

editorial

“Treat to Persist”, una profundización del “Treat to Target”

Gustavo Citera¹, Eduardo Mysler², Enrique R. Soriano³

¹Jefe de la Sección Reumatología, Instituto de Rehabilitación Psicosfísica (Buenos Aires), ²Director Médico de Organización Médica de Investigación (Buenos Aires), ³Jefe de la Sección Reumatología, Servicio Clínica Médica, Hospital Italiano de Buenos Aires (Buenos Aires)

Treat to Target

El tratamiento de la artritis reumatoidea (AR), ha evolucionado considerablemente en los últimos años, resultando en una mejoría notable en la capacidad funcional, calidad y expectativa de vida de los pacientes¹. Esta mejoría no solo se debe al desarrollo de más y mejores medicaciones, sino principalmente a la internalización por parte de la mayoría de los reumatólogos del concepto de treat to target (T2T) o tratamiento dirigido al objetivo². El T2T establece 4 principios básicos, que incluyen: A) El tratamiento de la artritis reumatoidea debe estar basado en una decisión conjunta del reumatólogo y el paciente, B) El objetivo primario del tratamiento de la AR es favorecer una buena calidad de vida a largo plazo, a través del control de los síntomas, prevención del daño estructural, normalización de la capacidad funcional y participación social del paciente, C) La supresión de la inflamación es la principal manera de lograr estos objetivos, D) El tratamiento hacia un objetivo, evaluando la actividad de la enfermedad y ajustando el tratamiento en consecuencia, mejora la evolución de los pacientes con AR.

El T2T asienta sobre 3 pilares básicos, un tratamiento temprano, un tratamiento intensivo y un tratamiento dirigido a un objetivo primario que es la remisión de la enfermedad y un objetivo alternativo que es lograr al menos una baja actividad de la enfermedad 3-6. ¿Qué evidencia tenemos de estos 3 aspectos?

En una revisión sistemática de la literatura, realizada por Stoffer et al en 2015⁷, ellos comparan si la estrategia de T2T es superior al cuidado de rutina en pacientes con AR. Luego de un análisis exhaustivo identifican 9 estudios con calidad suficiente para responder la pregunta y concluyen que la evidencia muestra que buscar un blanco de baja actividad de la enfermedad o la remisión, confiere mejores resultados que el cuidado de rutina.

El estudio BeST8 evaluó 503 pacientes con artritis temprana, vírgenes de metotrexato (MTX), y activos de su enfermedad y los randomizó en 4 grupos, el grupo A con monoterapia secuencial con MTX, el grupo B con monoterapia

escalonada (step up), el grupo 3 con tratamiento combinado de MTX+sulfazalazina (SFZ)+prednisona (COBRA) y el grupo D de tratamiento combinado de MTX + infliximab. Los pacientes eran evaluados de manera intensiva y objetiva buscando como blanco primario la remisión por DAS (menor o igual a 2.4). Si el paciente no alcanzaba ese objetivo se intensificaba el tratamiento y de esta manera los pacientes podían pasar finalmente a un tratamiento combinado con MTX y/o leflunomida asociado a infliximab. Si bien el estudio demostró que al año los tratamientos combinados fueron superiores que la monoterapia para mejorar la actividad de la enfermedad, capacidad funcional y detención de la progresión radiográfica, después de 2 años y en adelante, no se observaron diferencias significativas en estas mejorías en general y en la calidad de vida.

Reportes de algunas cohortes de artritis temprana han demostrado que seguir una estrategia T2T permite alcanzar la remisión de la enfermedad evaluada por DAS 28 en el 61.7% de los pacientes al cabo de 3 años y esto resulta en una mejoría de la capacidad funcional medida por HAQ y de la calidad de vida y en una estabilización de la progresión del daño radiográfico⁹.

