

Η σημερινή πραγματικότητα στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

ΛΑΖΑΡΟΣ Ι. ΣΑΚΚΑΣ
MD, DM, PHD

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) σήμερα συνοψίζεται στα ακόλουθα:

1. Από νωρίς χορήγηση DMARDs έχει καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα σε σχέση με την καθυστερημένη χορήγηση.
2. Ο συνδυασμός παραδοσιακών DMARDs ίσως είναι καλύτερος από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη.
3. Η πρεδνιζολόνη να χρησιμοποιείται για σύντομο διάστημα σαν γέφυρα μέχρι την έναρξη δράσης του DMARD ή σε έξαρση της νόσου.
4. Η βιολογική θεραπεία να χρησιμοποιείται μετά την αποτυχία ≥ 1 παραδοσιακού DMARD. Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα του βιολογικού παράγοντα είναι υψηλή σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει προηγουμένως παραδοσιακό DMARD.
5. Η βιολογική θεραπεία ίσως είναι καλύτερη από το συνδυασμό κλασικών DMARDs.
6. Η βιολογική θεραπεία είναι αποτελεσματική σε αποτυχία του 1ου αντι-TNFa παράγοντα.

Ελληνική Ρευματολογία 2009-2010, 20-21(4-1):27-30

Λέξεις ευρετηρίου: ρευματοειδής αρθρίτιδα, βιολογική θεραπεία, νοσοτροποποιητικά φάρμακα, θεραπεία

Τα τελευταία έτη, οι ρευματολόγοι ευτύχησαν να δουν πολλές εξελίξεις στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ). Νέες αποτελεσματικές βιολογικές θεραπείες, καλύτερη κατανόηση της εξέλιξης της νόσου και νέες στρατηγικές θεραπείας. Σήμερα, ο ρευματολόγος έχει καλή και ευρεία επιλογή φαρμακευτικής θεραπείας, που περιλαμβάνει εκτός από τα παραδοσιακά νοσοτροποποιητικά



Διευθυντής Σύνταξης

e-mail: lsakkas@med.uth.gr

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΤΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ, Η ΔΟΜΗ ΤΟΥΣ ΚΑΙ Η ΔΟΣΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

Σύγχρονα βιολογικά φάρμακα στη ΡΑ		
Παράγοντας	Δομή	Δοσολογία
Etanercept, Enbrel	TNFR (p75)-IgG	50mg/w, SC
Infliximab, Remicade	Chimeric anti-TNFa MoAb	3mg/kg/6-8w, IV
Adalimumab, Humira	Human anti-TNFa MoAb	40mg/2w, SC
Anakinra, Kineret	IL-1RA	100mg/day, SC
Abatacept, Orencia	CTLA4-IgG	500-1000mg/4w, IV
Rituximab, Mabthera	Chimeric anti-CD20 MoAb	1000mg/2w, IV
Tocilizumab, RoActemra	Humanized anti-IL-6R MoAb	8mg/kg/4w, IV
Certolizumab pegol, Cimzia	Pegylated Fab from humanized MoAb	200mg/2w, SC
Golimumab, Simponi	Human anti-TNFa MoAb	100mg/4w, SC

φάρμακα (disease modifying anti-rheumatic drugs, DMARDs), ποικιλία βιολογικών φαρμάκων που στοχεύουν ειδικά μόρια και κύτταρα της ανοσιακής απάντησης (Εικόνα 1). Τα βιολογικά αυτά φάρμακα έχουν επίδραση και στα οστεοαπορροφητικά κύτταρα, τους οστεοκλάστες. Τα βιολογικά φάρμακα περιλαμβάνουν (Πίνακας 1):

- Αναστολείς του TNF: etanercept (Enbrel), adalimumab (Humira), infliximab (Remicade), golimumab (Simponi), certolizumab (Cimzia)
- Αναστολείς της ιντερλευκίνης-1: anakinra (Kineret)
- Παράγοντες αντι-B λεμφοκυττάρων: rituximab (Mabthera)
- Τροποποιητές T λεμφοκυττάρων: abatacept (Orencia)
- Αναστολείς του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 (IL-6): tocilizumab (RoActemra).

Το σημερινό τοπίο της θεραπείας της ΡΑ μπορεί να συνοψισθεί στα ακόλουθα:

Από νωρίς χορήγηση DMARDs έχει καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα

Όταν η θεραπεία με νοσο-τροποιοτικά φάρμακα άρχισε άμεσα, υπήρχε αναστολή της ακτινογραφικής αρθρικής βλάβης, ενώ όταν καθυστέρησε επί τέσσερις μήνες, υπήρχε σημαντική ακτινογραφική βλάβη¹.

