

LAVORO ORIGINALE

I farmaci biologici anti-TNF α nel paziente anziano affetto da artrite reumatoide: studio di una coorte di 105 pazienti ultra-sessantacinquenni

Anti-TNF α agents in elderly patients with rheumatoid arthritis: a study of a group of 105 over sixty five years old patients

M. Filippini, C. Bazzani, S. Zingarelli, T. Ziglioli, M. Nuzzo, M. Vianelli,
C. Biasini Rebaioli, R. Cattaneo, R. Gorla

Servizio di Reumatologia e Immunologia Clinica, Cattedra di Reumatologia, Spedali Civili, Brescia

SUMMARY

Objective: To evaluate the efficacy and the safety of anti-TNF- α treatment in elderly patients (≥ 65 years old) with active rheumatoid arthritis (RA), in comparison with younger (17-65 years old).

Methods: We considered retrospectively 295 patients, affected by RA and treated with anti-TNF- α drugs. They were divided in two groups, according to their age, and followed up for two years: over-65-years old patients (190) and under-65-years old patients (105). Effectiveness of drugs was assessed analyzing RA disease activity (DAS28, DAS44, SDAI), functional status (HAQ) and serological parameters (CRP) before and after anti-TNF- α therapy. Safety was studied considering discontinuation rate of biological disease-modifying antirheumatic drugs, and collateral events rate.

Results: At baseline, elderly patients showed higher disease activity's score (DAS 28, DAS44, SDAI, HAQ) with important loss of articular function (worse quality of life, HAQ) than younger patients ($p < 0.05$). During the therapy, improvement in clinical parameters was observed (DAS28, DAS44 and SDAI) with no significant difference between the two groups. In elderly patients disability index, on the contrary, improved less than in younger ($p < 0.05$). After treatment, also CRP decreased less in elderly patients ($p < 0.05$). During the follow-up, 74 over-65-years old patients (38.95%) and 116 under-65-years old patients (38.05%) discontinued anti-TNF- α therapy because of loss of efficacy (20.52% vs 11.42%), severe adverse events (17.34% vs 25.67%), voluntary discontinuation or good clinical response (1% vs 0.95%). No differences were shown about the frequency and reasons of anti-TNF- α withdrawal ($p > 0.05$).

Conclusions: Anti-TNF- α treatment was efficacious and safe in both groups of patients. These drugs induced improvement in disease activity, apart from the age. No functional improvement was observed in HAQ, showing the irreversible loss of articular function and the incomplete recovery in elderly patients. Age doesn't interfere with the possibility to treat elderly patients with anti-TNF- α drugs.

Reumatismo, 2008; 60(1):41-49

INTRODUZIONE

L'artrite reumatoide (AR) è una malattia infiammatoria cronica che può causare disabilità e ridurre l'aspettativa di vita, se non trattata ef-

ficacemente (1). Il trattamento farmacologico prevede l'impiego di tre classi di molecole (2): gli anti-infiammatori non steroidei (FANS), che riducono flogosi e sintomatologia algica del paziente, i corticosteroidi, potenti anti-infiammatori (3), e i farmaci modificanti il decorso della malattia (DMARDs), gli unici in grado di prevenire e/o ridurre la distruzione articolare, la disabilità e la mortalità correlata alla patologia (4). Negli ultimi dieci anni sono stati introdotti tre nuovi farmaci DMARDs, accomunati dallo stesso meccanismo

Indirizzo per la corrispondenza:

Dott. Matteo Filippini
Unità Operativa di Reumatologia e Immunologia Clinica,
Presidio Spedali Civili,
Piazzale Spedali Civili 1 - 25123 Brescia
E-mail: filippini@bresciareumatologia.it

d'azione: infliximab, etanercept e adalimumab (5). Tutte queste molecole inibiscono il TNF α , citochina che ha un ruolo centrale nella regolazione della infiammazione sinoviale, nella mediazione della erosione ossea, del danno cartilagineo e della neoangiogenesi (6, 7). Numerosi studi hanno confermato la straordinaria efficacia dei nuovi farmaci biologici nel soggetto affetto da AR attiva, con il 50-70% dei pazienti in grado di rispondere ai criteri ACR20 (American College of Rheumatology) e con il 30-50% ai criteri ACR50 (8). Nonostante l'età non rappresenti un fattore di esclusione nei protocolli terapeutici di impiego di queste molecole (9, 10), i soggetti anziani, spesso portatori di una patologia più aggressiva, sono stati frequentemente esclusi dai trials clinici, a causa della loro maggior comorbidità, del maggior rischio di infezioni e delle complicanze di queste, del maggior tasso di eventi avversi (AEs) ai DMARDs tradizionali (11). Incoraggiati dalla paucità di dati nel panorama Internazionale, abbiamo voluto saggiare efficacia e sicurezza di questi farmaci nei soggetti ultrasessantacinquenni, confrontandone i risultati con i soggetti più giovani. In una società sempre più anziana (in Italia i soggetti con età superiore ai 65 anni sono attualmente il 18,5% del totale) (12), e con una percentuale sempre più consistente di pazienti affetti da AR in grado di raggiungere e vivere la loro senilità, ampliare l'orizzonte terapeutico di questi soggetti trova importanti implicazioni pratiche ed etiche.

