

Τα τελευταία δεδομένα στη θεραπεία της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδος

Ευθαλία Ρούσου

Διευθύντρια
Τμήμα Ρευματολογίας
και Αποκατάστασης
Νοσοκομείου
«Βασιλεύς Γεώργιος»
Barking Havering
and Redbridge trust

Περίληψη

Η ανοσολογική φύση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας συνδέθηκε από μακρού με τη δράση των Β και Τ- λεμφοκυττάρων. Η θεραπεία της μέχρι και πριν από δύο δεκαετίες περιοριζόταν στη χορήγηση αντιφλεγμονωδών – αντιρρευματικών φαρμάκων και αλάτων χρυσού. Τελευταία μελετήθηκε ο ρόλος του παράγοντα νέκρωσης των όγκων α - (TNF-α) κατά το πρόδρομο στάδιο της παθογένειας της νόσου. Έτσι προέκυψε η θεραπευτική χορήγηση τριών αντιTNF-α παραγόντων: της ινφλιξιμάδης (infliximab), της ετανερσέπτης (Etanercept) και της α- δαλιμουμάδης (adalimumab) αλλά και του παράγοντα του αναστολέα του υποδοχέα της ιντερλευκίνης (Anakira). Η μακρά διαδρομή της νόσου και η σχετικώς καλοήθης πορεία της παρά το ότι περιορίζει το προσδόκιμο επιβίωσης δεν συνδέεται με εμφάνιση των βαριών επιπλοκών της όπως της αγγειίτιδας και της σκληρομαλάκυνσης του οφθαλμού. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η αποτροπή των μακροχρόνιων επιπλοκών είναι ο στόχος θεραπευτικής τακτικής είτε με ανοδικής γέφυρας αρχής γενομένης από τα αντιφλεγμονώδη και μεταβαίνοντας σταδιακά στα λεγόμενα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα είτε με την τακτική της καθοδικής γέφυρας, όπου η έναρξη των τροποποιητικών παραγόντων γίνεται ταυτοχρόνως με τη διάγνωση. Υπάρχει και η συνδυασμένη θεραπεία. Οι δύο κύριες στρατηγικές που χρησιμοποιούνται είναι η χρήση μονοκλωνικού αντισώματος με τη μορφή χιμαιρικού μορίου (infliximab), ή πλήρως εξανθρωποποιημένου μορίου (adalimumab) καθώς και με τη μορφή διαλυτού TNF υποδοχέα (Etanercept) σε παρεντερική πάντα χορήγηση. Χρησιμο-

ποιούνται και άλλοι βιολογικοί παράγοντες (αναστολέας ιντερλευκίνης, αντι- CTL-4, αντι CD -20, Rituximab) μόνοι τους ή σε συνδυασμό. Οι βιολογικοί παράγοντες είναι ισχυρά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα και η χορήγησή τους ακολουθεί αυστηρά κριτήρια. Παρά το υψηλό κόστος και τις άγνωστες επί του παρόντος μακροπρόθεσμες επιπλοκές είναι βέβαιο ότι η μελέτη της συμπεριφοράς τους θα οδηγήσει σε ανακάλυψη νέων αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και παραπέρα εκλογίκευση της θεραπείας της νόσου και των συγγενών προς αυτήν καταστάσεων.

Όροι ευρετηρίου: Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Παράγοντας νέκρωσης όγκου α

Βιολογικοί παράγοντες

Συνδυασμένη θεραπεία.

Εισαγωγή

Η θεραπεία των νόσων οφείλει να είναι συνάρτηση της παθοφυσιολογίας τους. Η αιτιοπαθογένεια της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδος (ΡΑ) άρχισε να γίνεται αντιληπτή από τη δεκαετία του 1970 οπότε και το T- λεμφοκύτταρο θεωρήθηκε ότι είναι κατεξοχήν αίτιο για τη δημιουργία της νόσου. Ωστόσο, στη ρευματοειδή αρθρίτιδα ένα σημαντικό ποσοστό αρρώστων έχουν στο αίμα τους θετικό ρευματοειδή παράγοντα, ο οποίος είναι προϊόν B-κυττάρων για αυτό και η αρχική θεώρηση ήταν ότι η αιτία της νόσου οφείλεται στα B-λεμφοκύτταρα. Τελικά με τη μελέτη ανοσολογικών απαντήσεων από ορούς και αρθρικό υγρό ασθενών τόσο in vitro όσο και in vivo βρέθηκε ότι το T-λεμφοκύτταρο δίνει λανθασμένες εντολές στο B και σαν συνέπεια παράγεται ο θετικός ρευματοειδής παράγων που κυκλοφορεί και ανιχνεύεται στον ορό.

