

Σύγχρονες απόψεις στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Α. ΚΟΥΤΡΟΥΜΠΑΣ

Λ.Ι. ΣΑΚΚΑΣ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι ένα άγνωστης αιτιολογίας, χρόνια φλεγμονώδες νόσημα που προκαλείται με ανοσολογικούς μηχανισμούς. Τα τελευταία χρόνια, εκτός από τα κλασικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα, χρησιμοποιούνται στοχευμένες βιολογικές θεραπείες (βιολογικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα) που περιλαμβάνουν τους παράγοντες αντι-TNFα (infliximab, etanercept, adalimumab), τον ανταγωνιστή του υποδοχέα της IL-1 (IL-1RA, anakinra), τον παράγοντα αντι-B-λεμφοκυττάρου (αντι-CD20, rituximab) και τον αναστολέα της διέγερσης του T-λεμφοκυττάρου (CTLA4-Ig, abatacept), ενώ σε στάδιο κλινικών δοκιμών βρίσκεται ο παράγοντας αντι-IL-6R (tocilizumab) και άλλα βιολογικά φάρμακα.

Η πρώιμη έναρξη της θεραπείας με νοσοτροποποιητικά φάρμακα, ο συνδυασμός των νοσοτροποποιητικών φαρμάκων και η συχνή παρακολούθηση της δραστηριότητας της ΡΑ με ανάλογη τροποποίηση της θεραπείας οδηγούν σε καλύτερο θεραπευτικό αποτέλεσμα. Η προσθήκη κορτικοστεροειδών βελτιώνει το θεραπευτικό αποτέλεσμα αλλά με κόστος τις παρενέργειες των κορτικοστεροειδών. Η ανασκόπηση αυτή πραγματεύεται την προσέγγιση του ασθενούς με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό το πρίσμα των νεότερων δεδομένων.

Ελληνική Ρευματολογία 2007, 18(3):218-234

Όροι ευρετηρίου: παράγοντας αντι-B λεμφοκυττάρου, βιολογικά φάρμακα, νοσοτροποποιητικά φάρμακα, παράγοντες αντι-TNFα, ρευματοειδής αρθρίτιδα.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία άγνωστης αιτιολογίας, χρόνια συστηματική φλεγμονώδης νόσος που προσβάλλει κυρίως τις

Ρευματολογικό Τμήμα, Τμήμα
Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, και
Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο
Λάρισας, Λάρισα
Διεύθυνση Αλληλογραφίας: e-mail:
Isakkas@med.uth.gr

αρθρώσεις και, χωρίς έγκαιρη και δραστική θεραπεία, μπορεί να προκαλέσει αρθρική καταστροφή και να οδηγήσει σε λειτουργική ανικανότητα και βράχυνση της επιβίωσης των ασθενών. Πρώιμες μελέτες αναφέρουν ότι μέσα σε 10 χρόνια 50% των ασθενών με ΡΑ θα υποφέρουν από κάποια αναπηρία, ενώ σε 20 χρόνια το ποσοστό αυτό ανέρχεται σε 80%¹.

Η ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΡΑ ΓΙΝΕΤΑΙ ΜΕ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΥΣ

Η αιτία της ΡΑ είναι άγνωστη. Στην παθογένεια της όμως παίζουν κυρίαρχο ρόλο ανοσολογικοί μηχανισμοί. Συνοπτικά, πιστεύεται ότι η νόσος αρχίζει με την αναγνώριση- άγνωστου μέχρι τώρα- αντιγόνου από το Τ-λεμφοκύτταρο μέσω του υποδοχέα αντιγόνου του Τ-λεμφοκυττάρου. Το αντιγόνο αυτό παρουσιάζεται στο Τ-λεμφοκύτταρο από το αντιγόνο-παρουσιαστικό κύτταρο -μακροφάγο ή Β-λεμφοκύτταρο- μέσω των μορίων του μείζονος συμπλέγματος ιστοσυμβατότητας (MHC HLA). Το Τ-λεμφοκύτταρο για να διεγερθεί, εκτός από την αναγνώριση του αντιγόνου, χρειάζεται και δεύτερο σήμα από την αλληλεπίδραση των συν-διεγερτικών μορίων CD80/86 της επιφάνειας του αντιγόνο-παρουσιαστικού κυττάρου με το CD28 της επιφάνειας του Τ λεμφοκυττάρου. Το διεγερμένο Τ-λεμφοκύτταρο παράγει τις φλεγμονώδεις κυτταροκίνες TNFα (Tumor Necrosis Factor-α), και IFN-γ (Interferon-γ) και IL-17 (Interleukin-17), οι οποίες ενεργοποιούν τα μακροφάγα για να εκκρίνουν άλλες φλεγμονώδεις κυτταροκίνες, όπως TNF-α, IL-1 (Interleukin-1) και IL-6 (Interleukin-6). Η IL-6 είναι αυξητικός παράγοντας των Τ- και κυρίως των Β-λεμφοκυττάρων². Οι κυτταροκίνες αυτές επάγουν την παραγωγή πρωτεϊνών οξείας φάσης από τα ηπατοκύτταρα, ενεργοποιούν τους ινοβλάστες και τα χονδροκύτταρα να παράγουν μεταλλοπρωτεάσες³ με αποτέλεσμα την καταστροφή του χόνδρου της άρθρωσης και προκαλούν απόπτωση των οστεοβλαστών και διαφοροποίηση των οστεοκλαστών μέσω της αλληλεπίδρασης RANK-RANKL (Receptor for Activated Nuclear factor κ - Ligand of Receptor for Activated Nuclear factor

κ). Έτσι, το Τ-λεμφοκύτταρο, μέσω του συστήματος RANKL-RANK, ενεργοποιεί τον οστεοκλάστη και οι διεργασίες αυτές οδηγούν στην οστική απορρόφηση και στις οστικές διαβρώσεις. Στη συνέχεια το διεγερμένο Τ-λεμφοκύτταρο που εκφράζει στην επιφάνεια του το μόριο CTLA4, με πολύ μεγαλύτερη συγγένεια σύνδεσης με το CD80/86 σε σχέση με το CD28, αναστέλλει την ενεργοποίηση του Τ-λεμφοκυττάρου. Το απλουστευμένο αυτό παθογενετικό σχήμα δείχνει τη δυνατότητα της στοχευμένης θεραπευτικής παρέμβασης σε διαφορετικά σημεία του μηχανισμού την ανοσολογικής διεργασίας της ΡΑ.

Η ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΡΑ ΠΕΡΙΛΑΜΒΑΝΕΙ ΤΑ ΚΛΑΣΙΚΑ ΚΑΙ ΤΑ ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ

Η θεραπεία της ΡΑ περιλαμβάνει τα μη στεροειδή αντι-φλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ), τα γλυκοκορτικοειδή, και τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs). Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται τα κλασικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα, όπως η μεθοτρεξάτη, η λεφλουνομίδη, τα άλατα χρυσού, η υδροξυχλωροκίνη, η σουλφασαζίνη και η κυκλοσπορίνη (Πίνακας 1) και τα νεότερα βιολογικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα, όπως οι αναστολείς του TNFα infliximab, etanercept και adalimumab, ο ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1 anakinra, το μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD20 μορίου του Β-λεμφοκυττάρου rituximab, και ο αναστολέας της συν-διέγερσης του Τ λεμφοκυττάρου abatacept (CTLA4-Ig) (Πίνακας 2). Σε τελικό στάδιο κλινικής δοκιμής και έγκρισης βρίσκονται και άλλοι βιολογικοί παράγοντες, όπως ο αναστολέας της IL-6 tocilizumab.

1. Κλασικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα Όσο νωρίτερα αρχίζει η θεραπεία τόσο περισσότερο αποτελεσματική είναι

Υπάρχει ένα σχετικά στενό χρονικό πλαίσιο από την έναρξη της νόσου μέσα στο οποίο μπορεί να ανακοπεί η εξέλιξη της πριν γίνουν καταστροφές στα οστά. Υπάρχουν βιβλιογραφικά δεδομένα που υποστηρίζουν την ύπαρξη σημαντικών ακτινο-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. ΚΛΑΣΙΚΑ ΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗ ΡΑ

Φάρμακο	Δράση	Παρενέργειες
Μεθοτρεξάτη (Methotrexate®, Emthexate®, Meto- ject®) 7,5-25mg/εβδομάδα, σε 2 δόσεις ανά 12ωρο	Αναστέλλει τη διυδροφυλική αναγωγή	Παρενέργειες Τερατογένεση, καταστολή μυελού των οστών, ηπατοτοξικότητα, στοματίτιδα, μεγαλοβλαστική αναιμία, εξάντληση, γαστρεντερικά ενοχλήματα, ίωση ήπατος, πνευμονίτιδα
Λεφλουνομίδη (Arava®) 10-20 mg/ημέρα	Αναστέλλει τη διυδροροτική αφυδρογονάση στη de novo σύνθεση των πυριμιδινών που χρησιμοποιούν τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα	Τερατογένεση, ηπατοτοξικότητα(2- 4%) μέχρι ηπατική νέκρωση (0,02- 0,04%), υπέρταση, καταστολή μυελού των οστών, γαστρεντερικά ενοχλήματα, απώλεια βάρους
Υδροξυκλωροκίνη (Plaquenil®) 200-400 mg/ημέρα	Αλκαλοποιεί τα λυσοσώματα και έτσι επηρεάζει την αντιγονο- παρασιαστική ικανότητα των μακροφάγων και των Β κυττάρων	Αμφιβληστροειδοπάθεια, υπέρχρωση δέρματος, γαστρεντερικά ενοχλήματα, κεφαλαλγία
Σουλφασαλαζίνη (Salopyrine®) 2-3 g/ημέρα, σε 4 δό- σεις ανά 8ωρο	Απομακρύνει τις αντιδραστικές ρίζες οξυγόνου και αναστέλλει την ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων	Γαστρεντερικά ενοχλήματα, ηπατίτιδα, εξάνθημα, καταστολή του μυελού των οστών, αιμολυτική αναιμία, μείωση σπερματογένεσης, ANA (+)
Κυκλοσπορίνη-Α (Neoral Sandimmune®) 2,5-5 mg/ημέρα, σε 2 δόσεις ανά 12ωρο	Συνδέεται με κυκλοφιλίνη και αναστέλλει την καλσινευρίνη αναστέλλοντας την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων	Υπερτροφία ούλων, υπέρταση, νεφρική ανεπάρκεια, γαστρεντερικά ενοχλήματα υπερκαλιαιμία, υπερτρίχωση
Ενέσιμος χρυσός (Μέσω ΕΦΕΤ) 10 mg, 25 mg και μετά 50 mg/εβδομάδα	Σχηματίζει χρυσοκυανίδιο στα φαγοκύτταρα. Αναστέλλει το μεταγραφικό παράγοντα AP-1	Καταστολή μυελού των οστών, δερματίτιδα, νεφρωσικό σύνδρομο, ηπατοτοξικότητα. οξεία πνευμονίτιδα

Σε ασθενείς με HBV HCV να αποφεύγονται ηπατοτοξικά φάρμακα. Η συνχορήγηση λεφλουνομίδης με μεθοτρεξάτη μπορεί να συνοδεύεται από αυξημένη συχνότητα αύξησης ηπατικών ενζύμων .

λογικών αλλοιώσεων κατά τα πρώτα 2 χρόνια της νόσου⁴. Καθυστέρηση στην έναρξη της θεραπείας με DMARDs για διάστημα 4 μηνών μπορεί να έχει ως συνέπεια σημαντική ακτινολογική βλάβη, ενώ

όταν η θεραπεία εφαρμόζεται άμεσα μπορεί να αναστείλει την ακτινολογική εξέλιξη της νόσου⁵. Ασθενείς που παραπέμπονται σε ρευματολόγο πλέον του ενός έτους από την έναρξη των συμπτωμάτων

έχουν 73% κίνδυνο ανάπτυξης διαβρώσεων πριν την έναρξη θεραπείας. Ο στόχος λοιπόν πρέπει να είναι η έναρξη θεραπείας εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη των συμπτωμάτων⁶. Το συχνότερα χρησιμοποιούμενο DMARD είναι η μεθοτρεξάτη. Σε περίπτωση μη ανεκτικότητας, καλό εναλλακτικό φάρμακο είναι η λεφλουνομίδη, η οποία έχει μελετηθεί επαρκώς, κυρίως ως μονοθεραπεία και λιγότερο ως συνδυασμός με τη μεθοτρεξάτη.

Ο συνδυασμός κλασικών νοσοτροποποιητικών φαρμάκων είναι αποτελεσματικότερος από τη μονοθεραπεία

Ο συνδυασμός DMARDs είναι αποτελεσματικότερος από τη θεραπεία με ένα DMARD (μονοθεραπεία). Διάφορες μελέτες δείχνουν συγκεκριμένα, ότι οι συνδυασμοί μεθοτρεξάτη+κυκλοσπορίνη⁷, μεθοτρεξάτη+σουλφασαλαζίνη+υδροξυκλωροκίνη⁸, πρεδνιζολόνη+μεθοτρεξάτη+σουλφασαλαζίνη⁹, στεροειδή+μεθοτρεξάτη+σουλφασαλαζίνη+υδροξυκλωροκίνη¹⁰ και μεθοτρεξάτης+λεφλουνομίδης¹¹⁻¹³ είναι ανώτεροι από τη μονοθεραπεία.

Πρόσφατη διπλή τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη διάρκειας 2 ετών¹⁴ εξέτασε συγκριτικά την αποτελεσματικότητα 3 θεραπευτικών συνδυασμών: (α) μεθοτρεξάτης-σουλφασαλαζίνης, (β) μεθοτρεξάτης-υδροξυκλωροκίνης και (γ) του συνδυασμού και των τριών φαρμάκων. Ο τριπλός συνδυασμός (μεθοτρεξάτη-σουλφασαλαζίνη-υδροξυκλωροκίνη) βρέθηκε ανώτερος των διπλών συνδυασμών, όπως φαίνεται από τα ποσοστά επίτευξης ACR 50 και 70 (55% και 26% αντίστοιχα), έναντι 40% και 16% της μεθοτρεξάτης-υδροξυκλωροκίνης και 29% και 18% της μεθοτρεξάτης-σουλφασαλαζίνης.

Σε μια άλλη τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή μελέτη διάρκειας ενός έτους¹⁵ η προσθήκη ενέσιμου χρυσού βελτίωσε την αποτελεσματικότητα της μεθοτρεξάτης (ACR 50 και 70: 26% και 21% σε σύγκριση με 4% και 0%, αντίστοιχα). Ο σχετικός κίνδυνος διακοπής λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν μεγαλύτερος για την ομάδα του χρυσού [Odds Ratio (OR) = 3,06]. Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τον χρυσό στο τέλος του έτους ήταν 24%.