PAZIENTI E METODI

Pazienti

Abbiamo reclutato, retrospettivamente, tutti i pazienti afferenti al Centro di Reumatologia e Immunologia Clinica di Brescia, con diagnosi di AR ed in trattamento con anti-TNF α (Gennaio 2000-Luglio 2006). I criteri di inclusione, in accordo al protocollo ANTARES, prevedevano necessariamente tutte le seguenti condizioni. La diagnosi di AR doveva rispondere ai criteri ACR (13); la patologia doveva essere refrattaria ad almeno due DMARDs, uno dei quali rappresentato dal methotrexate (Tab. I); l'attività di malattia doveva essere confermata da un DAS44 > 3,7; non dovevano esserci controindicazioni alla terapia. Queste includevano ipersensibilità nota al farmaco, sepsi o grave rischio per sepsi, infezioni severe in atto, tubercolosi in atto o pregressa e non adeguatamente trattata, neoplasie (esclusi i basaliomi), insufficienza

Tabella I - Dosaggi e periodi minimi di trattamento per poter ricevere una terapia biologica (protocollo ANTARES).

| DMARD | Dosaggio minimo di trattamento | Periodo minimo di trattamento |
|-------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| Methotrexate | 15-20 mg/sett. | 3 mesi |
| Sulfasalazina | 2-3 g/die | 3 mesi |
| Ciclosporina | 3-5 mg/kg/die | 3 mesi |
| Leflunomide | 20 mg/die | 3 mesi |
| Aurotiosolfato di sodio | 100 mg/sett. | 6 mesi |
| Idrossiclorochina | 5 mg/kg/die | 6 mesi |

cardiaca da moderata a grave (NYHA III o NYHA IV). I soggetti che rispettavano tutti questi criteri sono stati raggruppati in due coorti, in rapporto all'età; il gruppo A includeva i pazienti di età compresa tra 16 e 64 anni; il gruppo B pazienti di età pari o superiore a 65 anni.

Trattamento

Nei soggetti di entrambi i gruppi in studio è stato applicato lo stesso schema terapeutico, senza che l'età potesse condizionare la scelta di un farmaco o il suo dosaggio. I farmaci sono stati somministrati alla posologia consigliata: Infliximab 3-5 mg/kg endovena al tempo 0, dopo 15 giorni, dopo 45 giorni, quindi ogni 2 mesi (14); Etanercept 25mg sottocute due volte alla settimana (15) o, più recentemente 50 mg sottocute una volta a settimana; Adalimumab 40 mg sottocute ogni due settimane (16). Si è ricorso sempre ad una terapia di associazione, con il methotrexate o con altri DMARDs. Solo per Infliximab sono stati talora necessari aggiustamenti del dosaggio e/o della frequenza di assunzione (17). La terapia biologica è stata sospesa temporaneamente in caso di interventi chirurgici programmati (per ridurre il rischio di complicanze infettive post-operatorie) (18), traumi a rischio di infezione, infezioni lievi-moderate, per desiderio di gravidanza esplicitato dalla paziente.

Tabella II - Criteri di risposta alla terapia biologica EULAR (European League Against Rheumatism), basati sul calcolo del DAS44 e del DAS28.

| DAS44 attuale | Decremento DAS44 0 DAS28 rispetto al basale | | | DAS28 attuale |
|---------------|---|-------------|-------------|---------------|
| | > 1,2 | 1,2-0,6 | <0,6 | |
| <2,4 | Buona | Moderata | No risposta | <3,2 |
| 2,4-3,7 | Moderata | Moderata | No risposta | 3,2-5,1 |
| >3,7 | Moderata | No risposta | No risposta | >5,1 |

Il trattamento è stato sospeso in modo permanente qualora si fossero verificate le condizioni previste dai criteri di esclusione, nel caso di scarsa compliance o di tossicità, o qualora il beneficio clinico fosse insufficiente per giustificare una continuazione della terapia.

La decisione di sospendere il trattamento per benessere era presa in accordo con i criteri EULAR di remissione (Tab. II). In questi pazienti veniva comunque mantenuta una terapia di fondo con DMARDs tradizionali.

Monitoraggio della sicurezza

Prima dell'inizio della terapia biologica, e ad ogni eventuale switching, i soggetti sono stati accuratamente stadiati: anamnesi, esame obiettivo completo, con particolare attenzione ad eventuali segni/sintomi di focolai infettivi, titolazione dei principali autoanticorpi (fattore reumatoide, FR; anticorpi anti-nucleo, ANA; anticorpi anti-peptide citrullinato ciclico, anti-CCP), screening per la tubercolosi (radiografia torace e test Mantoux), test di funzionalità epatica e renale, esame urine, esame emocromocitometrico con formula leucocitaria, elettroforesi sieroproteica, velocità di eritrosedimentazione (VES), proteina C reattiva (PCR), valutazione radiografica dei capi articolari coinvolti. Gran parte delle suddette indagini venivano ripetute ogni 2 mesi. Ulteriori indagini, talora richieste, sono state suggerite dai sintomi e/o segni emersi dalla valutazione del paziente.