Η ιστορική αναδρομή δείχνει ότι, μετά την εποχή της ασπιρίνης, ήταν γύρω στο 1960 που άρχισε να χρησιμοποιείται χρυσός με τη μορ-

φή αλάτων, περισσότερο κατόπιν τυχαίων παρατηρήσεων παρά ως αποτέλεσμα μελετών. Τα άλατα χρυσού ακόμα και τώρα χρησιμοποιούνται σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα αλλά μόνο σε ένα ποσοστό 2%-10% των ασθενών υπάρχει ως αποτέλεσμα ύφεση στη νόσο.

Περαιτέρω μελέτες σε κυτταρικό επίπεδο έδειξαν ότι στην άτυπη ανοσολογικά απάντηση, η οποία παρατηρείται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο παράγοντας νέκρωσης των όγκων – α [Tumor Necrosis Factor – α (TNF-α)] συμμετέχει σε ένα πρόδρομο στάδιο και μετά από μελέτες βρέθηκε ότι «μπλοκάρισμα» αυτού του παράγοντα στον ορό ασθενών πιθανόν να είχε ως αποτέλεσμα τη θεραπεία και αντιμετώπιση της ρευματοειδούς.

Στη δεκαετία του 1990 έγιναν οι πρώτες μελέτες και τα αποτελέσματα ήταν θεαματικά. Έτσι προέκυψαν οι 3 αντι TNF-α παράγοντες που κυκλοφορούν σήμερα στην αγορά, infliximab - ινφλιξιμάδη (Remicade), Etanercept - ετανερσέπτη, (Enbrel), adalimumab – αδαλιμουμάδη (Humira) όπως και ο παράγοντας του αναστολέα του υποδοχέα της ιντερλευκίνης 1, δηλαδή το Anakinra (Kineret).

Ως το 1980 η αντίληψη για την Ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) ήταν «στην πλειονότητα των περιπτώσεων είναι νόσος με καλή πρόγνωση» (Kelley et al. 1985) η οποία «στους περισσότερους ασθενείς μπορεί να ελεγχθεί με ήπια συντηρητικά μέσα» (Lightfoot Jr 1985).

Έκτοτε αποδείχθηκε ότι οι ασθενείς με ρευματοειδή παρουσιάζουν ακτινολογική εξέλιξη των βλαβών στις αρθρώσεις, (Salaffi & Ferraccioli, 1989), έχουν ελάττωση της λειτουργικής ικανότητας στην επιτέλεση καθημερινών δραστηριοτήτων (Wolfe et al 1989), έχουν ανικανότητα προς εργασία (Makisara & Makisara 1982) και πρόωρο θάνατο (Pincus & Callahan 1986) (Mutru et al. 1985).

Οι μακροχρόνιες επιπτώσεις της ρευματοειδούς αν και από άποψη σοβαρότητας είναι ανάλογες της υπέρτασης και του σακχαρώδους διαβήτη δεν χαρακτηρίζονται από οξεία επεισόδια, όπως αυτά της υπερτασικής κρίσης,

του αγγειακού εγκεφαλικού ή της διαβητικής κετοοξέωσης, στα οποία χρειάζεται άμεση αντιμετώπιση οπότε και διαλύθουν της προσοχής και υποεκτιμούνται. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορούν σαν επείγουσες καταστάσεις να χαρακτηριστούν η αγγειίτιδα της ρευματοειδούς ή η διάτρητη σκληρομαλάκυνση του οφθαλμού (*scleromalacia perforans*) αλλά και αυτές οι καταστάσεις είναι σπάνιες. Παρ' όλα αυτά, οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν 8-15 χρόνια λιγότερα στο προσδόκιμο χρόνου επιβίωσης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Οι αιτίες θανάτου όμως είναι αυτές όπως επί του γενικού πληθυσμού.

Όσον αφορά στη θεραπευτική αντιμετώπιση και έχοντας υπόψιν ότι η Ρ.Α. είναι χρόνια ανίατη νόσος που όμως με θεραπευτική αντιμετώπιση μπορεί να είναι ασυμπτωματική, εφαρμόζονται 2 τρόποι προσέγγισης.