El registro NODMARD evaluó los porcentajes de remisión por diferentes índices de actividad comparando diferentes años de tratamiento y con diferentes alternativas terapéuticas¹⁰. Observaron que el porcentaje de pacientes que alcanzaban remisión estricta por los criterios ACR/EULAR había aumentado de 3% a 14% en aquellos tratados con MTX monoterapia entre los años 2000-2002 y 2009-2010 y de 4% a 22% en aquellos que recibían MTX+anti-TNF en el mismo período. Los autores aducen que estos resultados son consecuencia de mejores tratamientos disponibles y de la implementación de la estrategia de T2T. Si bien los porcentajes son diferentes, ambos demuestran un aumento en la remisión independientemente del tratamiento recibido, demostrando de esta manera que la estrategia puede ser más importante que los tratamientos individuales.

Recientemente un estudio que utilizó datos del registro

CORRONA, evaluó la actividad de la enfermedad en AR y el riesgo cardiovascular (RCV)¹¹. Los autores analizaron la actividad de la enfermedad por CDAI en el tiempo y evaluaron el RCV definido como la presencia de infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular y muerte cardiovascular en general. Analizaron 24989 pacientes con un seguimiento promedio de 2.7 años. Luego de ajustar por diferentes confundidores como edad, sexo, diabetes, hipertensión, dislipemia, índice de masa corporal (IMC), antecedentes familiares de IAM, uso de aspirina (AAS) y antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) observaron 422 eventos cardiovasculares (hazard ratio (HR) 9.08/1000 pts-año (IC95% 7.90-10.26), demostrando el riesgo CV de nuestros pacientes con AR. Sin embargo, lo más interesante del estudio fue que observaron, que una reducción de 10 puntos en el área bajo la curva del CDAI, se asoció con una reducción del 26% del riesgo cardiovascular. Este y otros estudios demuestran claramente que el tratamiento intensivo buscando un blanco de remisión o la menor actividad clínica posible reduce la morbi-mortalidad en pacientes con AR.

El concepto de Persistencia

A pesar de todos los beneficios que la mayoría de las medicaciones que utilizamos en nuestros pacientes con AR tienen, estos pueden perder eficacia en el tiempo o bien deben ser suspendidas por razones de seguridad¹. El concepto de T2T incluye no solamente alcanzar el blanco terapéutico antes mencionado, sino también que ese blanco se mantenga en el tiempo. Muchos de los estudios que han evaluado el T2T se han concentrado más en la primera etapa del T2T, es decir en alcanzar el blanco terapéutico y se le ha prestado menos interés al sostenimiento del mismo en el tiempo. La AR es una enfermedad crónica, y la mayor parte de los pacientes deben permanecer medicados de por vida. De nada sirve una medicación efectiva, pero por corto plazo para un paciente que deberá recibirla por el resto de su vida.

Los reumatólogos no somos ajenos al concepto de persistencia, ya desde la década de los 90s, Pincus T demostró¹² que todas las drogas modificadoras de la enfermedad sintéticas clásicas (DMARsc) tenían la misma sobrevida cuando eran evaluadas en el corto plazo, sin embargo, a largo plazo, luego de 5 años, la mayoría de ellas eran abandonadas por los pacientes ya sea por ineficacia o por eventos adversos, y la medicación con mayor persistencia era MTX. Por esta razón MTX se transformó en el estándar de oro del tratamiento de los pacientes con AR y el comparador obligado de cualquier medicación en investigación para el tratamiento de esta enfermedad. Más recientemente Gomez-Reino y sus colaboradores del BIOBADASER¹³ mostraron que la durabilidad de los inhibidores del TNF disminuyó con los años, siendo más recientemente un 21% el abandono del tratamiento durante el primer año de uso. Mientras que antes esto se debía fundamentalmente a eventos adversos hoy la mayoría es por falta de eficacia². Esto nos muestra que los reumatólogos se han adherido al concepto de T2T con la consecuencia de

la rotación más rápida de los medicamentos.