Valutazione della risposta

Per la definizione della attività di malattia, secondo quanto raccomandato dall'American College of Rheumatology (ACR) e dalla European League against Rheumatism (EULAR) (19), abbiamo considerato cinque parametri: il valore di PCR; la determinazione della disabilità funzionale mediante l'impiego dell' "Health Assessment Questionnaire" (HAQ); tre indici compositi di malattia: il Simplified Disease Activity Index (SDAI), il Disease Activity Score (DAS 44), e una sua derivazione (DAS28) (20).

Analisi statistica

Per l'analisi dei dati sono stati utilizzati:

1. il test χ^2 (chi-quadrato) con correzione di Yates (per frequenze attese basse), per confrontare tra loro le percentuali di prevalenza, tra i due gruppi, di variabili qualitative (cause di sospensione, effetti collaterali minori, autoanticorpi);
2. il test t di Student è stato applicato per esegui-

re un confronto tra medie (DAS28, DAS44, PCR, HAQ, SDAI).

In entrambi i casi un valore di $p < 0,05$ è stato considerato come statisticamente significativo.

RISULTATI

Il nostro studio ha arruolato 295 pazienti (M/F = 56/239), con diagnosi di AR e in trattamento con farmaci anti-TNF α . Di questi, 135 hanno assunto Infliximab (46,44%), 95 Etanercept (32,2%) e 63 Adalimumab (21,36%).

Il gruppo A (pazienti con $16 < \text{età} < 65$ anni) comprendeva 190 pazienti (64,4%); 40 di sesso maschile e 150 di sesso femminile. L'età media era di 51 anni con range 17-64. Di questi, 86 hanno ricevuto Infliximab (45,26%), 62 Etanercept (32,64%), 42 Adalimumab (22,1%).

Il gruppo B (pazienti con età ≥ 65 anni) comprendeva 105 pazienti (35,6%); 16 di sesso maschile e 89 di sesso femminile. L'età media in questo gruppo era di 71,7 anni con range 65-83. Di questi 51 hanno ricevuto Infliximab (48,57%), 33 Etanercept (31,43%), 21 Adalimumab (20%).

Le caratteristiche cliniche e demografiche dei due gruppi sono riportate nella tabella III.

I due gruppi non mostravano sostanziali differenze nell'uso pregresso di DMARDs (4 e 5 rispettivamente) con una $p = 0,607$ al test T di Student. La durata di malattia, prima della terapia biologica anti-TNF α , è risultata pari a 9 anni per il gruppo A, e 12 anni per il gruppo B ($p = 0,0065$). Il follow-up medio di esposizione ai farmaci biologici era di 25,8 mesi per il gruppo A e 30,5 mesi per il gruppo B ($p = 0,0428$). Non ci sono differenze statisticamente significative, tra i due gruppi, per quanto concerne il tipo di farmaco biologico utilizzato: al test χ^2 (corretto secondo Yates) la p è risultata pari a 0,672 per Infliximab, 0,935 per Etanercept, 0,784 per Adalimumab.

I soggetti ultrasessantacinquenni presentavano, prima di assumere la terapia con farmaci biologici, una maggiore attività di malattia e una maggior disabilità rispetto ai soggetti di età inferiore a 65 anni. Infatti un confronto mediante test T di Student dei valori di DAS28, DAS44, SDAI, PCR e HAQ tra i due gruppi ha evidenziato una differenza statisticamente significativa, con valori rispettivamente di $p = 0,000054$, $p = 0,000267$, $p = 0,001883$, $p = 0,043745$ e $p = 0,00027$ (Tab. IV).

I soggetti anziani presentavano, inoltre, una sieropositività per fattore reumatoide maggiore rispetto

Tabella III - Caratteristiche cliniche e demografiche basali dei pazienti in studio.

| | Totale | Pazienti 16< età <65 | Pazienti età ≥65 |
|------------------------------------|--------------|----------------------|------------------|
| Numero pazienti | 295 | 190 | 105 |
| Maschi /femmine | 56/239 | 40/150 | 16/89 |
| Età | 58,4 (17-83) | 51 (17-64) | 71,7 (65-83) |
| Durata malattia (anni) | 10 (1-31) | 9 (1-29)* | 12 (1-31)* |
| Numero precedenti DMARDs | 4,3 (1-7) | 4 (1-7) | 5 (3-6) |
| Durata terapia (mesi) | 27,49 | 25,82* | 30,52* |
| Pazienti in terapia con Infliximab | 137 (46,44%) | 86 (45,26%) | 51 (48,57%) |
| Pazienti in terapia con Etanercept | 95 (32,2%) | 62 (32,64%) | 33 (31,43%) |
| Pazienti in terapia con Adalimumab | 63 (21,36%) | 42 (22,1%) | 21 (20%) |

*p<0,05 (test T di Student).

ai soggetti più giovani: 80,64% e 72,47% rispettivamente.