Υπάρχει α) η κλασσική θεωρία της πυραμίδας όπου τα φάρμακα προστίθενται σταδιακά με αυξητική πορεία αρχής γενομένης με τα αντιφλεγμονώδη και προχωράμε σταδιακά στα λεγόμενα τροποποιητικά της νόσου και β) πιο πρόσφατα εισήχθη η θεραπεία της καθοδικής γέφυρας όπου η έναρξη των τροποποιητικών γίνεται συγχρόνως με τη διάγνωση, διότι μελέτες με MRI έδειξαν ότι οι καταστροφές της νόσου επισυμβαίνουν τα πρώτα 3-5 χρόνια από την έναρξη (Wilske &, Healy LA 1989).

Στην έννοια της συνδυασμένης θεραπείας (Verhoeven et al. 1998) οδηγήθηκε ο ρευματολογικός κόσμος μετά την αποδοχή ότι η θεραπεία της ΡΑ πρέπει να αρχίσει νωρίς για να προληφθούν οι βλάβες από τις αρθρώσεις διότι από τη στιγμή που θα καταστραφούν οι αρθρώσεις οι βλάβες είναι μη αναστρέψιμες (Emery et al. 1995). Έχουμε υπόψη ότι μερικές φορές ένα φάρμακο μόνο του χρησιμοποιούμενο στο μέγιστο της δόσης του δεν είναι αρκετό και ο συνδυασμός 2 ή περισσότερων δημιουργεί συνέργεια στην ωφέλιμη δράση ήτοι καταστολή της νόσου κρατώντας τις πιθανές ανεπιθύμητες στο ελάχιστο δυνατό.

Η θεραπεία της ρευματοειδούς σήμερα είναι

α) οι κλασσικές θεραπείες με τα τροποποιητικά της νόσου (*Disease modifying antirheumatic drugs -DMARDs* (μεθοτρεξάτη, κυκλοσπορίνη Α, λεφλουναμίδα, σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, άζαθεοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδα), β) οι αντι TNF-α παράγοντες (αποκαλούμενες και καινούργιες θεραπείες ή βιολογικοί παράγοντες) αλλά και γ) ο συνδυασμός των κλασσικών τροποποιητικών της νόσου με τις καινούργιες θεραπείες δηλαδή τους βιολογικούς παράγοντες.

Η τελευταία λέξη στη θεραπεία της ΡΑ σήμερα είναι η χρήση των βιολογικών παραγόντων και κυρίως η καταστολή του παράγοντα νέκρωσης των όγκων.

Οι 2 κύριες στρατηγικές που χρησιμοποιούνται για να εξουδετερωθεί ο TNF-α είναι η χρήση μονοκλωνικού αντισώματος είτε με τη μορφή χημειοειστικού μορίου (*infliximab*), είτε πλήρως εξανθρωποποιημένου (*adalimumab*) ή με τη μορφή διαλυτού TNF υποδοχέα (*Etanercept*).

Όλα τα αντι TNF-α φάρμακα χορηγούνται παρεντερικά, είτε ενδοφλεβίως (*infliximab*) είτε υποδορίως (*etanercept*, *adalimumab*)

Infliximab (ινφλιξιμάδη) εμπορική ονομασία: Remicade. Άρχισε να χρησιμοποιείται στη ρευματοειδή από το 1993, μετά από δημοσιεύσεις (Maini et al 1993) από το ινστιτούτο Kennedy στο Λονδίνο. RN. Πρόσφατα πήρε έγκριση για την Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (Braun & Sieper 2002) και τη Ψωριασική Αρθρίτιδα. (Antoni et al 2002) Χρησιμοποιείται με σύγχρονη χορήγηση μεθοτρεξάτης με σκοπό την πρόληψη σχηματισμού αντισωμάτων.

Είναι ένα εξανθρωποποιημένο ποντικίσιο μονοκλωνικό αντίσωμα (Maini et al. 1998) Σύντομα μετά την αρχή της χρησιμοποίησης του φαρμάκου έγινε αποδεκτό ότι η συγχρόνηση με μεθοτρεξάτη είχε καλύτερα κλινικά και ακτινολογικά αποτελέσματα μέσω της μελέτης ATTRACT (Anti Tumor Necrosis Factor Trial in RA with Concomitant Therapy) (Lipsky et al. 2000)

Αυτή η μελέτη επίσης έδειξε ότι ο συνδυα-

σμός δεν είχε περισσότερες παρενέργειες από ό,τι η κάθε ομάδα μόνη της. Πιο πρόσφατα εκτός από Μεθοτρεξάτη χορηγείται σε συνδυασμό με τους βιολογικούς παράγοντες η σουλφασαλαζίνη, η λεφλουνομίδα, η αζαθειοπρίνη και η κυκλοσπορίνη –Α.

