

## LAVORO ORIGINALE

# Terapia con tiosolfato di sodio e oro: studio osservazionale, aperto, multicentrico in pazienti con artrite reumatoide seguiti per due anni

## *Sodium-gold thiosolphatum therapy: an open, viewed, multicenter trial in rheumatoid arthritis patients followed for two years*

M.L. Ciompi<sup>1</sup>, C. Amoresano<sup>2</sup>, P. Balzarini<sup>3</sup>, L.M. Bazzichi<sup>1</sup>, M. Brogini<sup>3</sup>, L. Buratti<sup>4</sup>, F. Calcagnile<sup>5</sup>,  
A. Ciocci<sup>4</sup>, S. Ferri<sup>2</sup>, C. Fichera<sup>6</sup>, M. Fumagalli<sup>7</sup>, M. Muratore<sup>5</sup>, F. Nitti<sup>7</sup>, G. Peruz<sup>6</sup>, G. Romagnoni<sup>8</sup>

<sup>1</sup>Cattedra di Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Università degli Studi di Pisa;

<sup>2</sup>Servizio di Reumatologia, Ospedale S. Orsola Malpighi, Bologna; <sup>3</sup>Divisione di Medicina, Ospedale Filippo Del Ponte, Varese;

<sup>4</sup>Istituto di Reumatologia, Università La Sapienza, Roma; <sup>5</sup>Servizio di Reumatologia, Ospedale G. Cascione, S. Cesario, Lecce;

<sup>6</sup>Cattedra di Reumatologia, Istituto di Clinica Medica, Ospedale Garibaldi, Catania; <sup>7</sup>Medicina Riabilitativa II. I.C.P., Milano;

<sup>8</sup>Clin. Trials Research srl., Milano

### SUMMARY

**Objective:** To evaluate if parenteral gold-therapy with Sodium-Gold Thyosolphatum is effective and safe for the treatment of rheumatoid arthritis we began an open, multicenter trial.

**Methods:** 126 rheumatoid arthritis patients were treated with Sodium-Gold Thyosolphatum for two years. Efficacy, quality of life, progression of joint damage, inflammatory parameters and side effects were evaluated.

**Results:** Gold salts reduced joint inflammation and improved subjective and objective symptoms, quality of life and activity of illness within 6 months. Side effects appeared in 13,8% of all cases and regressed, promptly, when gold therapy stopped. The poor efficacy caused the interruption and the change from the gold therapy to others disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMRDs) in 17,8 % of the patients.

**Conclusions:** The follow-up showed Sodium-Gold Thyosolphatum was effective in Rheumatoid Arthritis and the survival in therapy was of 77,8% to one year and of 68,4% to two years.

Reumatismo, 2002; 54(3):251-256

### INTRODUZIONE

Ad oltre 70 anni dalla prima segnalazione fatta da Forestier (1) la terapia aurica parenterale continua ad essere utilizzata nel trattamento dell'artrite reumatoide (AR), sia da sola (2,3) che in associazione con altri DMARDs (4-7).

La prolungata utilizzazione di questo DMARD ha rinnovato il nostro interesse per l'oro parenterale e ci ha indotto ad intraprendere uno studio osservazionale, policentrico, aperto, su una casistica di pazienti con AR in fase attiva, trattati per due anni con Tiosolfato di Sodio e Oro in sospensione oleosa.

Lo studio si è prefisso tre obiettivi:

- 1) valutare l'efficacia,
- 2) stabilire in una casistica abbastanza ampia l'in-

- cidenza e la rilevanza degli effetti tossici,
- 3) determinare, nei due anni di osservazione, la sopravvivenza in terapia aurica.

### PROTOCOLLO DI STUDIO

Hanno aderito 7 centri reumatologici italiani che hanno trattato e monitorato, tra l'Ottobre 1996 e l'Ottobre 2000, 126 pazienti affetti da AR, secondo i criteri ACR (8), tutti con malattia in fase attiva.