Tollerabilità della terapia dopo 2 anni di follow-up

Dopo due anni di follow-up, 181 pazienti erano ancora in trattamento: 116/190 (61,05%) nel gruppo A e 65/105 (61,9%) nel gruppo B. Le cause di sospensione della terapia biologica possono essere raggruppate in tre categorie principali (Tab. V):

Tabella IV - Confronto sui principali parametri di attività di malattia (al tempo 0) tra gruppo A e gruppo B, mediante test T di Student (* p<0,05).

| | Gruppo A | Gruppo B | p di Student |
|--------------------|-------------|-------------|--------------|
| DAS28 basale | 5,87±1,11 | 6,4±0,97 | 0,0000548* |
| DAS44 basale | 4,01±0,91 | 4,42±0,88 | 0,000267* |
| SDAI basale | 35,37±15,36 | 41,19±15,05 | 0,001893* |
| PCR (mg/dl) basale | 24,73±32,1 | 32,6±30,95 | 0,043745* |
| HAQ basale | 1,37±0,62 | 1,7±0,8 | 0,000274* |

eventi avversi (gruppo A: 33/190; gruppo B: 27/105, p= 0,12), inefficacia (gruppo A: 39/190; gruppo B: 12/105, p=0,069), sospensioni volontarie (gruppo A: 2/190; gruppo B: 1/105, p=1).

Tra gli eventi avversi abbiamo registrato anche 3 decessi (1,01%), di cui due tra i pazienti di età inferiore a 65 anni (infarto miocardico acuto e cerebrite post-infettiva) e uno tra i soggetti di età superiore (infarto miocardico acuto). Tra le neoplasie, abbiamo riscontrato 4 casi (3,8%) tra i pazienti del gruppo B (2 carcinomi mammari e 2 carcinomi intestinali) e 1 (0,52%) tra i pazienti del gruppo A (carcinoma intestinale). Le reazioni infusionali comprendevano: prurito, eritema, dolore o rigonfiamento nel sito di iniezione; più raramente febbre, brividi, malessere, reazioni cardiopolmonari, orticaria. Nella maggior parte dei casi le reazioni comparivano nei primi mesi di terapia e duravano 3-5 giorni; tuttavia, nella loro natura idiosincrasica, abbiamo registrato taluni casi anche a distanza di anni dall'esordio della terapia biologica. Durante la terapia biologica i pazienti siero-

Tabella V - Cause di sospensione della terapia biologica durante il follow-up (24 mesi). Differenze statisticamente significative per p<0,05 (test chi-quadrato, corretto secondo Yates).

| | Gruppo A | Gruppo B | χ ² |
|------------------------|-----------------|-----------------|----------------|
| Inefficacia | 39/190 (20,52%) | 12/105 (11,42%) | 0,0691 |
| Totale eventi avversi | 33/190 (17,34%) | 27/105 (25,67%) | 0,12 |
| Reazioni infusionali | 16/190 (8,42%) | 8/105 (7,61%) | 0,9850 |
| Autoimmunità | 4/190 (2,10%) | 2/105 (1,90%) | 1 |
| Neoplasie | 1/190 (0,52%) | 4/105 (3,80%) | 0,1051 |
| Infezioni | 7/190 (3,68%) | 6/105 (5,71%) | 0,6050 |
| Cardiopatie | 2/190 (1,05%) | 4/105 (3,80%) | 0,2398 |
| Rialzo transaminasi | 1/190 (0,52%) | 2/105 (1,90%) | 0,6004 |
| Exitus | 2/190 (1,05%) | 1/105 (0,95%) | 1 |
| Sospensioni volontarie | 2/190 (1,05%) | 1/105 (0,95%) | 1 |
| Totale sospensione | 74/190 (38,95%) | 40/105 (38,1%) | 0,984 |

Tabella VI - Effetti collaterali minori riscontrati nei pazienti in studio durante il follow-up (24 mesi). Differenze statisticamente significative per $p < 0,05$ (test chi-quadrato, corretto secondo Yates).