Το φάρμακο χορηγείται ανά δίμηνο ενδοφλεβίως μετά τις δόσεις εφόδου σε χρόνους 0, 2,6 εβδομάδες από την έναρξη. Η δόση είναι 3-5 mg/Kg.

Etanercept (ετανερσέπτη) εμπορικό όνομα: Enbrel.

Είναι διαλυτός υποδοχέας του TNF-α. Αποτελεί ένα κατασκευάσμα που έχει 2 εξανθρωποποιημένους p75 υποδοχείς TNF-α οι οποίοι ενώνονται με το τμήμα Fc ενός εξανθρωποποιημένου IgG μονοκλωνικού αντισώματος. (Moreland et al 1997).

Έχει χορηγηθεί και σε συνδυασμό με άλλα τροποποιητικά αλλά η μονοθεραπεία δεν έχει αντενδείξεις ούτε απαγορεύσεις ή περιορισμούς όπως η χορήγηση της ινφλιξιμάδης (Weinblatt et al. 1990). Το φάρμακο έχει δοκιμασθεί με καλά αποτελέσματα επίσης στην Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα (Brandt et al 2005) και τη ψωριασική (Mease et al 2004). Δεν βρέθηκε να βοηθάει στην νόσο του Crohn ή στη νόσο των Αδαμαντιάδων – Behçet όσο η θεραπεία με infliximab αλλά είναι το πρώτο και το μόνο ως αυτή τη στιγμή που βρέθηκε να έχει αποτέλεσμα στη θεραπεία της νεανικής αρθρίτιδας.

Χορηγείται 2 φορές την εβδομάδα σε δόση 25 mg υποδορίως.

Adalimumab (αδαλιμουμάδη)

Είναι πλήρως εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα που ακολουθεί στη σειρά τα άλλα δύο από άποψη έρευνας και διοχέτευσης στη αγορά. Οι ενδείξεις αυτή τη στιγμή είναι μόνο για ρευματοειδή αλλά βρέθηκε να είναι το ίδιο αποτελεσματικό για τις άλλες παθήσεις όσο και τα άλλα οπότε αναμένεται η έγκρισή του και για άλλες παθήσεις.

Άλλοι βιολογικοί παράγοντες.

Ο Αναστολέας του υποδοχέα της IL-1 (Anakinra -Kineret), (Bresnihan et al 1998) σε υποδόρια έγχυση ημερησίως. Το φάρμακο υπάρχει στο εμπόριο και μάλλον χορηγείται επί αποτυχίας των αντι TNF-α περισσότερο επειδή είναι πιο καινούργιο και δεν υπάρχουν τόσες πολλές μελέτες όπως με τα αντι TNF-α.

Μελέτες σε τελευταία στάδια υπάρχουν για τη χρήση αντι- CTL-4, anti CD -20, (Rituximab) και για άλλα.

Οι βιολογικοί παράγοντες είναι ισχυρά ανοσοκατασταλτικά και η χορήγησή τους δίνεται μετά από εκτίμηση δυνητικών κινδύνων σε σχέση με την αναμενόμενη βελτίωση της υποκείμενης νόσου.

Χρησιμοποιούνται τα τελευταία 5 χρόνια και κατά το διάστημα αυτό της χρησιμοποίησής τους μάθαμε πολλά τόσο για αναμενόμενες παρενέργειες, όσο και για μη αναμενόμενες. Οι αναμενόμενες ήταν η αναζωπύρωση των λοιμώξεων, παραδείγματος χάριν της φυματίωσης, και μη αναμενόμενες ήταν η αντένδειξη της χορήγησης κυρίως του infliximab σε συνύπαρξη καρδιακής ανεπάρκειας στον άρρωστο ή η δημιουργία / πρόκληση απομυελινωτικών νόσων. Εκείνο που παραμένει άγνωστο είναι οι μακροχρόνιες παρενέργειες που πιθανόν να προέλθουν κυρίως από το ανοσοποιητικό σύστημα.