Sono stati esclusi pazienti in età inferiore a 18 anni, in gravidanza presunta o accertata, con insufficienza renale o epatica, neoplasie in atto, anamnesi positiva di ipersensibilità all'oro, in 4° stadio funzionale di Steinbrocker o in trattamento con altri DMARDs negli ultimi 6 mesi.

I pazienti hanno continuato, invariata, la terapia antiflogistica steroidea e non steroidea (FANS) che stavano facendo; per la terapia steroidea, tuttavia,

Indirizzo per la corrispondenza:

Prof.ssa Maria Laura Ciompi, Reumatologia, Dipartimento di Medicina Interna, Ospedale S. Chiara, via Roma 2, 56122 Pisa

è stato fissato un dosaggio massimo giornaliero di 6 mg di 6-metil prednisolone. Le infiltrazioni intra-articolari con steroidi sono state permesse in numero non superiore a due nell'arco dei due anni e solo in due pazienti, che successivamente sono usciti dallo studio per inefficacia, sono state eseguite. Il Tiosolfato di Sodio e Oro è stato somministrato alla dose di 100 mg alla settimana, corrispondente a 21 mg di oro attivo ma la posologia e la cadenza di somministrazione poteva essere modificata, durante i due anni di osservazione, in base al quadro clinico e agli esami di laboratorio.

Il protocollo prevedeva, una visita basale con esami ematochimici e controlli clinico-sierologici alla 2°-4°-12°-24°-36°-48°-72° e 96° settimana.

Visite facoltative, a giudizio del medico o del paziente, potevano essere effettuate in qualsiasi momento dello studio.

Lo sperimentatore doveva rilevare i seguenti dati:

- 1) risultato terapeutico mediante la valutazione dell'efficacia, della qualità di vita, della progressione del danno articolare e della variazione degli indici di flogosi,
- 2) tolleranza farmacologica,
- 3) sopravvivenza terapeutica in terapia aurica.

L'efficacia è stata valutata in base a: l'indice di Ritchie con il classico score da 0 a 3 per ogni articolazione; la scala analogo-visiva verticale numerata da 0 a 10 (VAS); la rigidità mattutina quantizzata in base alla severità (con scala da 0 a 4) e alla durata espressa in minuti; la forza di presa di entrambe le mani espressa in mm/Hg e infine il giudizio soggettivo del dolore diurno e notturno definito mediante punteggio convenzionale da 0 a 4.

La qualità di vita è stata indagata mediante l'utilizzo del M-HAQ (9) che deriva da l'Health Assessment Questionnaire (HAQ) articolato in 20 specifiche domande su attività abituali quotidiane, inquadrabili in 8 categorie funzionali. La risposta prevede il classico punteggio da 0 a 3 dove 0 rappresenta la completa capacità di esecuzione e 3 l'impossibilità a compiere l'azione richiesta. Nel M-HAQ l'indice di disabilità è espresso dal quoziente ottenuto dividendo il punteggio totale per il numero delle categorie funzionali.

Il danno articolare è stato analizzato eseguendo una radiografia dei polsi, mani e piedi al tempo 0, dopo 12 e 24 mesi. Le articolazioni prese in considerazione sono state la radio-ulno-carpica destra e sinistra, tutte le metacarpo-falangee e le interfalangee prossimali compreso il pollice, le metatarso-falangee del 2°, 3°, 4° e 5° dito e le interfalangee degli alluci. La lettura delle radiografie è stata standardizzata fe-

cendo riferimento ad una grafica convenzionale secondo il metodo di Larsen e Dale (10) che prevede un score di danno da 0 a 5 per ogni singola articolazione ad eccezione della radio-ulno-carpica che per le sua complessità viene quintuplicata. Lo score complessivo massimo che si ottiene sommando singolarmente tutti i punteggi è 200. Lo score erosivo, intendendo per erosione una soluzione di continuo della corticale con un diametro minimo di almeno un millimetro, è stato calcolato attribuendo il punteggio di 1 ad ogni articolazione erosa, indipendentemente dal numero o dalla estensione delle erosioni per cui, essendo 32 le articolazioni prese in considerazione, lo score erosivo massimo era 32.