| | Gruppo A | Gruppo B | χ^2 |
|---|---------------|-----------------|----------|
| IVU recidivanti | 8/190 (4,21%) | 10/105 (9,52%) | 0,0706 |
| Infezioni alte vie aeree | 8/190 (4,21%) | 11/105 (10,47%) | 0,0641 |
| Infezioni basse vie aeree | 9/190 (4,73%) | 5/105 (4,76%) | 1 |
| Infezioni dentarie | 2/190 (1,05%) | 2/105 (1,9%) | 0,9361 |
| Pielonefrite | 1/190 (0,52%) | 0/105 (0%) | 1 |
| Colangite | 0/190 (0%) | 1/105 (0,95%) | 0,7631 |
| Orticaria/prurito/rash | 8/190 (4,21%) | 5/105 (4,76%) | 1 |
| Lesioni cutanee (impetigine, erisipela, dermatite, ascesso) | 4/190 (2,1%) | 6/105 (5,71%) | 0,1922 |
| HSV labiale recidivante | 1/190 (0,52%) | 3/105 (2,85%) | 0,2578 |
| Zoster | 2/190 (1,05%) | 1/105 (0,95%) | 1 |
| Ulcere cutanee declivi | 1/190 (0,52%) | 3/105 (2,85%) | 0,2578 |
| Disturbi gastrointestinali | 3/190 (1,57%) | 6/105 (5,71%) | 0,1044 |
| Edemi | 0/190 (0%) | 2/105 (1,9%) | 0,2428 |
| Febbre post-infusione | 5/190 (2,63%) | 2/105 (1,9%) | 1 |
| Malessere post-infusione | 3/190 (1,57%) | 1/105 (0,95%) | 1 |

positivi agli ANA tendono ad aumentare, in accordo con i dati della letteratura recente (21), con un relativo aumento del rischio di sviluppare un lupus indotto dai farmaci. Durante il follow-up l'eccessivo aumento del livello plasmatico di autoanticorpi ha costituito motivo precauzionale di sospensione del trattamento anti-TNF α nel 2,1% dei pazienti giovani e nel 1,9% dei pazienti anziani, senza, per altro, riscontrare alcun caso di lupus indotto dai farmaci.

Negli altri casi è stata la ricorrenza o la maggior gravità di comuni eventi infettivi (vie aeree, herpes zoster) a suggerire la necessità di sospendere il trattamento farmacologico.

Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto concerne il numero e la gravità degli effetti collaterali minori. Tali eventi non hanno precluso il proseguo della terapia (Tab. VI). Come si può notare dai dati riportati, le vie urinarie, le vie aeree e i tegumenti hanno rappresentato le sedi privilegiate.

Frequente la diagnosi di tubercolosi latente in corso di terapia biologica: il 23,15% dei soggetti del gruppo A e il 21,9% dei soggetti del gruppo B sono stati sottoposti ad una terapia profilattica della durata di 9 mesi con isoniazide (5 mg/kg/die) e piridossina (50 mg/die), senza interrompere il trattamento (22). Nonostante l'approccio profilattico di cui sopra, 2 pazienti, di età inferiore ai 65 anni, hanno sviluppato una tubercolosi (0,67%). Tali pazienti risultavano positivi alla triade intradermoreazione secondo Mantoux, radiografia del torace e esame colturale su espettorato.

Efficacia della terapia dopo 2 anni di follow-up

Nonostante in entrambe le categorie di pazienti si potesse riscontrare un consistente miglioramento del quadro clinico-laboratoristico, i soggetti del gruppo B mostravano una minor riduzione del grado di disabilità rispetto al gruppo dei soggetti più giovani (Tab. VII). Considerando i singoli parametri si può meglio osservare l'efficacia del trattamento.

Per il DAS28 ($p=0,561$) e il DAS44 ($p=0,273$) i risultati sono sovrapponibili: nel primo caso abbiamo avuto un miglioramento del 39,2% al primo anno (39% per il gruppo B), ed un ulteriore 0,3% al secondo anno (3% per il gruppo B). Nel secondo caso la riduzione è stata del 43,24% per il primo anno (44,4% per il gruppo B) e del 2,36% per il secondo (1,1% per il gruppo B).

Lo SDAI ha subito un miglioramento del 63% nel

Tabella VII - Confronto sui principali parametri di attività di malattia (dopo 2 anni di trattamento) tra pazienti giovani (16<età<65 anni) e pazienti anziani (età<65 anni), mediante test T di Student (* $p < 0,05$).

| | Gruppo A | Gruppo B | p di Student |
|---------------|-------------|-------------|--------------|
| DAS28 2° anno | 3,55+1,57 | 3,71+1,31 | 0,561 |
| DAS44 2° anno | 2,18+1,18 | 2,4+0,95 | 0,273 |
| SDAI 2° anno | 11,66+11,89 | 13,94+11,56 | 0,293 |
| PCR (mg/dl) | 6,67+9,3 | 14,41+19,16 | 0,0037* |
| 2° anno | | | |
| HAQ 2° anno | 0,66+0,54 | 1,207+0,79 | 0,00001216* |

primo anno, e di un ulteriore 4% nel secondo anno, per i soggetti del gruppo A; per i soggetti del gruppo B il miglioramento è stato, rispettivamente, del 64,15% e del 2%. Per questo parametro l'età non costituisce fattore discriminante, visto che i dati nei due gruppi non sono statisticamente differenti ($p=0,293$).

Per quanto concerne i dati laboratoristici la PCR ha subito un decremento del 73% nei soggetti più giovani, contro un 55,8% nei soggetti ultrasessantacinquenni, stabilizzandosi sul valore medio di 6,7 mg/dl e 14,4 mg/dl rispettivamente ($p=0,0037$).