Muchos pacientes con enfermedades reumáticas tienen baja persistencia en el tratamiento y esto redundará en mayor discapacidad, mayor progresión del daño radiográfico, mayor uso de tratamientos adicionales, mayores cirugías prevenibles y aumento de los costos en general¹⁴.

Dalen y col.¹⁵ evaluaron los costos relacionados con la utilización de recursos de atención médica a lo largo del tiempo en relación con la persistencia del tratamiento con agentes anti TNF subcutáneos. Compararon los pacientes con mayor persistencia vs aquellos no persistentes, y observaron que los costos de hospitalización, los costos de medicaciones no biológicas, los relacionados con atención ambulatoria y los costos en general fueron mayores en pacientes no persistentes comparado con los persistentes. Esto demuestra que la persistencia en el tratamiento no es solamente algo que impacte en el paciente individual sino también en el sistema de salud en general.

El concepto de Treat to Persist (T2P)

La persistencia del tratamiento depende de varios factores, incluyendo la eficacia, la seguridad, la adherencia y la experiencia del paciente con la medicación y es un subrogante del éxito del tratamiento¹⁷⁻¹⁹.

Si bien los reumatólogos, como fue dicho antes, pensamos en la importancia de la persistencia en el tratamiento, no necesariamente sistematizamos los mecanismos, drogas y acciones que favorecen la persistencia en los mismos, como lo hacemos con el T2T.

¿Como se implementaría en la practica el concepto de T2P?

Al momento de elegir un nuevo tratamiento para un paciente con AR el reumatólogo debería considerar la persistencia en el tratamiento que tienen las diferentes drogas posibles para ese paciente, como un elemento más a tener en cuenta dentro del concepto de medicina personalizada (la mejor droga para ese paciente). Debemos, además, trabajar en la adherencia, como uno de los mecanismos principales de falta de eficacia y por lo tanto de baja persistencia. Varias acciones se han descrito para mejorar la adherencia, como los programas de pacientes, recordatorios, y otras formas de educación e inclusión del paciente en el control de su enfermedad¹⁶.

Al momento de considerar, según el concepto de T2T, el cambio de medicamento, debiéramos evaluar todas las otras posibles razones de la falta de efectividad, más allá de la pérdida de eficacia del medicamento, tales como la mala administración, poca adherencia, medicaciones concomitantes, creencias del paciente.

Por último, antes de considerar el cambio de tratamiento frente a una reactivación de la enfermedad, se deberían considerar alternativas tales como el agregado temporario

de otras medicaciones (AINEs, inyecciones intraarticulares, dosis bajas de corticoides, analgésicos, o un DMARDs si no lo estuviera tomando), con la idea de aumentar la persistencia con el medicamento actual, sin perjudicar al paciente.

Se requiere también más investigación para conocer mejor las razones de la baja persistencia de nuestros tratamientos, sus motivos, y las medidas para mejorarla, por lo que creemos que el concepto de T2P ayudara a acelerar esa investigación.

Por todo lo antedicho esperamos que de la misma mane-

ra que los reumatólogos hemos internalizado el concepto de T2T, debemos también fortalecer el concepto de T2P y el sostenimiento en el tiempo del blanco terapéutico alcanzado.

En los próximos meses un grupo de expertos en AR estaremos intentando sistematizar las acciones para la buena implementación del T2P.

Es por esta razón que consideramos que *treat to persist* (T2P) es una profundización del concepto de T2T, y que ambas estrategias deben jugar un rol primordial en el abordaje terapéutico de los pacientes con AR.