Parametri di attività di malattia sono state considerate la VES e la PCR, eseguite ad ogni controllo.

L'esame fisico, non articolare, del paziente e gli esami ematochimici (emocromo, piastrine, esame delle urine, azotemia, creatininemia, bilirubinemia, transaminasi, fosfatasi alcalina, uricemia, glicemia e proteinemia con tracciato elettroforetico) hanno costituito lo screening di tollerabilità.

Erano facoltativi la determinazione degli anticorpi antinucleo e del fattore reumatoide.

Gli eventi avversi, riferiti spontaneamente o rilevati attraverso gli esami ematochimici, sono stati segnalati e riportati in cartella, specificando la gravità e l'evoluzione finale dell'effetto tossico.

La sopravvivenza in terapia, limitatamente ai due anni di trattamento, è stata calcolata dal rapporto tra i pazienti ancora in trattamento alla fine del periodo di osservazione e quelli usciti dallo studio o per inefficacia o per effetti collaterali.

## STUDIO STATISTICO

L'analisi statistica è stata eseguita secondo metodica "Intention to treat" includendo per quanto riguarda i parametri di efficacia solo i pazienti con almeno 12 mesi di trattamento e integrando i dati mancanti secondo la metodica "Last observation carried forward".

Le caratteristiche basali dei pazienti sono state presentate mediante analisi descrittiva, senza applicazione di alcun test statistico.

I parametri di efficacia sono stati valutati come differenza rispetto ai valori basali analizzando i dati emersi al 6°, 12° e 24° mese di terapia e lo studio statistico è stato eseguito mediante test di Wilcoxon (Wilcoxon Signed Rank Test).

Per gli indici di attività di malattia, il Fattore Reumatoide e gli esami ematochimici di tollerabilità,

è stato utilizzato lo Student t-test.

I dati relativi all'esame delle urine sono stati valutati come valori medi (peso specifico e pH) e come semplice listato dei dati individuali (glucosio-proteinuria-sedimento).

Tutti i test statistici sono stati condotti al livello di significatività (a level) pari a 0.05.

## CARATTERISTICHE DEI PAZIENTI

Dei 126 pazienti arruolati, in età compresa tra 20 e 83 anni, 91 (72,2 %) erano femmine, 35 (27,8%) erano maschi. La durata di malattia era inferiore a 5 anni nel 61,1%, compresa tra 5 e 10 anni nel 24,6% e superiore a 10 anni nel 13,5%.

Dopo un anno permanevano nello studio 97 pazienti (76,9%) e dopo 2 anni 84 (66,75%) erano ancora in trattamento con Tiosolfato di Sodio e Oro. I 97 pazienti osservati per oltre 12 mesi erano in età compresa tra 20 e 72 anni; 70 erano femmine (72,1%) e 27 (27,9%) erano maschi. Il 60% aveva una durata di malattia inferiore a due anni, il 27,6% compresa tra 5 e 10 anni ed il 12,4% superiore a 10 anni. Gli 84 pazienti ancora in terapia aurica dopo 2 anni erano in età compresa tra 20 e 72 anni; il 71,4% erano femmine e il 28,6% erano maschi. Nel 62% la malattia datava da meno di 5 anni, nel 27% era compresa tra 5 e 10 anni e nell'11% era superiore ai 10 anni.

## RISULTATI

**1) Risultato terapeutico.** I dati medi basali rilevati nell'intero gruppo di pazienti (126), nel gruppo trattato per almeno un anno (97) e nel gruppo trattato per due anni (84), sono riportati nella tabella I.

**1° anno di trattamento.** Nei 97 pazienti, trattati per un anno, l'indice di Ritchie ha evidenziato una riduzione significativa a partire dal 3° mese di terapia fino a raggiungere al 12° mese quasi la metà del valore basale. Tale riduzione è risultata altamente significativa ( $p < 0.001$ ) al controllo dopo 6 mesi e in tutti i controlli successivi.