Per il parametro HAQ, infine, la riduzione è stata del 46,8% per il primo anno (23,24% per il gruppo B) e del 4,65% per il secondo anno (6% per il gruppo B). In questo caso la differenza tra i soggetti ultrasessantacinquenni e i soggetti più giovani si è mantenuta statisticamente significativa ($p=0,00001216$).

CONCLUSIONI

Nei pazienti con AR ed età superiore ai 65 anni, la malattia si conferma essere più aggressiva e connessa ad un maggior declino funzionale, rispetto ai pazienti più giovani. Per tutti gli indici di malattia (DAS28, DAS44, SDAI, PCR, VES, HAQ) si è osservata una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi ($p<0,05$). Nel tentativo di comprendere questi risultati si può invocare sia il ridotto potenziale omeostatico del soggetto anziano, sia la più lunga durata di malattia (in media 3 anni in più rispetto ai soggetti più giovani, nel nostro studio). Sicuramente l'età condiziona, in modo indipendente, il profilo clinico del paziente, a maggior ragione in una patologia cronica quale l'artrite reumatoide. Tuttavia, soprattutto negli ultimi anni, il fattore temporale, inteso co-

me durata globale di malattia e tempo intercorso tra esordio della patologia e inizio di una terapia efficace, è stato considerato come uno dei più importanti nel condizionare la prognosi del paziente affetto da questa patologia. A prova della maggior aggressività dell'artrite negli anziani sta il riscontro di una elevata prevalenza del fattore reumatoide: la sieropositività al FR è risultata maggiore tra i soggetti più anziani (80,64% contro il 72,47% nei soggetti più giovani), a conferma del suo significato prognostico, pur non esistendo una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi.

Nel corso della terapia, in accordo con altri ricercatori, abbiamo rilevato una buona risposta nei soggetti anziani, non dissimile a quella osservata nei soggetti più giovani (23).

Dopo due anni di follow-up tutti gli indici di malattia hanno subito una riduzione di almeno il 40%. Sul piano clinico il miglioramento, in termini relativi, è stato evidente e pressoché identico nei due gruppi di soggetti; in termini assoluti la differenza esistente all'inizio del trattamento nei parametri precedenti si è notevolmente ridotta, fino a diventare statisticamente non significativa ($p>0,05$).

Anche sul piano laboratoristico (PCR) il miglioramento è stato evidente in entrambi i gruppi in studio. Possiamo, quindi, affermare che i farmaci biologici anti-TNF α , in accordo con altri studi, si sono mostrati efficaci, indipendentemente dall'età, nel determinare una significativa riduzione della flogosi reumatoide (Fig. 1).

A fronte di una importante riduzione della attività di malattia, i soggetti anziani non hanno mostrato, a differenza dei soggetti più giovani, una soddisfacente riduzione del grado di disabilità (Fig. 2), come testimoniato dall'HAQ ($p<0,05$).

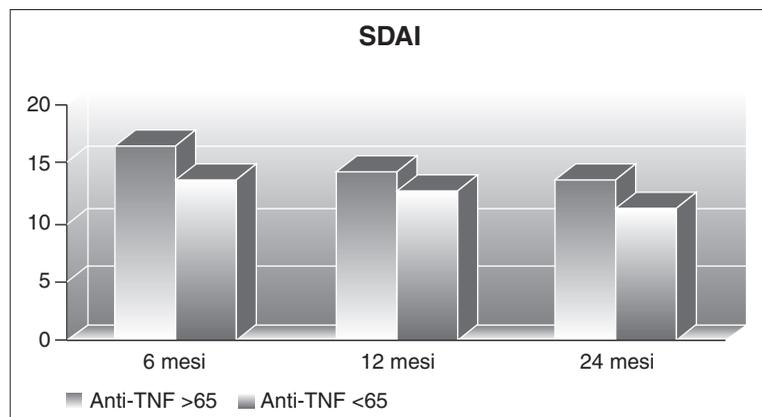


Figura 1 - Variazione dello SDAI durante il trattamento farmacologico nei due gruppi in studio.

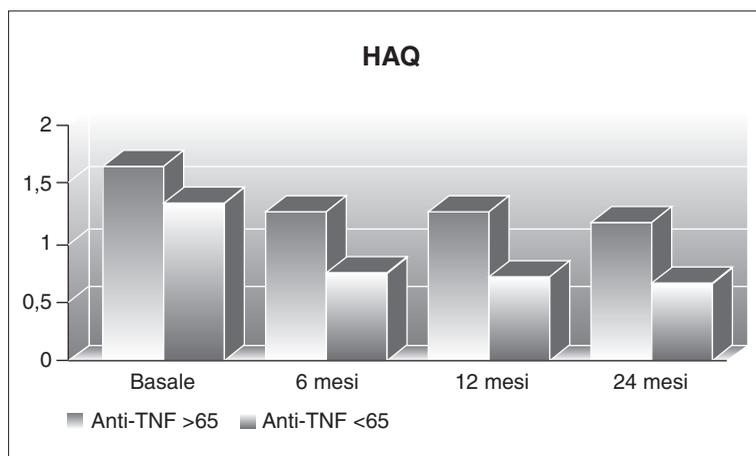


Figura 2 - Variazione dell'indice HAQ durante il trattamento farmacologico nei due gruppi in studio.