Μια μελέτη που απαιτεί ιδιαίτερη αναφορά είναι η

μελέτη BeSt¹⁶. Είναι τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με PA πρόσφατης έναρξης (<2 ετών) τεσσάρων θεραπευτικών στρατηγικών: (α) εναλλασσόμενη DMARD-μονοθεραπεία (sequential monotherapy) με μεθοτρεξάτη, σουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδη, (β) προοδευτικός συνδυασμός DMARDs (step-up therapy): μεθοτρεξάτη, σουλφασαλαζίνη, υδροξυκλωροκίνη και πρεδνιζόνη, (γ) εξ αρχής συνδυασμός DMARDs (μεθοτρεξάτη+σουλφασαλαζίνη) μαζί με 60mg/ημέρα πρεδνιζόνης, η οποία στη συνέχεια μειωνόταν σταδιακά και (δ) εξ αρχής συνδυασμός μεθοτρεξάτη+infliximab. Ύφεση της νόσου (DAS 28 <2,4) επιτεύχθηκε σε 53%, 64%, 71% και 74% των ασθενών σε καθεμία από τις παραπάνω ομάδες στον ένα χρόνο, αντίστοιχα. Οι ασθενείς των δύο τελευταίων ομάδων είχαν γρηγορότερη λειτουργική βελτίωση και μικρότερη πρόοδο των ακτινολογικών αλλοιώσεων στο ένα έτος και τα 2 έτη παρακολούθησης. Οι συγγραφείς καταλήγουν στα εξής σημαντικά συμπεράσματα: 1) η μη ύπαρξη διαφοράς μεταξύ των δύο πρώτων ομάδων δείχνει ότι ο συνδυασμός μεθοτρεξάτη+σουλφασαλαζίνη δεν υπερτερεί έναντι της μονοθεραπείας με μεθοτρεξάτη, 2) οι τέσσερις στρατηγικές δεν διέφεραν όσον αφορά την ασφάλεια και τα ποσοστά διακοπής των φαρμάκων, 3) ο αρχικός συνδυασμός μεθοτρεξάτη+σουλφασαλαζίνη με πρεδνιζολόνη σε υψηλές δόσεις, αν και δεν αποτελεί συνηθισμένη πρακτική, συνοδεύτηκε από συγκρίσιμη αποτελεσματικότητα με τον συνδυασμό μεθοτρεξάτη+infliximab.

Μια εργασία μελέτησε την προσθήκη δοξουκλίνης στη θεραπεία με μεθοτρεξάτη¹⁷. Η διητής αυτή διπλή τυφλή μελέτη έγινε σε 66 ασθενείς με πρώιμη οροθετική PA που τυχαιοποιήθηκαν σε 3 ομάδες: (α) μεθοτρεξάτη +100 mg δοξουκλίνης δις ημερησίως, (β) μεθοτρεξάτη +20 mg δοξουκλίνης δις ημερησίως και (γ) μεθοτρεξάτη μόνο. Τα ποσοστά ACR50 ήταν 41,6%, 38,9% και 12,5%, αντίστοιχα, ενώ το προφίλ ασφάλειας ήταν ίδιο και στις τρεις ομάδες. Το γεγονός ότι η αποτελεσματικότητα της δοξουκλίνης στις δύο δοσολογίες ήταν ίδια υποδηλώνει ότι η αντιφλεγμονώδης δράση του φαρμάκου (κατά των μεταλλοπρωτεασών)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗ ΡΑ

Φάρμακο	Ημίσεια ζωή	Δόση	Δράση
Infliximab chimeric MoAb (Remicade®)	9 ημέρες	3 mg/Kg την 0, 2η, 6η και μετά κάθε 8 ^η εβδομάδα	Αντι-TNFα
Etanercept sTNFR-II (Enbrel®)	4 ημέρες	50 mg/εβδομάδα	Αντι-TNFα
Adalimumab human MoAb (Humira®)	2 εβδομάδες	40 mg/2 ^η εβδομάδα	Αντι-TNFα
Anakinra IL-1RA (Kineret®)	6 ώρες	100 mg/ημέρα	Anti-IL-1
Rituximab anti-CD20 chimeric MoAb (Mabthera®)	19 ημέρες	1g τη 0, 15 ^η ημέρα και μετά ανά 6 μήνες	Anti-B cell
Abatacept CTLA4-Ig (Orencia®)	14,7 ημέρες	10 mg/Kg τη 0, 15 ^η , 30 ^η ημέρα και μετά ανά 4 εβδομάδες	αναστολέας ενεργοποίησης των T-λεμφοκυττάρων

είναι σημαντικότερη από την αντιμικροβιακή της δράση.

Παρά τα αποτελέσματα αυτά, εγείρονται ορισμένα ερωτηματικά σχετικά με την αποτελεσματικότητα της εντατικής συνδυασμένης θεραπείας με τα κλασικά DMARDs. Στη μελέτη BeSt τα παρόμοια αποτελέσματα στις ομάδες συνδυασμού μεθοτρεξάτη+σουλφασαλαζίνη με υψηλές δόσεις πρεδνιζόνης μπορεί να οφείλονται στην δράση του κορτικοειδούς. Μερικές μελέτες που ερευνούν την αποτελεσματικότητα των συνδυασμών DMARDs έχουν τους παρακάτω μεθοδολογικούς περιορισμούς¹⁸: (α) δεν είναι τυχαιοποιημένες, (β) χρησιμοποιούν ως φάρμακο στην ομάδα ελέγχου κάποιο οριακής αποτελεσματικότητας DMARD όπως η σουλφασαλαζίνη, και όχι τη μεθοτρεξάτη

που θεωρείται το μέτρο σύγκρισης των υπολοίπων DMARDs, (γ) δεν εξετάζουν ακτινολογικές παραμέτρους, και (δ) δεν λαμβάνουν υπόψη τις φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις όπως η αλληλεπίδραση μεθοτρεξάτης-σουλφασαλαζίνης¹⁹.

Όσο πιο στενά παρακολουθείται η δραστηριότητα της ΡΑ και τροποποιείται ανάλογα η θεραπεία, τόσο πιο καλό το αποτέλεσμα

Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται όλο και ευρύτερα στην καθημερινή πρακτική, σύνθετοι δείκτες παρακολούθησης της δραστηριότητας της νόσου, όπως οι ACR50/70, DAS28, ο αριθμός δι-ογκωμένων αρθρώσεων και οι δείκτες φλεγμονής (ΤΚΕ, CRP). Μάλιστα έχει βρεθεί ότι όσο πιο συχνά παρακολουθείται η δραστηριότητα της νόσου με σύνθετους δείκτες και τροποποιείται ανάλογα η

θεραπεία, τόσο πιο καλό το θεραπευτικό αποτέλεσμα^{20,21}.

Παρενέργειες των κλασικών νοσοτροποποιητικών φαρμάκων

Οι παρενέργειες των DMARD και η παρακολούθηση των ασθενών για τυχόν παρενέργειες αποτελούν ουσιαστικά συστατικά της καλής πρακτικής (Πίνακας 1). Σε κάθε ασθενή πριν την έναρξη τους θα πρέπει να γίνεται εργαστηριακός έλεγχος με γενική αίματος, δείκτες ηπατικής λειτουργίας (AST, ALT, αλκαλική φωσφατάση, γGT), κρεατινίνη, λευκώματα, αλβουμίνη, γενική ούρων και έλεγχος για ιογενείς ηπατίτιδες (HBsAg, anti-HCV).

Στον συνδυασμό των DMARD πρέπει να λαμβάνεται υπόψη τυχόν αλληλεπίδραση των φαρμάκων. Για παράδειγμα, η σουλφασαλαζίνη ανταγωνίζεται το μεμβρανικό μεταφορέα του φυλικού οξέος, μέσω του οποίου ασκείται η δράση της μεθοτρεξάτης και απορροφάται το φυλικό οξύ. Έτσι συν-χορήγηση σουλφασαλαζίνης-μεθοτρεξάτης οδηγεί σε ανεπάρκεια φυλικού οξέος και μειώνει τη δραστηριότητα της μεθοτρεξάτης¹⁹. Στη μελέτη των Kremer και συν¹¹ συγκρίθηκε η αποτελεσματικότητα της προσθήκης λεφλουνομίδης σε προϋπάρχουσα θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Η προσθήκη λεφλουνομίδης βελτίωσε την αποτελεσματικότητα (ACR20 46,2% έναντι 19,5%), αλλά παρατηρήθηκε άνοδος των ηπατικών ενζύμων σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ασθενών της ομάδας συνδυασμού έναντι της μεθοτρεξάτης (ALT: 31,5% vs 6,8%, AST: 16,9% vs 4,5%, αντίστοιχα).