Il dolore quantizzato mediante VAS ha mostrato una progressiva riduzione fino ad un valore quasi dimezzato al 12° mese di trattamento. La significatività statistica ( $p < 0.001$ ) è stata raggiunta a partire dal 6° mese.

La rigidità mattutina, la forza di presa ed il dolore soggettivo diurno e notturno sono migliorati con diminuzioni statisticamente significative ( $p < 0.001$ ) a partire dal 6° mese. Il M-HAQ score ha presentato un miglioramento statisticamente significativo ( $p < 0.001$ ) dopo il 6° mese. L'analisi dei dati radiologici, valutabili solo in 59 pazienti, ha evidenziato una modestissima progressione, non significativa, delle lesioni di danno ( $52.3 \pm 25.99$  versus  $52.45 \pm 25.43$  al 12° mese) e di erosione ( $12.37 \pm 9.18$  versus  $12.78 \pm 8.52$  al 12° mese).

I parametri di attività di malattia (VES e PCR) sono risultati significativamente ridotti ed in particolare il valore medio della VES è stato  $41.5 \pm 19.07$  basalmente,  $28.14 \pm 16.16$  al 6° mese e  $24.89 \pm 12.38$  al 12° mese con  $p < 0.001$ . La PCR è stata valutata quantitativamente soltanto in 72 pazienti; essa ha presentato una riduzione passando da  $6.02$  mg/dl, basalmente, a  $3.12$  al 6° mese e  $3.14$  al 12° mese ( $p < 0.01$ ). Il Fattore reumatoide è stato dosato quantitativamente soltanto in 35 pazienti; esso è risultato significativamente ridotto sia nel controllo a 6 mesi che ad un anno ( $p < 0.001$ ) (Tab. II).

**2° anno di trattamento.** 84 pazienti hanno completato lo studio osservazionale di due anni. La VAS, la

**Tabella I** - Parametri clinici, qualità di vita e danno radiologico, in condizioni basali, nell'intero gruppo dei pazienti, nel gruppo trattato per un anno e nel gruppo trattato per due anni.

Valori Basali	126 pz.	97 pz.	84 pz.
Indice di Ritchie	18.50 ( $\pm$ 8.52)	18.11 ( $\pm$ 8.05)	18.07 ( $\pm$ 8.09)
VAS	6.23 ( $\pm$ 1.49)	6.32 ( $\pm$ 1.44)	6.36 ( $\pm$ 1.38)
Rigidità mattutina-severità	2.19 ( $\pm$ 0.76)	2.19 ( $\pm$ 0.71)	2.22 ( $\pm$ 0.71)
m-HAQ score	1.37 ( $\pm$ 0.58)	1.33 ( $\pm$ 0.59)	1.33 ( $\pm$ 0.62)
Score danno (radiol.)	51.56 ( $\pm$ 25.55)	52.30 ( $\pm$ 25.99)	51.98 ( $\pm$ 26.93)
Score erosivo(radiol)	12.04 ( $\pm$ 9.19)	12.37 ( $\pm$ 9.18)	11.96 ( $\pm$ 9.02)

**Tabella II** - Pazienti trattati per un anno: valori medi, basali, a 6 e a 12 mesi. Significatività statistica: \* p < 0.001; \*\* p < 0.01; ° p = NS.