Ciò potrebbe essere giustificato dalla maggior durata della malattia, del gruppo dei soggetti anziani, dalla maggiore compromissione anatomica articolare e dalla maggiore difficoltà di recupero funzionale degli anziani. Infatti il parametro HAQ valuta sia l'attività di malattia, sia il danno articolare. Dato che la compromissione delle articolazioni è irreversibile e che essa tende ad aumentare con il tempo, è intuitivo aspettarsi un HAQ peggiore nei pazienti con malattia di lunga data. In particolar modo, è possibile attendersi un aumento di HAQ pari a 0,02 per ogni anno di malattia, a parità di altri fattori (24). Ma, considerando soltanto questa componente, non si riesce a colmare completamente il gap presente tra i due gruppi di pazienti. Una storia clinica passata caratterizzata da maggior tentativi terapeutici con DMARDs, e una fragilità più pronunciata nell'anziano potrebbero spiegare, in parte, tale divario (25). Emerge quindi l'importanza di porre maggior attenzione nei programmi riabilitativi negli anziani, raggiunto un sufficiente controllo della flogosi (26).

In termini di sicurezza, contrariamente a quanto sostenuto nelle informazioni di impiego di questi farmaci negli anziani, il nostro studio sembra dimostrare che la tollerabilità è paragonabile a quella osservata nei soggetti più giovani.

Dopo due anni di follow-up ben il 61% dei soggetti giovani e dei soggetti anziani sono ancora in terapia. Nonostante nel primo gruppo prevalga l'inefficacia, quale causa di sospensione della terapia biologica, e nel secondo gli eventi avversi, l'età non può essere considerata variabile in grado di spiegare queste differenze ($p > 0,05$). Le infezioni, sostenute dalla depressione della risposta del sistema immunitario, cui è anche legata

l'efficacia terapeutica, si sono dimostrate essere l'effetto collaterale più frequente. Si è trattato, nella maggior parte dei casi, di infezioni non gravi, trattabili e risolvibili con antibiotici (vie urinarie, vie respiratorie, tegumenti). Per quanto concerne il rischio neoplastico, abbiamo avuto una maggior prevalenza tra i soggetti più anziani (3,8%), rispetto ai soggetti più giovani (0,52%). Bisogna comunque osservare che nella storia naturale di una neoplasia è proprio nell'età senile che il clone ha avuto più tempo per accumulare tutte le mutazioni necessarie per il proprio sviluppo aberrante.

Probabilmente dati certi saranno disponibili soltanto per follow-up più lunghi. Lo stesso vale per i tre casi di decesso riscontrati durante il follow-up, di cui due tra i pazienti di età inferiore a 65 anni (infarto miocardio acuto e cerebrita post-infettiva) e uno tra i soggetti di età superiore (infarto miocardio acuto).

Certamente, nonostante una sovrapponibile frequenza di eventi avversi lievi tra i due gruppi, la frequenza di reazioni avverse di grado severo è stato maggiore tra i soggetti più anziani. Tuttavia, sottoponendo i pazienti ad un controllo stretto e rigoroso, è possibile gestire adeguatamente anche questo aspetto.

In conclusione possiamo affermare che i farmaci biologici anti-TNF α sono una innegabile risorsa sia per i soggetti più anziani che per i soggetti più giovani.

L'età non può essere un motivo valido di esclusione, ma, come per qualsiasi altro farmaco, la senilità richiede una attenzione particolare (27). Probabilmente in futuro, grazie ad una terapia sempre più precoce, i benefici in entrambi i gruppi potranno essere nettamente migliori.

RIASSUNTO

I soggetti che presentano una forma di artrite reumatoide aggressiva e resistente ai convenzionali farmaci anti-reumatici, possono beneficiare dell'impiego dei nuovi farmaci biologici anti-TNF α , in accordo con il protocollo ANTARES. Nel nostro studio (295 pazienti arruolati) abbiamo voluto valutare efficacia e sicurezza di impiego di tali molecole nei pazienti piú anziani (età ≥ 65 anni), confrontandone i risultati con quelli ottenuti dai pazienti piú giovani ($16 < \text{età} < 65$ anni). I dati analizzati dopo 2 anni di follow-up, pur confermando la maggior aggressività della malattia negli ultrasessantacinquenni, evidenziano una sovrapponibile durata ed efficacia della terapia anti-TNF α nei due gruppi in studio. A fronte di un'importante riduzione della attività di malattia, i soggetti anziani non hanno mostrato, a differenza dei piú giovani, una soddisfacente riduzione del grado di disabilità (HAQ). In termini di tollerabilità, non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra i due gruppi di pazienti, pur essendo gli eventi avversi severi piú frequenti nei pazienti piú anziani. In conclusione, il nostro studio sembra confermare che anche i pazienti anziani possono giovare dai farmaci anti-TNF α , purché, come per qualsiasi altro trattamento, vengano sottoposti ad un follow-up ancora piú rigoroso e puntuale.