Ο συνδυασμός παραδοσιακών DMARDs ίσως είναι καλύτερος από τη μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη

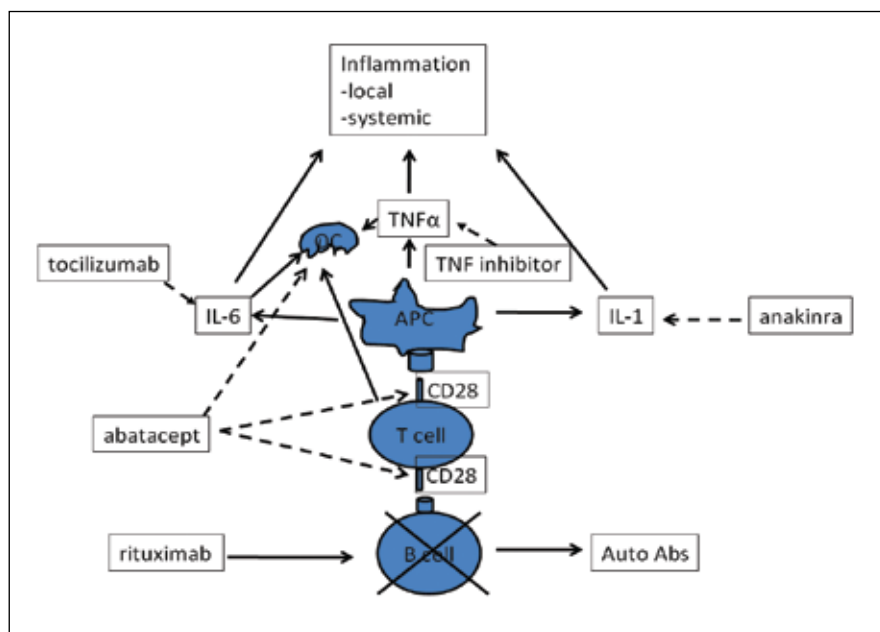
Από ετών, υπήρχε η εντύπωση ότι ο συνδυασμός παραδοσιακών DMARDs είναι πιο αποτελεσματικός από τη μονοθεραπεία. Στην πρώιμη ΡΑ, ο συνδυασμός sulfasalazine (SSZ), methotrexate (MTX) και hydroxychloroquine (HCQ) οδήγησε σε ύφεση της ΡΑ στα 2 έτη το 37% των ασθενών, ενώ η μονοθεραπεία το 18% των ασθενών². Όμως, η καλύτερη αποτελεσματικότητα μπορεί να οφείλεται στη συγχρηγούμενη πρεδνιζολόνη. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση έδειξε ότι ίσως δεν είναι πιο αποτελεσματικός ο συνδυασμός παραδοσιακών DMARDs από τη μονοθεραπεία³. Έτσι, το θέμα είναι ακόμα ανοιχτό.

Τακτική παρακολούθηση βελτιώνει την έκβαση της ΡΑ

Η τακτική, ανά μήνα παρακολούθηση του ασθενούς με ανάλογη τροποποίηση της θεραπείας έδειξε καλύτερη έκβαση της νόσου σε σχέση με τη συνήθη, ανά 3μηνο παρακολούθηση⁴.

Χρήση της πρεδνιζολόνης ως βοηθητικό μέσο για σύντομο χρόνο

Η προσθήκη πρεδνιζολόνης σε δόση 5-7.5 mg/ημέρα σε DMARDs είχε ως αποτέλεσμα καλύτερη κλινική ανταπόκριση και επιβράδυνση των ακτι-



Εικόνα 1. Τρόπος δράσης βιολογικών φαρμάκων στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

OC: οστεοκλάστη. APC: αντιγόνο-παρουσιαστικό κύτταρο. Βέλος συνεχές: θετική δράση. Βέλος ασυνεχές: ανασταλτική δράση.

νογραφικών αρθρικών αλλοιώσεων^{5,6}. Ωστόσο, υπήρχε δόσοεξαρτώμενος αυξημένος κίνδυνος νοσοκομειακής νοσηλείας για πνευμονία⁷. Δεδομένου ότι η πρεδνιζολόνη έχει διάφορες παρενέργειες και μπορεί να αυξάνει τον καρδιαγγειακό κίνδυνο, καλό είναι να χρησιμοποιείται σαν γέφυρα μέχρι την έναρξη δράσης των DMARDs ή για βραχύ διάστημα σε εξάρσεις της νόσου.

Βιολογική θεραπεία μετά την αποτυχία ≥ 1 παραδοσιακού DMARD

Υψηλά ποσοστά ύφεσης παρατηρήθηκαν σε ασθενείς με πρώιμη PA που δεν είχαν λάβει παραδοσιακό DMARD. Συγκεκριμένα, σε ασθενείς με πρώιμη PA που δεν είχαν λάβει MTX, η χορήγηση αντι-TNFα παράγοντα είχε ως αποτέλεσμα ύφεση που έφθανε το 50% των ασθενών^{8,9}.