N° pazienti 97	Valori Basali	6 mesi	12 mesi
Indice di Ritchie	18.11 (± 8.05)	11.46 (± 6.92)*	10.15 (± 6.36)*
VAS	6.32 (± 1.44)	3.85 (± 1.76)*	3.22 (± 1.85)*
Rigidità mattutina- severità	2.19 (± 0.71)	1.41 (± 0.69)*	1.20 (± 0.70)*
Rigidità mattutina- durata	74' (± 64')	44' (± 39')*	39' (± 37')*
Forza di presa (dx/sx)	94/90 (± 50/48)	110/103 (±56/57)*	114/109 (±57/61)*
M-HAQ score	1.33 (± 0.59)	1.03 (± 0.63)*	0.99 (± 0.60)*
Dolore sogg. diur./notturn.	2.2/1.9 (±0.7/0.8)	1.4/1.1 (±0.7/0.7)*	1.2/0.9 (±0.7/0.7)*
Score danno radiol.(59 ps)	52.30 (± 25.99)		52.45 (± 25.43)°
Score eros. radiol.(59ps)	12.37 (± 9.18)		12.78 (± 8.52) °
VES	41.5 (± 19.07)	28.14 (±16.16)*	24.89 (± 12.38)*
PCR (72 ps.)	6.02 (± 6.15)	3.12 (± 3.40)**	3.14 (± 3.40)**
F. reumatoide ( 35 ps.)	143.7 (± 141.1)	118.8 (± 156.6)**	95.3 (± 150.7)*

durata della rigidità mattutina, l'M-HAQ score e il dolore soggettivo diurno e notturno hanno presentato un ulteriore miglioramento rispetto al valore registrato a 12 mesi ma nel confronto 24 versus 12 non sono risultati statisticamente significativi (p > 0.05). L'indice di Ritchie e la forza di presa hanno invece raggiunto la significatività statistica con p < 0.05. I valori relativi agli indici aspecifici di flogosi ed al FR sono risultati sovrapponibili a quelli registrati ad un anno di terapia. Gli score radiologici di danno e di erosione hanno presentato un ulteriore modesto incremento sempre statisticamente non significativo (Tab. III).

**2) Tolleranza farmacologica.** Il Tiosolfato di Sodio e Oro è stato ben tollerato e gli esami ematochimici eseguiti ad ogni controllo, ad eccezione dei pazienti che hanno interrotto per comparsa di effetti collaterali, non hanno evidenziato ad un anno e a due

anni alterazioni di rilievo (Tab. IV). Ventinove pazienti sono usciti dallo studio osservazionale nel primo anno. Tre sono stati persi nei primi mesi perché non si sono presentati ai controlli successivi. Dei 123 pazienti rimasti nello studio 12 hanno sospeso entro il 6° mese e 14 nei mesi successivi. Di questi 26 pazienti 11 hanno interrotto la terapia per inefficacia e 15 per effetti collaterali che sono stati mucocutanei nel 50%, epatici nel 25% e renali nel 25%. Nessuno ha avuto effetti tossici midollari.

Tra il 12° ed il 24° mese altri 13 pazienti hanno interrotto la terapia: 11 per scarsa efficacia terapeutica e 2 per comparsa di proteinuria, iperazotemia e aumento della creatinemia.

Tutti gli effetti tossici imputabili alla terapia aurica sono regrediti entro tre mesi dalla sospensione del farmaco. Se riportati ai 123 pazienti, essi sono

**Tabella III** - Pazienti trattati per due anni: valori medi, basali, a 12 e a 24 mesi. Studio statistico sui dati ottenuti a 12 e 24 mesi verso il tempo 0:\*p<0.001;\*\* p < 0.01; ° p = NS. Studio statistico confrontando i dati ottenuti a 24 mesi con quelli ottenuti a 12 mesi: ♦ p<0.05; ♦ p=NS.