Parole chiave - Artrite reumatoide, anti-TNF α , paziente anziano.

Key words - *Rheumatoid arthritis, anti-TNF α , elderly patient.*

BIBLIOGRAFIA

1. Scott DL, Symmons DPM, Coulton BL, Popert AJ. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: result after 20 years. *Lancet* 1987; 1: 1108-11.
2. American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines. Guidelines for the management of rheumatoid arthritis. 2002 Update. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 328-46.
3. Boumpas DT, Wilder RI. Corticosteroids. In: *Arthritis and allied conditions: a textbook of rheumatology*. Koopmann WJ, editor. 14th ed. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001; p. 829.
4. Suarez-Almazor ME, Belseck E, Shea B, Wells G, Tugwell P. Methotrexate for treating rheumatoid arthritis (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*. Oxford: Update Software, 2001; 4.
5. Östör AJ. Beyond methotrexate: biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Clin Med* 2005; 5: 222-6.
6. Probert L, Plows D, Kontogeorgos G, Kollias G. The type I interleukin-1 receptor acts in series with tumor necrosis factor (TNF) to induce arthritis in TNF-transgenic mice. *Eur J Immunol* 1995; 25: 1794.
7. Gravallese EM, Manning C, Tsay A, Naito A, Pan C, et al. Synovial tissue in rheumatoid arthritis is a source of osteoclast differentiation factor. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 250-8.
8. Hyrich KL, Symmons PM, Watson KD, Silman AJ. Comparison of the response to infliximab or etanercept monotherapy with the response to cotherapy with methotrexate or another disease-modifying antirheumatic drug in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1786-94.
9. Fautrel B, Constantin A, Morel J, et al. Recommendations of the French Society for Rheumatology. TNF α antagonist therapy in rheumatoid arthritis. *Joint Bone Spine* 2006; 73: 433-41.
10. Deighton CM, George E, Kiely PD, Ledingham J, Luqmani RA, Scott DG. Updating the British Society for Rheumatology guidelines for anti-tumour necrosis factor therapy in adult rheumatoid arthritis (again). *Rheumatology* 2006; 45: 649-52.
11. van Schaardenburg D, Breedveld FC. Elderly-onset rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 1994; 23: 367-78.
12. Ministero degli affari esteri 2006. Dati ISTAT.
13. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, et al. The American Rheumatism association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
14. Guidance on the use of etanercept and infliximab for the treatment of rheumatoid arthritis. National Institute for Clinical Excellence technology Appraisal Guidance No. 36, 2002.
15. Moreland LW, Schiff MH, Baumgartner SW, Tindall EA, et al. Etanercept therapy in rheumatoid arthritis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1999; 130: 478-86.
16. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 35-45.
17. Flendrie M, Creemers MCW, Van Riel PLCM. Titration of infliximab treatment in rheumatoid arthritis patients based on response patterns. *Rheumatology* 2006; 1-4.
18. Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, Nanda S, et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis & Rheumatism* 2006; 55: 333-7.
19. Pincus T, Sokka T. Partial control of core data set measures and Disease Activity Score (DAS) measures of inflammation does not prevent long-term joint damage: evidence from longitudinal observation over 5-20 years. *Clin Exp Rheumatol* 2002; 20: 5 (suppl. 27).
20. Cruyssen BV, Van Looy S, Wyns B, Westhovens R, Durez P, Van den Bosch F, et al. DAS28 best reflects the physician's clinical judgement of response to in-

- fliximab therapy in rheumatoid arthritis patients: validation of DAS28 score in patients under infliximab treatment. *Arthritis Res Ther* 2005; 7: 1063-71.
21. Allanore Y, Sellam J, Batteux F, Job Deslandre C, et al. Induction of autoantibodies in refractory rheumatoid arthritis treated by infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 756-8.
 22. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. Review. *Lancet Infect Dis* 2003; 2: 148-55.
 23. Fleishmann R M, Baumgartner S W, et al. Response to etanercept in elderly patients with rheumatoid arthritis: a retrospective analysis of clinical trial results. *J Rheumatol* 2003; 30: 691-6.
 24. Aletaha D, Ward M M. Duration of rheumatoid arthritis influences the degree of functional improvement in clinical trials. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 227-33.
 25. Smolen JS, Aletaha D. Patients with rheumatoid arthritis in clinical care. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 221-5.
 26. Gorla R, Cavagnola L. Approccio multidisciplinare nel trattamento dell'AR. Da La riabilitazione nelle malattie reumatiche. Percorsi clinici, progetto e programma riabilitativo. Fidenza 2004.
 27. Genevay S, Finckh A, Ciurea A, Chamot AM, et al. Tolerance and effectiveness of anti-tumor necrosis factor α therapies in elderly patients with rheumatoid arthritis: a population-based cohort study. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 679-85.