ML, Schleyerbach R, Kirschbaum BJ. Leflunomide: an immunomodulatory drug for the treatment of rheumatoid arthritis and other autoimmune diseases. *Immunopharmacology* 2000; 47: 273-89.
 75. Bartlett RR. Immunopharmacological profile of HWA486, a novel isoxazol derivative. II. In vivo immunomodulating effects differ from those of cyclophosphamide, prednisolone or cyclosporin. *Int J Immunopharmacol* 1986; 8: 199-204.
 76. Cherwinski HM, Cohn RG, Cheung P, Webster DJ, Xu YZ, Caufield JP, Young JM, Nakano G, Ransom JT. The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 1043-9.
 77. Herzog G, Walker C, Pichler W, Aeschlimann A, Wassmer P, Stöckinger H, Knapp W, Rieber P, Müller W. Monoclonal anti-CD4 in arthritis. *Lancet* 1987; ii: 1461-2.
 78. Elliott MJ, Maini RN, Feldmann M, Long-Fox A, Charles P, Katsikis P, Brennan FM, Walker J, Bijl H, Ghayeb J. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor alpha. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1681-90.
 79. Breedveld FC, Allaart CF, Rau R. The fully human anti-TNF antibody adalimumab (D2E7) in combination with MTX in the treatment of active rheumatoid arthritis: results of a 2-year study (abstract OP0062). *Ann Rheum Dis* 2001; 60: S278.
 80. Moreland LW, Margolies G, Heck LW jr, Saway A, Blosch C, Hanna R, Koopman WJ. Recombinant soluble tumor necrosis factor receptor (p80) fusion protein: toxicity and dose finding trial in refractory rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1996; 23: 1849-55.
 81. Campion CV, Lesback ME, Lookabaugh J, Gordon G, Catalano M and the IL-1Ra Arthritis Study Group. Dose-range and dose-frequency study of recombinant interleukin-1 receptor antagonist in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1092-101.
 82. Dieppe PA, Willoughby DA, Stevens C, Kirby JD, Huskisson EC. Symposium on specific therapy for rheumatoid arthritis: specific therapy in new conventional animal models. *Rheumatol Rehabil* 1976; 15: 201-6.
 83. Mowat AG. Slow-acting antirheumatic drugs. *S Afr Med J* 1982; 61: 346-8.
 84. Anastasiades TP. Remission-inducing drugs in rheumatoid arthritis. *Can Med Assoc J* 1980; 122: 405-15.
 85. Kay A. Clinical practice monitoring of slow-acting remission-inducing (SARI) drugs. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 239-41.
 86. Dick WC. Drug treatment in rheumatoid arthritis. In: Copeman's Textbook of the Rheumatic Diseases (Scott T, ed). Edinburgh, Churchill Livingstone, 5th ed, 1978: 404-46.
 87. Byron MA, Mowat AG. Corticosteroid prescribing in rheumatoid arthritis - the fiction and the fact. *Br J Rheumatol* 1985; 24: 164-6.
 88. Smythe CJ. Therapy of rheumatoid arthritis: a pyramidal plan. *Postgrad Med* 1972; 51: 31-9. Citato da: Pasero G. The treatment of rheumatoid arthritis in this century: from spas to monoclonal antibodies. *Clin Exp Rheumatol* 1997; 15 (Suppl. 17): S67-70.
 89. Brook A, Corbett M. Radiographic changes in early rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1977; 36: 71-3.
 90. Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK. Severe functional declines, work disability, and increased mortality in seventy-five rheumatoid arthritis patients studied over nine years. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 864-72.
 91. Fries JF. Safety issues related to DMARD therapy. *J Rheumatol* 1990 (Suppl.); 25: 14-7.
 92. Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA. Termination of slow acting antirheumatic therapy in rheumatoid arthritis. A 14-year prospective evaluation of 1017 consecutive starts. *J Rheumatol* 1990; 17: 994-1002.
 93. Fries JF. Reevaluating the therapeutic approach to rheumatoid arthritis: the "sawtooth" strategy. *J Rheumatol* 1990 (Suppl.); 22: 12-5.
 94. Maetzel A, Bombardier C, Strand V, Tugwell

- P, Wells G. How Canadian and US rheumatologists treat moderate or aggressive rheumatoid arthritis: a survey. *J Rheumatol* 1998; 25: 2331-8.
95. Jobanputra P, Wilson J, Douglas K, Burls A. A survey of British rheumatologists' DMARD preferences for rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 206-10.
96. Felson DT, Anderson JJ, Meenan RF. The efficacy and toxicity of combination therapy. A meta-analysis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1487-91.
97. Sievers K, Hurri L. Combined therapy of rheumatoid arthritis with gold and chloroquine. I. Evaluation of the therapeutic effect. *Acta Rheumatol Scand* 1963; 9: 48-55.
98. Wilke WS, Clough JD. Therapy for rheumatoid arthritis - combinations of disease modifying drugs and new paradigms of treatment. *Semin Arthritis Rheum* 1991; 21(2 Suppl 1): 21-34
99. Edmonds JP, Scott DL, Furst DE, Brooks P, Paulus HE. Antirheumatic drugs: a proposed new classification. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 336-9.
100. Ferraccioli GF, Valentini G, Valesini G, Bombardieri S. Reconstructing the pyramid in rheumatoid arthritis. An urgent need. *Clin Exp Rheumatol* 2001; 19: 621-4.