N. pazienti 84	Valori Basali	12 mesi	24 mesi
Indice di Ritchie	18.07 (± 8.09)	9.53 (± 5.79)*	8.60 (±5.0)*♦
VAS	6.36 (± 1.38)	3.06 (± 1.74)*	2.94 (±1.56) *®
Rigidità mattutina- severità	2.22 (± 0.71)	1.14 (± 0.66)*	1.11 (± 0.55)*♦
Rigidità mattutina- durata	74' (± 67')	37.2' (±36.8')*	35.8' (± 30.4')♦
Forza di presa (dx/sx)	88/90 (± 45/48)	110/103 (± 56/57)*	112/109 (±58/61)*
M-HAQ score	1.33 (± 0.62)	0.95 (± 0.59)*	0.91 (± 0.63)*♦
dolore sogg. diur./notturn.	2.2/1.8 (±0.7/0.8)	1.2/0.8 (±0.7/0.6)*	1.1/0.7 (±0.6/0.6)*♦
score danno radiol.(59ps)	51.9 (± 26.9)	52.5 (± 26.4)°	52.3 (± 27.9)♦
score eros. radiol.(59ps)	11.96 (± 9.02)	12.47 (± 8.52)°	13.13(±8.37)°♦
VES	40.9 (± 19.7)	23.6 (± 11.2)*	22.3 (± 9.7)*♦
PCR (72 ps.)	5.8 (± 6.2)	3.0 (± 3.2)**	3.0 (±2.9)**♦
F.reumatoide (35ps)	146.5 (± 142.1)	102.2 (± 164.3)*	127.2 (±230.7)**♦

**Tabella IV** - Confronto tra i valori medi degli esami ematochimici valutati basalmente e quelli ottenuti dopo 12 e 24 mesi di terapia. Lo studio statistico è stato eseguito utilizzando lo Student-t-Test ad eccezione dell'esame delle urine dove sono stati considerati soltanto i valori medi o il semplice listato dei dati individuali. \*  $p < 0.05$ ; °  $p = NS$ .

	Valori Basali (97 p.)	12 mesi (97 p.)	24 mesi (84 p.)
HB gr/dl	12.29 ( $\pm 1.28$ )	12.47 ( $\pm 1.23$ )*	12.62 ( $\pm 1.37$ )*
GR mmc	4.413 ( $\pm 0.432$ )	4.447 ( $\pm 0.579$ )°	4.472 ( $\pm 0.572$ )°
GB mmc	7.632 ( $\pm 2.083$ )	7.210 ( $\pm 1.755$ )*	7.362 ( $\pm 1.587$ )°
Piastrine mmc	265 ( $\pm 68$ )	269 ( $\pm 95$ )°	249 ( $\pm 47$ )°
urea mg/dl	39 ( $\pm 8.3$ )	40 ( $\pm 7.5$ )°	41 ( $\pm 6.6$ )°
creatinina mg/dl	0.89 ( $\pm 0.19$ )	0.90 ( $\pm 0.15$ )°	0.88 ( $\pm 0.14$ )°
glicemia mg/dl	93 ( $\pm 17$ )	93 ( $\pm 18$ )°	91 ( $\pm 8$ )°
SGOT	17 ( $\pm 4$ )	19 ( $\pm 5$ )°	20 ( $\pm 5$ )°
SGPT	18 ( $\pm 8$ )	22 ( $\pm 9$ )°	21 ( $\pm 5$ )°
proteinemia	6.95 ( $\pm 0.51$ )	6.96 ( $\pm 0.47$ )°	6.95 ( $\pm 0.78$ )°
albuminemia	54.6 ( $\pm 7.5$ )	56.5 ( $\pm 4.1$ )*	56.0 ( $\pm 5.1$ )*
Densità-urinaria (proteinuria)	1020.2 ( $\pm 5.74$ ) (assente)	1019.4 ( $\pm 7.54$ ) (assente)	1020.1 ( $\pm 10.7$ ) (assente)

stati causa di interruzione nel 13,8 % dei casi mentre la scarsa risposta terapeutica è stata motivo di interruzione nel 17,8 % dei casi.

**Sopravvivenza in terapia aurica.** Scorporando il numero complessivo dei pazienti che hanno interrotto la terapia, indipendentemente dal motivo, la sopravvivenza terapeutica media con Tiosolfato di Sodio e Oro è risultata del 77,8% ad un anno e del 68,4 % a due anni.