Προφυλάξεις στην κύηση από τα κλασικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα

Η μεθοτρεξάτη και η λεφλουνομίδη είναι τερατογόνα και αντενδείκνυνται στην κύηση. Η μεθοτρεξάτη πρέπει να διακοπεί επί 4 μήνες στη γυναίκα ή στον άνδρα πριν να επιχειρηθεί σύλληψη. Για τη λεφλουνομίδη, λόγω της εντεροπατικής της κυκλοφορίας, συστήνεται χορήγηση χολεστυραμίνης 8g 3 φορές την ημέρα για 11 ημέρες και μέτρηση των επιπέδων του φαρμάκου (να είναι < 0.02 mg/L) δυο φορές σε μεσοδιάστημα 2 εβδομάδων. Αυτό ισχύει

και για τη γυναίκα και για το μέλλοντα πατέρα. Η κυκλοσπορίνη προκαλεί υστέρηση της ενδομητρικής ανάπτυξης του εμβρύου και προωρότητα.

2. Βιολογικά νοσοτροποποιητικά φάρμακα

2.1. Αναστολείς του παράγοντα νεκρώσεως των όγκων (Αντι-TNFα παράγοντες)

Τα τελευταία 9 χρόνια η είσοδος των αντι-TNFα παραγόντων συντέλεσε στην αλλαγή της θεραπευτικής προσέγγισης της ΡΑ. Τρεις αντι-TNFα παράγοντες είναι εγκεκριμένοι για χρήση σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ΡΑ: η ινφλιξιμάμπη (infliximab, Remicade®) χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα, η ανταλιμουμάμπη (adalimumab, Humira®) ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNFα, και η ετανερσέπτη (etanercept, Enbrel®) ανθρώπινος διαλυτός υποδοχέας-τύπου II του TNFα. Η εμπειρία από τη χρήση τους συνεχώς εμπλουτίζεται, καθώς στις παρατηρήσεις των αρχικών μελετών (etanercept^{22,23}, infliximab²⁴⁻²⁷ και adalimumab^{28,29}) προστίθενται δεδομένα από την παρακολούθηση ασθενών με συνεχιζόμενη έως και 8 έτη λήψη. Οι αντι-TNFα παράγοντες σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη πετυχαίνουν κλινική ύφεση στο 50% των ασθενών. Επιπρόσθετα, αναστέλλουν την εξέλιξη της ακτινολογικής βλάβης των αρθρώσεων, ακόμα και στους ασθενείς που δεν είχαν σημαντικό κλινικό όφελος^{30,31}. Έτσι, στα 2 χρόνια θεραπείας της πρώιμης ΡΑ με αντι-TNFα και μεθοτρεξάτη, σχεδόν τα 2/3 των ασθενών έχουν αναστολή της ακτινολογικής βλάβης των αρθρώσεων.

Ο αντι-TNFα παράγοντας χορηγείται μετά από δοκιμή τουλάχιστον 2 κλασικών νοσοτροποποιητικών φαρμάκων για τουλάχιστον 4 μήνες.

Εθνικές επιστημονικές εταιρείες, όπως η Βρετανική Εταιρία Ρευματολογίας³² και η Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία³³ και συμπόσια ομοφωνίας ειδικών³⁴ συστήνουν τη χρήση αντι-TNFα παραγόντων σε ενεργό νόσο παρά την επαρκή θεραπεία με τουλάχιστον 2 κλασικά DMARDs στη συνιστώμενη δοσολογία ή τη μέγιστη ανεκτή δοσολογία για χρονικό διάστημα τουλάχιστον 4 ή 6 μηνών. Όμως πρέπει να σημειωθεί ότι, όταν χορηγείται αντι-TNFα μαζί με κλασικό DMARD σε ΡΑ πρόσφατης έναρξης

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΓΙΑ ΠΑΡΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΑΠΟ ΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ ΣΤΗ ΡΑ

Φάρμακο	Παρακολούθηση για παρενέργειες
κλασικά νοσοτροποποιητικά	γενική αίματος, ηπατικά ένζυμα, κρεατινίνη, Κ (προ θεραπείας, κάθε μήνα μέχρι σταθεροποίησης της δόσης και μετά, κάθε 2-3 μήνες)
ενέσιμος χρυσός	γενική αίματος, γενική ούρων (πριν από κάθε ένεση)
αντι-TNFα παράγοντες	α/α θώρακος, Mantoux (<5 mm), ANA, HbsAg, αντι-HCV (προ θεραπείας) επαγρύπνηση για λοιμώξεις
anakinra	γενική αίματος (προ θεραπείας, ανά μήνα για 3 μήνες, και μετά ανά 3 μήνες).
rituximab	γενική αίματος, ανοσοσφαιρίνες, Mantoux (προ θεραπείας) γενική αίματος, χοληστερόλη (ανά 3 μήνες). Επαγρύπνηση για λοιμώξεις.
abatacept	α/α θώρακος, γενική αίματος, κρεατινίνη, τρανσαμινάσες, Mantoux (προ θεραπείας), γενική αίματος, τρανσαμινάσες (ανά 3 μήνες). Παρακολούθηση αρτηριακής πίεσης και οπτικής οξύτητας.

Οι αντι-TNFα παράγοντες αντενδείκνυνται σε HBV ενεργό λοίμωξη, σκλήρυνση κατά πλάκας, καρδιακή ανεπάρκεια σταδίου III και IV, νεοπλασία τα τελευταία 10 έτη.

Αντενδείκνυνται οι εμβολιασμοί με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς.

(<3 ετών) επιτυγχάνεται ύφεση περίπου στο 50% των ασθενών και αναστέλλονται οι ακτινογραφικές αλλοιώσεις των αρθρώσεων^{28,35}. Οι μελέτες αυτές θέτουν την υπόνοια ύπαρξης ενός χρονικού «διαστήματος ευκαιρίας» (window of opportunity) στην έναρξη της ΡΑ, κατά τη διάρκεια του οποίου η έγκαιρη και αποτελεσματική θεραπεία μπορεί να διατηρήσει η λειτουργικότητα του ασθενούς. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα κλασικά DMARDs έχουν βραδεία δράση ενώ οι αντι-TNFα παράγοντες έχουν ταχεία δράση. Επιθετική παρέμβαση με πρώιμη χορήγηση αντι-TNFα παράγοντα θα πρέπει να αφορά κυρίως ασθενείς με προγνωστικούς δείκτες που σχετίζονται με μεγαλύτερη πιθανότητα αρθρικής καταστροφής και αναπηρίας όπως οι παρακάτω:

- μεγάλος αριθμός διογκωμένων αρθρώσεων (>20),
- υψηλή ΤΚΕ,
- ακτινολογική ύπαρξη τουλάχιστον μίας διάβρωσης,

- ρευματοειδή οζίδια,
- υψηλά επίπεδα αντι-CCP αντισωμάτων και ρευματοειδούς παράγοντα
- παρουσία HLA-DRB1*0401 ή HLA-DRB*0404.