Ελλοχεύει ο κίνδυνος εμφάνισης λεμφωμάτων και μπροστά σε αυτή την δυνητική παρενέργεια γίνονται προσπάθειες ελάττωσης της δόσης ή των διαστημάτων χορήγησης. (Rousso et al 2005). Η εμπορική τους αξία είναι ασύμφορη για τα εθνικά συστήματα υγείας. Αυτό σε συνδυασμό με την ισχυρή ανοσοκατασταλτική τους δράση, συνεπώς υψηλή δραστηριότητα, συνετέλεσαν ώστε να έχουν δρομολογηθεί συστήματα καταχώρησης ασθενών με δεδομένα ενδείξεων, αντενδείξεων, παρενεργειών όπως και οδηγίες χρήσης με συμβουλές που κατευθύνουν για την καλύτερη αξιοποίηση της χορήγησης τους.

Κριτήρια ασθενών υποψηφίων για βιολογικές θεραπείες είναι:

Να έχουν με σαφή κριτήρια νόσο και να πληρούν τα ανάλογα κριτήρια για τη νόσο για την οποία χορηγούνται πχ για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα ή την Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα ή τη νόσο του Crohn κλπ.

Όσον αφορά τη PA πρέπει

1. Να πληρούν τα κριτήρια του αμερικάνικου κολλεγίου ρευματολογίας
2. Να έχουν ενεργό νόσο με DAS28 >5.1
3. Να έχουν αποτύχει σε χρήση τουλάχιστον 2 τροποποιητικών της νόσου ένα εκ των οποίων να είναι η μεθοτρεξάτη.

Αντενδείκνυνται σε

1. εγκυμοσύνη, γαλουχία
2. ενεργό λοίμωξη
3. σπηπτική αρθρίτιδα
4. καρδιακή ανεπάρκεια 3ου ή 4ου βαθμού κατά τα κριτήρια καρδιακής ανεπάρκειας της Νεας Υόρκης (New York association criteria)
5. ιστορικό απομυελινωτικής νόσου

Εξαιρετική προσοχή, αν όχι αντένδειξη απαιτούν ασθενείς επιρρεπείς σε λοιμώξεις όπως με χρόνια έλκη, με υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις (βρογχοεκτασίες), με μόνιμους ουρητηρικούς καθετήρες, με ιστορικό φυματίωσης, ηπατίτιδας B ή C.

Τα κέντρα συλλογής δεδομένων συνεχώς ενημερώνουν και πρόσφατα προέκυψε ότι οι ασθενείς με πνευμονική ίνωση εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα θνησιμότητας. Επίσης, η συγχροήγηση με αζαθειοπρίνη μοιάζει «προβληματική».

Και οι τρεις προαναφερθέντες βιολογικοί παράγοντες έχουν δείξει ότι καταστέλλουν την ενεργότητα της νόσου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Και οι 3 στοχεύουν στο ίδιο μόριο του TNF-α, και αναρωτιέται κανείς αν χρειάζονται και οι 3. Όσο η χρήση τους προχωράει γίνεται όλο και πιο φανερό ότι υπάρχουν σημαντικές διαφορές μεταξύ τους.

Προσπαθώντας να αναλύσουμε τις διαφορές βρίσκουμε και αναλύουμε τις διαφορές στη παθοφυσιολογία ανάμεσα στη ρευματοειδή και τις άλλες φλεγμονώδεις αρθρίτιδες και παράλληλα προχωράμε στη δημιουργία νεω-

τέρων γενιών «αντι φλεγμονωδών» φαρμάκων.

Έχοντας υπόψιν ότι οι 2 κύριες μορφές που χρησιμοποιούνται για να εξουδετερωθεί ο TNF-α είναι ή η χρήση μονοκλωνικού αντισώματος [είτε με τη μορφή χιμαιρικού μορίου (infliximab), είτε πλήρως εξανθρωποποιημένου (adalimumab) ή με τη μορφή διαλυτού TNF-α υποδοχέα (Etanercept)], βρέθηκε ότι οι διαφορές στη δομή των 2 κυριότερων κατηγοριών εξηγούν και διαφορές στην κλινική πράξη αλλά και διαφορές που φάνηκαν σε in vitro μελέτες.