## DISCUSSIONE

La terapia con Tiosolfato di sodio e oro ha dimostrato di essere efficace migliorando la sintomatologia obiettiva e soggettiva, la funzione articolare, la qualità di vita e l'attività di malattia. Il miglioramento si è concretizzato nei primi 6 mesi di terapia e si è mantenuto nei successivi 18 mesi. Anche se molte variabili, ad eccezione dell'indice di Ritchie e della forza di presa, non hanno raggiunto la significatività statistica nel confronto 24 versus 12 mesi, tutti i dati medi rilevati alla fine dello studio sono risultati migliorati, ad eccezione di quelli radiologici. Gli score radiologici di danno e di erosione hanno presentato un modestissimo incremento, non significativo, sia al 12° che al 24°, confermando la sensazione che l'oro, pur non essendo capace di arrestare l'evoluzione del danno articolare, è, verosimilmente, in grado di ritardare la comparsa delle lesioni permanenti. La percentuale dei pazienti che ha presentato reazioni avverse, tut-

te regredite alla sospensione del farmaco, è stata complessivamente del 13,8%.

È stato detto che il Tiosolfato di sodio e oro, presentando una diversa bio-disponibilità, avrebbe una incidenza di effetti avversi minore rispetto ai preparati in soluzione acquosa (30% contro il 9%) (11, 12).

Non abbiamo avuto una incidenza di effetti collaterali del 13,8%, leggermente superiore rispetto a quella segnalata in altri studi, ma che, comunque, si è collocata ben al di sotto della percentuale di tossicità evidenziata con i preparati aurici in soluzione acquosa.

Gli effetti collaterali che determinano l'interruzione dell'oro parenterale sono nel 60-80% reazioni muco-cutanee, nel 50% effetti nefrotossici e, in minor percentuale, epatotossicità e mielotossicità. Noi non abbiamo avuto nessun caso di danno midollare che, nella maggior parte dei casi segnalati, sembra limitato a piastrinopenie prontamente reversibili alla sospensione del trattamento.

L'indice della "sopravvivenza in terapia" con un farmaco è, a nostro avviso, un indice importante per giudicare l'utilità di una terapia. Il fatto che ben l'77,8% dei pazienti alla fine del 1° anno e il 68,4% alla fine del 2° anno fosse ancora in terapia aurica significa che il farmaco era "efficace" non solo a giudizio del medico ma anche del paziente. Il nostro dato conferma altre esperienze comparse in letteratura che attestano che l'oro è terapeuticamente attivo nel 60-80% dei casi (13).

È noto che i DMARDs perdono abitualmente la loro efficacia nel tempo tanto che, mediamente, soltanto un paziente su tre mantiene stabilmente negli anni

lo stesso regime terapeutico. La maggior parte dei drop-outs avviene nel primo anno di trattamento.

In uno studio retrospettivo effettuato su 1681 pazienti seguiti per oltre 4 anni, solo il 39,6% continuava MTX, il 28,3% l'azatioprina, il 18,2% l'oro parenterale, il 16,9% la D-penicillamina, il 13,5% la sulfasalazina e il 6,6% la cloroquina (3).

La sopravvivenza in terapia con un DMARD è, mediamente, di 16 mesi e entro 54 mesi ben il 75% dei pazienti cambia il "farmaco di fondo". Lo studio analitico dei diversi DMARDs ha dimostrato che il MTX ha una sopravvivenza più lunga e dopo 3 anni il 50% dei pazienti continua la somministrazione mentre solo il 33% mantiene la terapia con oro parenterale o antimalarici di sintesi, il 30% con penicillamina, il 25% con sulfasa-

lazina e il 18% con oro per via orale (14). Il nostro studio osservazionale si è interrotto a 24 mesi e a quel momento il 68,4% continuava la terapia aurica. Siamo consapevoli che nel mantenimento in terapia di una percentuale così elevata di pazienti ha giocato anche l'effetto di maggiore "confidenza" che si stabilisce tra medico e paziente quando si seguono protocolli terapeutici, tuttavia i parametri presi in considerazione per valutare la risposta alla terapia aurica, ad eccezione di quelli radiologici, hanno dimostrato alla fine dei 24 mesi un ulteriore miglioramento rispetto ai dati rilevati ad un anno. Questo dimostra che l'oro manteneva la sua efficacia anche se la massima risposta terapeutica era stata raggiunta nei primi 12 mesi di trattamento.