Όταν ο αντι-TNFα παράγοντας επιτύχει ύφεση για διάστημα 6-12 μήνες, η ύφεση μπορεί να διατηρηθεί και μόνο με κλασικά DMARDs

Όταν εφαρμόζεται αντι-TNFα παράγοντας μαζί με κλασικό DMARD χωρίς στη ΡΑ επιτυγχάνονται υψηλά ποσοστά ύφεσης. Η ύφεση αυτή, όταν διαρκεί 6-12 μήνες, μπορεί στη συνέχεια να διατηρηθεί και μόνο με φθηνότερα κλασικά DMARDs. Στη μελέτη BeSt^{16,36} οι μισοί ασθενείς που έλαβαν μεθοτρεξάτη και infliximab είχαν διακόψει το infliximab μετά ένα έτος λόγω εμμένουσας ύφεσης (DAS28 <2,4) και διατήρησαν την ύφεση στο κλινικό, λειτουργικό και ακτινολογικό επίπεδο. Σε μια άλλη μελέτη, το infliximab χρησιμοποιήθηκε

ως θεραπεία εφόδου σε ασθενείς με RA πρόσφατης έναρξης. Το 56% των ασθενών με χαμηλή δραστηριότητα νόσου για τουλάχιστον 6 μήνες (DAS28 <2,4) που διέκοψαν το infliximab και συνέχισαν μόνο με μεθοτρεξάτη, διατήρησε τη χαμηλή δραστηριότητα της νόσου και στα επόμενα 2 έτη της παρακολούθησης τους³⁵.

Σε αποτυχία ενός αντι-TNFα παράγοντα μπορεί να χορηγηθεί άλλος με επιτυχία

Η θεραπεία με αντι-TNFα παράγοντα επί μη ανταπόκρισης των ασθενών (αποτυχία μείωσης του DAS28 >1,2 με χαμηλό πρόσφατο DAS28) μετά από 8-12 εβδομάδες, θα πρέπει να διακόπτεται. Μικρές ανοιχτές μελέτες ή μελέτες μακροχρόνιας παρακολούθησης συμπεραίνουν ότι σε αποτυχία ενός αντι-TNFα παράγοντα μπορεί να χορηγηθεί άλλος αντι-TNFα παράγοντας με επιτυχία^{37,38}. Έτσι, η αλλαγή από etanercept σε infliximab και αντίστροφα συνοδεύτηκε με θετικό αποτέλεσμα³⁷. Ωστόσο, δεδομένα από το Βρετανικό αρχείο βιολογικών θεραπειών έδειξαν ότι η διακοπή του πρώτου αντι-TNFα παράγοντα λόγω ανεπιτυχημένης ή λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών συνοδεύεται από αυξημένο κίνδυνο διακοπής και του δεύτερου παράγοντα για τον ίδιο λόγο (σχετικός κίνδυνος, hazard ratio HR = 2,7 και 2,3 αντίστοιχα)³⁸. Στο τέλος των 15 μηνών, το 73% των ασθενών εξακολουθούσε να λαμβάνει τον νέο αντι-TNFα. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι οι μελέτες αυτές δεν είναι τυχαίοποιημένες και μπορεί να υπερεκτιμάται η δράση του δεύτερου βιολογικού παράγοντα³⁹. Πρόσφατα δημοσιεύτηκε μια μικρή ανοιχτή μελέτη 28 ασθενών με ανεπαρκή ανταπόκριση στο etanercept και αλλαγή σε infliximab⁴⁰. Μετά 16 εβδομάδες οι ασθενείς της ομάδας infliximab είχαν καλύτερο DAS28 (4,0 έναντι 5,2 στην ομάδα του etanercept) και ACR 50 (31% έναντι 14%).

Σε περίπτωση μερικής ανταπόκρισης στη θεραπεία με αντι-TNFα μπορεί είτε να αυξηθεί η δόση του παράγοντα (infliximab), είτε να μειωθεί το μεσοδιάστημα χορήγησης του (infliximab, adalimumab), ή να εντατικοποιηθεί η συν-χορήγηση

μεθοτρεξάτης ή άλλων DMARDs, ή να αντικατασταθεί ο χορηγούμενος παράγοντας από κάποιον άλλο ή να αντικατασταθεί το συν-χορηγούμενο DMARD από κάποιο άλλο.

Η άριστη δόση και η συχνότητα χορήγησης αποτελούν ακόμα αντικείμενο μελέτης

Παραμένουν ακόμα ορισμένα ερωτήματα σχετικά με την αποτελεσματικότερη χρήση των αντι-TNFα παραγόντων. Για παράδειγμα, η μέγιστη εγκεκριμένη δόση του infliximab τροποποιήθηκε πρόσφατα σε 7,5 mg/kg επί πρωτογενούς ή δευτερογενούς αποτυχίας⁴¹, ενώ η σύγκριση αύξησης της δόσης ή ελάττωσης των μεσοδιαστημάτων χορήγησης του infliximab αποτελούν το αντικείμενο τρέχουσας πολυκεντρικής μελέτης.

Να λαμβάνονται προφυλάξεις πριν τη χρήση και κυρίως να γίνεται έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση

Λόγω του αυξημένου κινδύνου αναζωπύρωσης της φυματίωσης, οι ασθενείς που πρόκειται να λάβουν αντι-TNFα παράγοντα πρέπει να υποβάλλονται σε έλεγχο για φυματίωση ή λανθάνουσα φυματίωση με ακτινογραφία θώρακος και δερμοαντίδραση Mantoux. Η τελευταία ορίζεται ως θετική όταν υπάρχει διήθηση > 5 mm. Εάν υπάρχει λανθάνουσα φυματίωση, ο ασθενής πρέπει να λάβει προφύλαξη με ισονιαζίδη (συν βιταμίνη Β6) για 9 μήνες. Ένα μήνα μετά την έναρξη της αντιφυματικής προφύλαξης, μπορεί να αρχίσει αντι-TNFα θεραπεία. Άλλες προφυλάξεις, όπως έλεγχος για ηπατίτιδα HBV και HCV, αναφέρονται στον Πίνακα 3. Μολονότι έχουν αναφερθεί επιτυχείς κυήσεις, η επίδραση των αντι-TNFα παραγόντων δεν είναι γνωστή στην κύηση.

Σημαντικό ποσοστό ασθενών δεν ανταποκρίνονται σε αντι-TNFα παράγοντα

Παρά την υψηλή αποτελεσματικότητα των αντι-TNFα παραγόντων, περίπου το 30% των ασθενών δεν επέτυχαν ούτε καν τη μικρή βελτίωση του ACR 20. Ένα μικρό ποσοστό ασθενών παρουσιάζει ανεπιθύμητες ενέργειες στους αντι-TNFα παράγο-

ντες που οδηγεί σε διακοπή τους ή παρουσιάζουν αντενδείξεις στη χορήγησή τους. Περίπου 3-5% των ασθενών χάνουν την αρχικά παρατηρούμενη ικανοποιητική ανταπόκριση ανά έτος θεραπείας (δευτεροπαθής αποτυχία). Στους 12 μήνες, 69%-74% των ασθενών που λάμβαναν etanercept^{42,43}, 65% των ασθενών που λάμβαναν infliximab^{42,43} και 73% των ασθενών που λάμβαναν adalimumab⁴³ συνέχιζαν την θεραπεία μετά 12 μήνες⁴². Οι Geborek και συν⁴⁴ αναφέρουν ποσοστά διατήρησης των etanercept και infliximab στους 20 μήνες 79% και 75% αντίστοιχα για το αρχείο βιολογικών θεραπειών της Νότιας Σουηδίας, ενώ οι Finckh και συν⁴⁵ αναφέρουν μέση διατήρηση των αντι-TNFα παραγόντων σε 3,2 έτη.