Πειράματα σύζευξης με ραδιοεπισημασμένο TNF-α έδειξαν ότι το infliximab συζευγνύεται τόσο με μονομερείς αδρανείς μορφές όσο και με τριμερείς (ενεργείς) μορφές και δημιουργεί σταθερά συμπλέγματα με το διαλυτό TNF-α ενώ το etanercept κυρίως συζευγνύεται με την ενεργό τριμερή μορφή και δημιουργεί σχετικά ασταθή συμπλέγματα. Επιπλέον μόνο το etanercept ενώνεται και εξουδετερώνει την λεμφοτοξίνη (TNF-β).

Άλλη μία διαφορά είναι ότι μόνο η ινφλιξιμάδη και η αδαλιμουμάδη αλλά όχι η ετανερσέπτη σταθεροποιούν το συμπλήρωμα συνεπώς μπορούν να προκαλέσουν λύση των κυτάρων που φέρουν TNF-α στην επιφάνειά τους.

Το προφίλ των παρενεργειών μεταξύ των 3 διαφέρει στο ότι οι ασθενείς σε θεραπεία με ινφλιξιμάδη και συνυπάρχουσα καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζουν επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας. Επίσης ασθενείς σε θεραπεία με ινφλιξιμάδη και έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο να πάθουν λοιμώξεις από ιστοπλάσμωση, κοκκιδιομύκωση ή αναζωπύρωση της φυματίωσης. Η χρήση της αδαλιμουμάδης επίσης έδειξε μεγαλύτερη πιθανότητα αναζωπύρωσης της φυματίωσης, ενώ μεγαλύτερη ασφάλεια έδειξε η χρήση ετανερσέπτης.

Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α παρεμβάλλεται στο σχηματισμό κοκκιδώματος με τέτοιο τρόπο που να είναι ευεργετικός στη νόσο του Crohn και επιβαρυντικός στη φυματίωση ενώ

ο διαλυτός υποδοχέας (ετανερσέπτη) δεν έχει τέτοια χαρακτηριστικά.

Η επιλογή του αντι TNF-α εφ' όσον υπάρχει ένδειξη εξαρτάται από πολλούς παράγοντες όπως η προτίμηση του ασθενούς, η ανοχή της μεθοτρεξάτης, η δυνατότητα εγχύσεων αλλά είναι δύσκολο να πει κανείς με βεβαιότητα αν το ένα είναι καλύτερο από το άλλο.

Η αλλαγή επί αποτυχίας του ενός σε άλλο βασίζεται σε δεδομένα από τις παραπάνω μελέτες.

Εν κατακλείδι οι βιολογικές θεραπείες άνοιξαν θεραπευτικούς ορίζοντες αλλά και προβληματίσαν και προβληματίζουν το ρευματολογικό κόσμο. Το όλο θέμα χρειάζεται κριτική προσέγγιση και περίσκεψη πριν τη τελική απόφαση της έναρξης τέτοιας θεραπείας σε αυτούς τους ασθενείς.

Abstract

What is new in the treatment of Rheumatoid Arthritis

E. Roussou

Department of Rheumatology and Rehabilitation King George Hospital, Barking Havering and Redbridge

The immunological basis of rheumatoid arthritis has been associated with T and B-lymphocytes. Anti-inflammatory and antirheumatic drugs as well as gold therapy was even two decades ago the mainstream of treatment. Recently, the role of tumor necrosis factor α especially in the initial stages of the disease was recognized and was followed by the introduction of anti TNF – α drugs agents in therapeutics. These are infliximab, etanercept, and adalimumab as well as a factor of the inhibitor of interleukin receptor. Long progress of the disease and its relative benign course does not mean that there is no diminished life expectancy and that there are not disastrous complica-

tions such as vasculitis and scleromalacia perforans of the eye but they are rare ones. Causes of death are the same as in general population. Two treatment tactics are followed; the ascending and descending pyramid terms are used to determinate the increased and decreased implication of antirheumatic drugs and biological agents in the treatment of the disease. Recently blocking and modifying agents of TNF – α have been introduced in order to relieve symptoms, improve the quality of life and delay severe complications. Two strategies are involved: one by using a monoclonal antibody in the form of a chimerical molecule called infliximab or a humanized adalimumab or soluble TNF receptor as etanercept both in parenteral administration. Other biological factors are also used such as interleukin inhibitor, anti CTL-4 and anti CD – 20. Biological factors are strong immunological inhibitors and have to be administered after meticulous patients' selection in order undesirable side effects to be avoided. Despite their high cost and probable long-term complications they are supposed to lead in further rationalization of the treatment of the disease and allied disorders and new anti inflammatory drugs discovery.