BIBLIOGRAFÍA

- Smolen JS, Landewé RBM, Bijlsma JWJ, et al. EULAR recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthetic and biological disease-modifying antirheumatic drugs: 2019 update. *Ann Rheum Dis* 2020;79:684-98.
- Smolen JS, Breedveld FC, Burmester GR, et al. Treating rheumatoid arthritis to target: 2014 update of the recommendations of an international Task force. *Ann Rheum Dis* 2016;75:3-15.
- Robinson PC, Taylor WJ. Time to treatment in rheumatoid arthritis: factors associated with time to treatment initiation and urgent triage assessment of general practitioner referrals. *J Clin Rheumatol* 2010;16:267-73.
- Kyburz D, Gabay C, Michel BA, et al. The long-term impact of early treatment of rheumatoid arthritis on radiographic progression: a population-based cohort study. *Rheumatology* 2011;50:1106-10.
- Schipper LG, Vermeer M, Kuper HH, et al. A tight control treatment strategy aiming for remission in early rheumatoid arthritis is more effective than usual care treatment in daily clinical practice: a study of two cohorts in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring registry. *Ann Rheum Dis* 2012;71:845-50.
- van Eijk IC, Nielen MM, van der Horst-Bruinsma I, et al. Aggressive therapy in patients with early arthritis results in similar outcome compared with conventional care: the STREAM randomized trial. *Rheumatology* 2012;51:686-94.
- Stoffer MA, Schoels MM, Smolen JS, et al. Evidence for treating rheumatoid arthritis to target: results of a systematic literature search update. *Ann Rheum Dis* doi:10.1136/annrheumdis-2015-207526.
- Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Kerstens PJ, et al. DAS-driven therapy versus routine care in patients with recent-onset active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010;69:65-9.
- Vermeer VM, Kuper HH, Bernelot Moens HJ, Drossaers-Bakker KW, et al. Sustained Beneficial Effects of a Protocolized Treat-to-Target Strategy in Very Early Rheumatoid Arthritis: Three-Year Results of the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring Remission Induction Cohort. *Arthritis Care Res* 2013;65:1219-26.
- Aga AB, Lie E, Uhlig T, et al. Time trends in disease activity, response and remission rates in rheumatoid arthritis during the past decade: results from the NOR-DMARD study 2000-2010. *Ann Rheum Dis* 2015;74:381-388.
- Solomon, DH, Reed G, Kremer JM, et al: Disease Activity in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Cardiovascular Events. *Arthritis Rheumatol* DOI 10.1002/art.39098
- Pincus T, Callahan LF, Sale WG, Brooks AL, Payne LE, Vaughn WK: Severe functional declines, work disability, and increased mortality in studied over nine years seventy-five rheumatoid arthritis patients. *Arthritis Rheumatol* 1984;27:864-72
- Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Lozano C, Campos-Fernández C et al *Ann Rheum Dis* 2012;71:382-385.
- Blum MA, Koo D, Doshi JA (2011) Measurement and rates of persistence with and adherence to biologics for rheumatoid arthritis: a systematic review. *Clin Ther* 33(7):901-913
- Dalén J, Axel Svedbom A, Black CM, et al: Treatment persistence among patients with immune-mediated rheumatic disease newly treated with subcutaneous TNF-alpha inhibitors and costs associated with non-persistence. *Rheumatol Int* DOI 10.1007/s00296-016-3423-5
- van den Bemt BJ, van Lankveld WG. How can we improve adherence to therapy by patients with rheumatoid arthritis? *Nat Clin Pract Rheumatol*. 2007;3(12):681.
- Kavanaugh A, Lee SJ, Curtis JR, Greenberg JD, Kremer JM, Soto L, et al. Discontinuation of tumour necrosis factor inhibitors in patients with rheumatoid arthritis in low-disease activity: persistent benefits: data from the Corrona registry. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1150-5.
- Flouri I, Markatseli TE, Voulgari PV, et al. Comparative effectiveness and survival of infliximab, adalimumab, and etanercept for rheumatoid arthritis patients in the Hellenic Registry of Biologics: Low rates of remission and 5-year drug survival. *Semin Arthritis Rheum*. 2014;43(4):447-457.
- Ebina K, Hashimoto M, Yamamoto W, et al. Drug tolerability and reasons for discontinuation of seven biologics in elderly patients with rheumatoid arthritis -The ANSWER cohort study. *PLoS One*. 2019;14(5):e0216624.