2. Ανασυνδυασμένος ανταγωνιστής του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 (anakinra, IL-1RA)

Το anakinra (Kineret®) είναι ένας ανασυνδυασμένος ανταγωνιστής του υποδοχέα της IL-1, (IL-1RA) που συνδέεται ισχυρά με τους υποδοχείς της IL-1 στα Τ-λεμφοκύτταρα, στα κύτταρα του αρθρικού υμένα και στα χονδροκύτταρα με ισχύ (affinity) περίπου ίδια με αυτή της IL-1. Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του anakinra έχουν κριθεί σε τυχαίοποιημένες μελέτες⁴⁶⁻⁴⁹ και μελέτες παρατήρησης^{50,51}. Ωστόσο, τα ποσοστά ασθενών που πετυχαίνουν βελτίωση στα ACR50 (17%) και ACR70 (6%) είναι αρκετά χαμηλότερα από τα αντίστοιχα των ασθενών σε αγωγή με αντι-TNFα παράγοντες⁵². Η μέση διατήρηση του φαρμάκου ήταν 209 ημέρες και στην αγωγή παρέμεναν σε 12 και 24 μήνες το 32% και 14% των αρχικών ασθενών, αντίστοιχα⁵¹. Η διατήρηση ήταν χαμηλότερη σε σχέση με τους αντι-TNFα παράγοντες ή με άλλα κλασικά DMARDs, όπως η μεθοτρεξάτη (διατήρηση στα 2 έτη: 60-85%). Η διακοπή του φαρμάκου οφειλόταν σε αναποτελεσματικότητα στο 78% και σε ανεπιθύμητες ενέργειες στο 22%. Το anakinra επίσης επιβραδύνει την εξέλιξη της ακτινολογικής εξέλιξης της ΡΑ^{49,53}.

Το anakinra αποτελεί θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο και αντενδείξεις στους

παράγοντες έναντι του TNFα, καθώς χαρακτηρίζεται από ευνοϊκό προφίλ ασφαλείας και η χρήση του δεν έχει συνδεθεί με αναζωπύρωση λανθάνουσας φυματίωσης³⁴. Ωστόσο, σε μακροχρόνια χορήγηση συνοδεύεται από αυξημένο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων, ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν και κορτικοστεροειδή⁵⁴. Η δράση του σε πρώιμη ΡΑ δεν έχει δοκιμαστεί προς το παρόν, είναι όμως αποτελεσματική στην νόσο Still των ενηλίκων⁵⁵. Σε περιπτώσεις αποτυχίας των αντι-TNFα παραγόντων, μερικές μελέτες έδειξαν πτωχή ανταπόκριση και στο anakinra^{56,57} ενώ άλλες μελέτες έδειξαν ικανοποιητική ανταπόκριση στο 20-30% των ασθενών από τον τρίτο μήνα θεραπείας^{50,51,58}.

Αξιζει να σημειωθεί ότι το anakinra αντενδείκνυται σε συν-χορήγηση με αντι-TNFα παράγοντες γιατί αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων⁵⁹.

3. Μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD20 των Β-λεμφοκυττάρων (rituximab, anti-CD20)

Η ριτουξιμάμπη (rituximab, Mabthera®) είναι ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα, έναντι του CD20 μορίου της επιφάνειας των Β-λεμφοκυττάρων. Το CD20 βρίσκεται στα προ-B και ώριμα Β-λεμφοκύτταρα, αλλά όχι στα αιμοποιητικά στελεχειαία κύτταρα (stem cells) και στα πλασματοκύτταρα. Το rituximab εξαλείφει τα Β-λεμφοκύτταρα από το περιφερικό αίμα, τους λεμφαδένες και το μυελό των οστών, με εξαρτώμενη από το συμπλήρωμα κυταροτοξικότητα (complement-dependent cytotoxicity) ή με εξαρτώμενη από το αντίσωμα κυταροτοξικότητα (antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity) ή με απόπτωση. Μετά τη χορήγηση του rituximab τα Β-λεμφοκύτταρα εξαφανίζονται από την κυκλοφορία για 6-18 μήνες⁶⁰. Για την αποφυγή συστηματικών αλλεργικών αντιδράσεων με την έγχυση του φαρμάκου προηγείται η χορήγηση 100mg μεθυλ-πρεδνιζολόνης ενδοφλέβια με ή χωρίς αντι-ισταμινικό.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του

στη θεραπεία της ΡΑ μελετήθηκε σε τρεις κλινικές μελέτες^{60,63}. Σε διπλή τυφλή μελέτη φάσης IIb σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη (μελέτη DANCER)⁶² η προσθήκη rituximab πέτυχε την 24^η εβδομάδα ACR50 43% και ACR70 23%, ενώ την 48^η τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 35% και 15%⁶². Σε διπλή τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη φάσης III, σε ασθενείς ανθεκτικούς σε αντι-TNFα παράγοντες (μελέτη REFLEX)⁶³, ο συνδυασμός rituximab+ μεθοτρεξάτη πέτυχε την 24^η εβδομάδα ACR50 27% και ACR70 12%. Στις μελέτες αυτές υπήρχε μικρή, μη σημαντική, αύξηση των λοιμώξεων.

Σύμφωνα με τη θέση ομοφωνίας 2006 για τους βιολογικούς παράγοντες, το rituximab χορηγείται σε ασθενείς που δεν είχαν ικανοποιητική ανταπόκριση σε περισσότερους του ενός αντι-TNFα παράγοντες^{34,64}, ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικό από την αλλαγή του αποτυχόντος πρώτου σε δεύτερο αντι-TNFα παράγοντα⁶⁵.

Το rituximab μειώνει την αποτελεσματικότητα των εμβολιασμών και μπορεί να επανεργοποιήσει το ιό της ηπατίτιδας Β.

Όπως με κάθε ανοσοκατασταλτικό φάρμακο, οι εμβολιασμοί με ζώντες εξασθενημένους μικρο-οργανισμούς αντενδείκνυνται σε άτομα υπό rituximab. Λόγω της εξάλειψης των Β- λεμφοκυττάρων, η αποτελεσματικότητα εμβολιασμών όπως ο αντιγριππικός και ο αντι-πνευμονιοκοκκικός, είναι μειωμένη. Συνεπώς οι εμβολιασμοί πρέπει να ολοκληρώνονται 4 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας. Επειδή το rituximab μπορεί να επανεργοποιήσει τον HBV σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, πρέπει να γίνεται έλεγχος για HBsAg, και στα άτομα με φορεία HBsAg να χρησιμοποιείται προφύλαξη με lamivudine 100 mg/ημ⁶⁴. Αν δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία, είναι χρήσιμο να προηγείται διενέργεια δερμοαντίδρασης Mantoux και επί θετικής δοκιμασίας, να χορηγείται χημειοπροφύλαξη με ισονιαζίδη. Όπως και με κάθε άλλο ανοσοκατασταλτικό, συστήνεται επαγρύπνηση για λοιμώξεις.

4. Ανασυνδιασμένος αναστολέας του ενεργοποιητή CTLA4 των Τ-λεμφοκυττάρων (abatacept, CTLA4-IgG)

Το abatacept (Orencia®) είναι ανασυνδιασμένη πρωτεΐνη του CTLA4 με IgG (CTLA4-IgG), που ανταγωνίζεται το CD28 στη σύνδεση με το CD80/86, αναστέλλοντας έτσι τη διέγερση του Τ-λεμφοκυττάρου.

Σε τυχαιοποιημένες διπλά τυφλές μελέτες φάσης IIb^{66,67} και III⁶⁸, η προσθήκη abatacept σε ασθενείς με ΡΑ και ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη βελτίωσε την κλινική εικόνα. Στους 6 μήνες επιτεύχθηκε ACR50 στο 39,9% και ACR70 στο 19,8% των ασθενών και ακόμα μεγαλύτερη βελτίωση στο ένα έτος, με συνοδό επιβράδυνση των ακτινολογικών βλαβών. Ωστόσο σημειώθηκε μικρή αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων (μελέτη AIM)⁶⁸. Σε εξάμηνη τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo μελέτη (ATTAIN)⁶⁹ σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε αναστολείς του TNFα, η προσθήκη abatacept σε κλασικό DMARD βελτίωσε τους δείκτες ενεργότητας της νόσου ήδη από την 15^η ημέρα. Στους 6 μήνες επιτεύχθηκε ACR50 στο 20,3%, βελτίωση της ποιότητας ζωής και ύφεση σύμφωνα με την πτώση του DAS28 στο 10% των ασθενών. Αντίθετα, η προσθήκη abatacept σε αντι-TNFα παράγοντες ή anakinra συνοδεύτηκε από αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων και για το λόγο αυτό δεν συστήνεται συχορήγηση του abatacept με αντι-TNFα παράγοντες ή με anakinra^{70,71}.

5. Ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 (Tocilizumab, ANTI-IL-6R)

Η δράση της ιντερλευκίνης-6 (IL-6) εξασκείται μέσω της σύνδεσής της με τον υποδοχέα της (IL-6R), μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη 80 kDa που συνδέεται με την κυτταροκίνη με χαμηλή ισχύ. Η σύνδεση IL-6—IL-6R από μόνη της δεν οδηγεί σε ενεργοποίηση του κυττάρου, καθώς απαιτείται πρώτα σύνδεση της IL-6 με τον IL-6R ή με το διαλυτό υποδοχέα της IL-6 (sIL-6R) που είναι το προϊόν ενζυμικής λύσης. Το σύμπλεγμα IL-6—IL-6R συνδέεται κατόπιν με την γλυκοπρωτεΐνη gp130

της κυτταρικής επιφανείας και το σχηματιζόμενο τριμερές συνδέεται με ένα όμοιο του και έτσι ισχυροποιείται το σήμα και λαμβάνει χώρα η ενδοκυτάρια μεταγωγή του. Η βιολογική δράση της IL-6 μπορεί να ανασταλεί μέσω αναστολής της IL-6, της IL-6R ή της gp130⁷². Το tocilizumab είναι ένα ανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του IL-6R και αναστέλλει τη δράση της IL-6.

Σε μία Ιαπωνική πολυκεντρική, διπλά τυφλή μελέτη φάσης II⁷³ και σε διπλά τυφλή τυχαιοποιημένη μελέτη σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη (μελέτη CHARISMA)⁷⁴ το tocilizumab, στη δόση των 8 mg/Kg ανά μήνα, μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη την 16^η εβδομάδα πέτυχε ACR50 στο 41% και 53% των ασθενών, αντίστοιχα. Τα αντίστοιχα ACR70 ποσοστά ήταν 16% και 37%.

Παρενέργειες των βιολογικών νοσοτροποποιητικών φαρμάκων

Μολονότι δεν είναι συχνές, μπορεί να είναι σοβαρές, από αναφυλακτικές αντιδράσεις μέχρι σοβαρές λοιμώξεις

Όπως με κάθε ανοσοκατασταλτικό, συστήνεται επαγρύπνιση για λοιμώξεις σε ασθενείς με βιολογικό παράγοντα. Ειδικά για τους αντι-TNFα παράγοντες υπάρχει αυξημένος κίνδυνος επανεργοποίησης της φυματίωσης και γίνεται έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση. Μπορεί επίσης να προκαλέσουν αναζωπύρωση του ιού της ηπατίτιδας Β και γι' αυτό θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με ηπατίτιδα Β. Όσα φάρμακα χορηγούνται με υποδόριες ενέσεις μπορεί να προκαλέσουν τοπικές δερματικές αντιδράσεις. Τα χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση (μη ανθρώπινα) μπορεί να προκαλέσουν συστηματικές αλλεργικές αντιδράσεις μέχρι αναφυλακτικό σοκ (tocilizumab)⁷⁴. Άλλες παρενέργειες που παρατηρήθηκαν με το tocilizumab είναι σηψαιμία, ουδετεροπενία, αύξηση ηπατικών ενζύμων και αύξηση ολικής χοληστερόλης με μείωση HDL⁷⁴. Η ασφάλεια ή όχι των βιολογικών φαρμάκων δεν έχει τεκμηριωθεί στη κύηση και γι' αυτό δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται⁷⁵.

Η ΘΕΣΗ ΤΗΣ ΠΡΕΔΝΙΖΟΝΗΣ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΡΑ

Η ταχεία καταστολή της φλεγμονής που επιτυγχάνεται με την πρεδνιζολόνη την καθιέρωσε ως γέφυρα ώσπου να δράσουν τα βραδέως δρώντα DMARDs. Σήμερα, τα κορτικοστεροειδή θεωρούνται από πολλούς ως DMARDs. Μερικές φορές δόθηκε πρεδνιζολόνη αρχικά σε μεγάλη δόση (60 mg/ημερα) που σε 4-6 εβδομάδες μειώθηκε σταδιακά σε 7,5 mg/ημερα⁷⁵. Η προσθήκη 7,5 mg πρεδνιζολόνης σε DMARDs επιβράδυνε την ακτινολογική εξέλιξη (αύξηση του Sharp score κατά 1,8 έναντι 3,5 στην ομάδα μόνο με DMARDs) και βοήθησε στην επίτευξη υψηλότερου ποσοστού ύφεσης (55,5% έναντι 32,8%, αντίστοιχα)⁷⁶. Η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών στις δύο ομάδες ήταν παρόμοια. Η προσθήκη 5 mg πρεδνιζολόνης σε μεθοτρεξάτη ή σε χρυσό σε μία άλλη μελέτη επίσης επιβράδυνε την ακτινολογική εξέλιξη αλλά αύξησε τις ανεπιθύμητες ενέργειες⁷⁷.

Οι παρενέργειες των κορτικοειδών είναι δόσοεξαρτώμενες και ορισμένες γνωστές παρενέργειες, όπως η οστεονέκρωση, η μυοπάθεια, η ψύχωση και η παγκρεατίτιδα πρακτικά δεν παρατηρούνται σε θεραπεία με χαμηλή δόση κορτικοειδών (<7,5mg)⁷⁸. Ενώ αντίθετα, απώλεια οστικής μάζας μπορεί να συμβεί ακόμη και με δόση 2,5 mg/ημέρα. Οι ασθενείς έχουν μείωση της ποιότητας των οστών και αυξημένο κίνδυνο καταγμάτων αλλά η παρενέργεια αυτή μπορεί να προληφθεί με αντι-οστεοπορωτική αγωγή με διφωσφονικά και ασβέστιο. Ο ρόλος των κορτικοειδών στην αθηρωμάτωση της ΡΑ είναι αμφιλεγόμενος, αφενός επιβαρύνουν το λιπιδαιμικό προφίλ, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο στεφανιαίας νόσου και αφετέρου έχουν ισχυρή αντιφλεγμονώδη δράση με μείωση της CRP, εξασκώντας έτσι αντι-αθηρωματική επίδραση στα αγγεία. Η προκαλούμενη από τα γλυκοκορτικοειδή υπεργλυκαιμία είναι δόσοεξαρτώμενη. Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη διαβήτη, υπό θεραπεία με κορτικοειδή, είναι η αυξημένη ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη, η παχυσαρκία και ο προηγούμενος διαβήτης της κύησης. Η ανακατανομή

του σωματικού λίπους και η αύξηση του σωματικού βάρους συμβαίνουν ακόμα και στις χαμηλές δόσεις. Οι επιπλοκές με λοιμώξεις θεωρούνται σπάνιες με χαμηλή δόση πρεδνιζολόνης αλλά βρέθηκε δόσο-εξαρτώμενος κίνδυνος νοσηλείας για πνευμονία (HR = 1,4 για ημερήσια δόση πρεδνιζολόνης < 5mg, HR = 2,1 για δόση 5-10 mg και HR = 2,3 για δόση >10 mg)⁷⁹.