Key words: Rheumatoid arthritis

Tumor necrosis factor α

Biological agents.

Βιβλιογραφία

1. **Antoni C., Dechant C., Hanns-Martin Lorenz PD** et al "Open label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: Clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation." *Arthr & Rheum* 2002; 47:506-12.
2. **Brandt J., Listing J., Haibel H., Sorensen H., Schweibig A., Rudwaleit M., Sieper J., and J Braun** "Long term efficacy and safety of etanercept after readministration in patients with active ankylosing spondylitis" *Rheum* 2005; 44: 342-348.
3. **Braun J., Sieper J.** "Therapy of Ankylosing Spondylitis and other spondyloarthritides: established medical treatment and anti TNF alpha therapy and

- other novel approaches". *Arthritis Res* 2002; 4: 307-21.
4. **Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M,** et al "Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human interleukin-1 receptor antagonist. *Arthr. Rheumatism* 1998; 41: 2196-2204
 5. **Emery P, Salmon M.** "early rheumatoid arthritis: Time to aim for remission? *Ann. Rheum. Dis.* 1995; 54: 944-7.
 6. **Kelley WN, Harris ED, Ruddy S,** Sledge CB: textbook of rheumatology 2nd edition Philadelphia WB Saunders 1985.
 7. **Lightfoot RW Jr:** Treatment of rheumatoid arthritis in McCarty DJ (Ed) *Arthritis and allied conditions.* Philadelphia Lea & Febiger, 1985; 668-676
 8. **Lipsky PE van der Heijde DM, St Clair EW** et al. "Infliximab and methotrexate in the treatment in RA. Anti Tumor Necrosis Factor Trial in RA with Concomitant Therapy Study Group" *N. Eng. J. Med.* 2000; 343: 1594- 602.
 9. **Maini RN, Brennan FM, Williams R,** et al TNF- α in RA and prospects of anti TNF therapy *Clin. Experi. Rheumatol.* 1993 11 (suppl 8): S173-5.
 10. **Maini RN, Bredevelt FC, Kalden JR,** et al. "Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody combined with low dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1998 41:1552-63
 11. **Makisara GL, Makisara P:** prognosis of functional capacity and work capacity in rheumatoid arthritis. *Clin. Rheumatol* 1982; 1: 117-125.
 12. **Mease PJ, Kivitz AJ,** Burch FX et al "Etanercept treatment of psoriatic arthritis: safety efficacy and effect on disease progression . *Arthr & Rheum* 2004; 50:2264-72.
 13. **Moreland LW Baumgartner SW, Schiff MH.** Et al "Treatment of rheumatoid arthritis with a recombinant human tumor necrosis factor receptor (p75)-Fc fusion protein. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337:141-147.
 14. **Mutru O, Laakso M, Isomaki H, Koota K,** "Ten year mortality and causes of death in patients with RA" *Br. Med. J.* 1985; 290: 1811-3
 15. **Pincus T, Callahan LF,** "Taking mortality in rheumatoid arthritis seriously-predictive markers socioeconomic status and comorbidity. *J. Rheumatol* 1986; 13: 841-5.
 16. **Roussou E. and Laskaris G.** "Intermittent administration of anti TNF- α and lower than recommended dose." *Rheum.* In press
 17. **Salaffi F, Farraccioli GF.** "Progress of the anatomical damage in rheumatoid hands. Radiography of the natural course of the disease or of the course during treatment? *Scand.J Rheumatol* 1989; 18: 119-20
 18. **Verhoeven AC, Boers M, Tugwell P.** "Combination therapy in rheumatoid arthritis. Updated systematic review . *Br. J. Rheumatol.* 1998; 37: 612-9.
 19. **Weinblatt ME, Kremer NM, Bankhurst AD** et al. "A trial of etanercept a recombinant tumor necrosis factor receptor: Fc fusion protein in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *N. Eng. J. Med.* 1999; 340:253-9
 20. **Wilske KR, Healy LA:** "remodeling the pyramid-a concept whose time has come *J. Rheumatol* 1989; 16 :565-7.
 21. **Wolfe F, Hawley DJ, Cathey MA:** "The risk of functional disability and the rate of its development in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1989; 32: S88.