Ο συνδυασμός βιολογικής θεραπείας με παραδοσιακό DMARD ίσως είναι καλύτερος από το συνδυασμό παραδοσιακών DMARDs

Σε μια πρόσφατη μελέτη ασθενών με πρώιμη PA που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη MTX και τυχαιοποιήθηκαν σε infliximab με MTX και σε MTX με SSZ και HCQ, διαπιστώθηκε καλύτερο κλινικό αποτέλεσμα στην ομάδα της βιολογικής

θεραπείας, όχι στους 9 μήνες αλλά στους 12 μήνες¹⁰. Παρόμοια αποτελέσματα είχε και η μελέτη BeSt, όπου η ομάδα της βιολογικής θεραπείας είχε παρόμοια κλινική αποτελεσματικότητα με την ομάδα του συνδυασμού παραδοσιακών DMARDs, αλλά υπερείχε στην αναστολή των ακτινογραφικών αρθρικών αλλοιώσεων¹¹.

Η βιολογική θεραπεία είναι αποτελεσματική σε αποτυχία του 1ου αντι-TNFα παράγοντα

Μετά την ανεπαρκή ανταπόκριση στον 1ο αντι-TNFα παράγοντα σε δοκιμή 3-6 μηνών, δεύτερος αντι-TNFα παράγοντας, ή abatacept ή Rituximab ή tocilizumab έχουν δείξει αποτελεσματικότητα^{12,13}. Έτσι, σήμερα, το μέλλον των ασθενών με PA φαίνεται πιο αισιόδοξο από κάθε άλλη φορά.

ABSTRACT

The treatment of rheumatoid arthritis today

Sakkas L I, MD, DM, PhD

Editor

The treatment of rheumatoid arthritis is summarized today as follows:

- Early DMARD administration has a better therapeutic efficacy compared to late introduction

of DMARDs.

- The combination of traditional DMARDs may not be better than DMARD monotherapy.
- Prednisolone may be used as an adjunctive treatment for short time.
- Biological treatment is used after inadequate response to ≥ 1 traditional DMARD.
- Biological treatment may be better than the combination of traditional DMARDs.
- Biological treatment is efficacious after inadequate response to the first TNF inhibitor.

Hellenic Rheumatology 2009-2010, 20-21(4-1):27-30

Key words: *Rheumatoid arthritis, biological treatment, DMARDs, treatment.*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Lard LR, Visser H, Speyer I, Van der Horst-Bruinsma IE, Zwinderman AH, Breedveld FC, et al. Early versus delayed treatment in patients with recent-onset rheumatoid arthritis: comparison of two cohorts who received different treatment strategies. *Am J Med* 2001; 111:446-51.
2. Mottonen T, Hannonen P, Leirisalo-Repo M, et al. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Lancet* 1999; 353:1568-73.
3. Katchamart W, Trudeeau J, Phumethum V, Bombardier C. Efficacy and toxicity of methotrexate (MTX) monotherapy versus MTX combination therapy with non-biological disease modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68:1105-12.
4. Grigor C, Capell H, Stirling A, et al. Effect of a treatment strategy of tight control for rheumatoid arthritis (the TICORA study): a single-blind, randomized, controlled trial. *Lancet* 2004; 364:263-69.
5. Svensson B, Boonen A, Albertsson K, Van der Heijde D, Keller C, Hafstrom I. Low-dose prednisolone in addition to the initial disease-modifying antirheumatic drug in patients with early active rheumatoid arthritis reduces joint destruction and increases remission rate: a two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3360-70.
6. Kirwan J, Bijlsma JW, Boers M, Shea BJ. Effects of glucocorticosteroids on radiological progression in rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD006356.
7. Wolfe F, Caplan L, Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: associations with prednisone, disease-modifying anti-rheumatic drugs, anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006; 54:628-34.
8. Breedveld FC, Weisman MH, Kavanaugh AF, et al. The PREMIER study: a multicenter, randomized, double-blind clinical trial of combination therapy with adalimumab plus methotrexate versus methotrexate alone or adalimumab alone in patients with early aggressive rheumatoid arthritis who had not had previously methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006; 54:26-37.
9. Emery P, breedveld FC, Hall S, Durez P, Chang DJ, Robertson D, et al. Comparison of methotrexate monotherapy with combination of methotrexate and etanercept in active, early, moderate to severe rheumatoid arthritis (COMET): a randomized, double-blind, parallel treatment trial. *Lancet* 2008; 372:375-82.
10. Von Vollenhoven RF, Ernestam S, Geborek IF, et al. Addition of infliximab compared to addition of sulfasalazine and hydroxychloroquine to methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis (Swefot trial): 1-year results of a randomized trial. *Lancet* 2009; 374:459-66.
11. Goekoop-Ruiterman YPM, De Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, Van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW. Comparison of treatment strategies in early rheumatoid arthritis: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2007; 146:406-15.
12. Emery P, Keystone E, Tony HP, Cantagrel A, Van Vollenhoven R, Sanchez A, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biological: results from a 24-week multicentre randomized placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1516-23.
13. Schiff M, Keiserman M, Codding C, Songcharoen S, Berman A, et al. Efficacy and safety of abatacept or infliximab vs placebo in ATTEST: a phase III, multi-centre, randomized, double-blind, placebo-controlled study of patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:1096-1103.