#### RIASSUNTO

126 pazienti con AR in fase attiva, in trattamento con Tiosolfato di Sodio e Oro, hanno partecipato ad uno studio osservazionale di 2 anni, promosso da 7 centri reumatologici italiani. I risultati hanno dimostrato che l'oro riduce la flogosi articolare, migliorando sintomi, funzione articolare, qualità di vita e attività di malattia. Gli effetti collaterali, tutti regrediti alla sospensione dell'oro, sono comparsi nel 13,8% dei casi e la scarsa inefficacia è stata motivo di interruzione nel 17,8%. La sopravvivenza in terapia con oro è stata del 77,8% a 12 mesi e del 68,4% a 24 mesi.

**Parole chiave** - Artrite reumatoide, DMARDs, terapia aurica, tiosolfato di sodio e oro.

**Key words** - Rheumatoid arthritis, DMARDs, gold therapy, sodium-gold thiosolphatum.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Forestier J: Rheumatoid arthritis and its treatment by gold salts. *J Lab Clin Med*, 1935; 20: 827-46.
2. Jessop JD, O'Sullivan MM, Lewis PA, Williams LA, Camilleri JP, Plant JM, et al. A long-term five-year randomized controlled trial of hydroxychloroquine, sodium aurothiomalate, auranofin and penicillamine in the treatment of patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1998; 37: 992-1002.
3. Keysser M, Keysser G, Keysser C. Long-term application of disease modifying antirheumatic drugs (DMARD). A single-center, observational study of 1681 patients with rheumatoid arthritis. *Z Rheumatol* 1999; 58: 267-76.
4. Rau R. Combination DMARD treatment with parenteral gold and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 83-90.
5. Sokka TM, Kaarela K, Mottonen TT, Hannonen PJ. Conventional monotherapy compared to a "sawtooth" treatment strategy in the radiographic progression of rheumatoid arthritis over the first eight years. *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 527-32.
6. Muratore M, Cosentino L, Calcagnile F. Trattamento combinato aurotiosolfato di sodio e oro e methotrexate nella terapia dell'artrite reumatoide. *Pathos* 1999; 6: 50-3.
7. Marcolongo R, Biasi G. Razionale della terapia combinata nell'artrite reumatoide: ipotesi di una terapia combinata sali d'oro/ methotrexate. *Pathos* 1999; 6: 5458.
8. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al. The American Rheumatism Association 1987: revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1988; 31:315-24.
9. Buchbinder R, Bombardier C, Yeung M, Tugwell P. Which outcome measures should be used in rheumatoid arthritis clinical trials? Clinical and quality-of-life measures' responsiveness to treatment in a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1568-80.
10. Larsen A, Thoen J. Hand radiography of 200 patients with rheumatoid arthritis repeated after an interval of none years. *Scand J Rheumatology* 1987; 16: 395-401.
11. Gordon DA.: Gold compounds in the rheumatic diseases. In: Kelley WN, Harris jr ED, Ruddy S., Sledge CB. (eds). *Textbook of Rheumatology (IV ed)* WB Saunders Company, Philadelphia, 1993; 743-59.
12. Winn Chatman W, Blackburr WD jr: Gold and D-Penicillamine. In: WJ Koopman ed: *Arthritis and allied conditions*. William and Wilkins, 1997; 665-70.
13. Zoppi M. I sali d'oro nella terapia di fondo dell'artrite reumatoide. *Pathos* 1997; 3 (suppl 4): 4-14.
14. Galindo-Rodriguez G, Avina-Zubieta JA, Russel AS, Suarez-Almazor ME. Disappointing longterm results with disease modifying antirheumatic drugs. A Practice based study. *J Rheumatol* 1999; 26: 2337-43.