Η ΘΕΣΗ ΤΩΝ ΣΤΑΤΙΝΩΝ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΡΑ

Η συμβολή της αθηρομάτωσης στη νοσηρότητα και θνησιμότητα της ΡΑ, και παράλληλα η παρατηρούμενη ευεργετική δράση των στατινών στη μείωση της απελευθέρωσης κυτταροκινών από τα μονοκύτταρα και τους ινοβλάστες του αρθρικού υμένα σε ΡΑ ασθενείς και στη μείωση της αρθρικής φλεγμονής σε πειραματικά μοντέλα αρθρίτιδας⁸⁰, οδήγησε στη κλινική δοκιμή τους της χρήσης τους σε ΡΑ ασθενείς. Σε διπλά τυφλή μελέτη (TARA)⁸¹ η χορήγηση atorvastatίνης (40mg) επιπρόσθετα της προϋπάρχουσας θεραπείας με DMARDs, σε 116 ασθενείς με ΡΑ, βελτίωσε σημαντικά στους 6 μήνες τον δείκτη DAS28 στο 31% των ασθενών (έναντι 10% των μαρτύρων). Η μελέτη αυτή, παρά το μικρό της μέγεθος, δείχνει μία ήπια αντιφλεγμονώδη δράση της atorvastatίνης και χρήζει επιβεβαίωσης από μεγαλύτερες τυχαίοποιημένες μελέτες.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ ΣΤΗ ΡΑ

Η βελτίωση του ACR20 αντιπροσωπεύει την ελάχιστη βελτίωση που χρησιμοποιείται στις κλινικές δοκιμές ως μέσο επιβεβαίωσης της αποτελεσματικότητας του δοκιμαζόμενου φαρμάκου, έναντι του εικονικού φαρμάκου, και δεν αποτελεί κλινικά σημαντική μεταβολή στο επίπεδο εκτίμησης της κατάστασης του ασθενούς. Η υψηλή αποτελεσματικότητα των αντι-TNFα παραγόντων συνέβαλε στην αναθεώρηση των θεραπευτικών στόχων στη ΡΑ. Σήμερα, ο στόχος είναι η επίτευξη και διατήρηση μακροχρόνιας ύφεσης⁶, όπως αυτή ορίζεται από τα κριτήρια ύφεσης της Ευρωπαϊκής Ομάδας κατά της Αρθρίτιδας και των Ρευματισμών (EULAR)⁸² ή του ACR⁸³. Η επίτευξη μακροχρόνιας ύφεσης είναι

απαραίτητη, ώστε να αποτραπούν οι ακτινολογικές αλλοιώσεις και να διατηρηθεί ικανοποιητική η λειτουργικότητα των αρθρώσεων και η ποιότητα ζωής των ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η θεραπεία της ΡΑ έχει αλλάξει σημαντικά κατά τα τελευταία χρόνια. Η εισαγωγή νέων φαρμάκων πρόσφερε θεραπευτικές επιλογές και στους ασθενείς με ανθεκτική νόσο που, μέχρι πρότινος, αποτελούσαν μία δύσκολη ομάδα. Η αναγνώριση ότι, ακτινολογικές βλάβες συμβαίνουν νωρίς κατά τη φυσική πορεία της ΡΑ μετέβαλε τη θεραπευτική στρατηγική. Η θεραπεία με DMARDs πρέπει να εφαρμόζεται έγκαιρα, ενώ ο συνδυασμός τους φαίνεται να είναι πιο αποτελεσματικός από τη μονοθεραπεία. Η στενή παρακολούθηση της ενεργότητας της ΡΑ με σύνθετους δείκτες είναι απαραίτητη και η τροποποίηση της θεραπείας σύμφωνα με αυτούς είναι πιο αποτελεσματική. Σήμερα, στόχος της θεραπείας της ΡΑ είναι η επίτευξη παρατεταμένης ύφεσης και το θεραπευτικό οπλοστάσιο των κλασικών και των βιολογικών DMARDs κάνει σήμερα το στόχο περισσότερο εφικτό.

Current concepts in the treatment of rheumatoid arthritis

Athanasios Koutroumpas, MD, Lazaros I. Sakkas, MD, PhD

Rheumatology Department, Medical School of Thessaly University, and University General Hospital of Larisa, Larisa

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a chronic immune-mediated inflammatory disease of unknown origin. In the recent years, apart from the classical disease modifying drugs (DMARDs), the targeted biological therapies (biological DMARDs) are used for the treatment of RA. Biological DMARDs include the TNFα-blockers (infliximab, etanercept, adalimumab), the IL-1 receptor antagonist (anti-IL1Ra, anakinra), the anti-B cell therapy (anti-CD20, rituximab), and the inhibitor of T-cell activation

(CTLA4-Ig, abatacept), whereas in the final stages of clinical trials are the IL-6 receptor antagonist (anti-IL-6R, tocilizumab) and some other biological medications.

Early introduction of a DMARD or combination of DMARDs, tight control of RA activity and analogous modification of treatment lead to a better therapeutic outcome. Addition of corticosteroids improves outcome at the expense of side effects of corticosteroids. In this review we highlight recent advances in the therapeutic management of RA.

Hellenic Rheumatology 2007; 18(3):218-234

Key words: *anti-B cell therapy, biological drugs, disease modifying anti-rheumatic drugs, anti-TNFα, rheumatoid arthritis*

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Scott DL, Symmons DPM, Coulton BL. Long-term outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. *Lancet* 1987;329: 1108-11
2. Nishimoto N and Tadimitsu K. Interleukin-6: from bench to bedside. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2006;2: 619-26
3. Flannery CR, Little CB, Hughes CE, Curtis CL, Caterson B, Jones SA. IL-6 and its soluble receptor augment aggrecanase-mediated proteoglycan catabolism in articular cartilage. *Matrix Biol* 2000;19: 549-53
4. Fuchs HA, Kaye JJ, Callahan LF. Evidence of significant radiographic damage in rheumatoid arthritis within the first 2 years of disease. *J Rheumatol* 1989;16: 585-91
5. Lard LR, Visser H, Speyer I, vander 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
6. Luqmani R, Hennell S, Estrach C, Birrell F, Bosworth A, Davenport G et al. British Society for Rheumatology and British Health Professionals in Rheumatology Guideline for the Management of Rheumatoid Arthritis (the first two years) *Rheumatology* 2006;45:1167-9
7. Tugwell P, Pincus T, Yocum D, Stein M, Gluck O, Kraag G et al. Combination therapy with cyclosporine and methotrexate in severe rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 1995;333:137-41
8. O'Dell J. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate alone, sulfasalazine and hydroxychloroquine, or a combination of all three medications. *N Engl J Med* 1996;334: 1287-91
9. Boers M, Verhoeven AC, Markusse HM, van de Laar MA, Westhovens R, van Denderen JC et al. Randomised comparison of combined step-down prednisolone, methotrexate and sulfasalazine with sulfasalazine alone in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Lancet* 1997;350: 309-18
10. Mottonen T, Hannonen P, Leirisali-Repo M, Nissila M, Kautiainen H, Korpela M et al, the FIN-RACo Trial Group. Comparison of combination therapy with single-drug therapy in early rheumatoid arthritis: a randomized trial. *Lancet* 1999;353:1568-73
11. Kremer JM, Genovese MC, Cannon GW, Caldwell JR, Cush JJ, Furst DE et al. Concomitant leflunomide therapy in patients with active rheumatoid arthritis despite stable doses of methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2002;137: 726-33
12. Van Riel P. Leflunomide improves the clinical response in patients with active rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21: 695-6
13. Weinblatt ME, Kremer JM, Coblyn JS, Maier AL, Helfgott SM, Morrell M et al. Pharmacokinetics, safety and efficacy of combination treatment with methotrexate and leflunomide in patients with active rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1999;42: 1322-8
14. O'Dell JR, Leff R, Paulsen G, Haire C, Mallek J, Eckhoff PJ et al. Treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate and hydroxychloroquine, methotrexate and sulfasalazine, or a combination the three medications: results of a two year randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46: 1164-70
15. Lehman AJ, Esdaile JM, Klinkhoff AV, Grant E, Fitzgerald A, Canvin J et al. A 48-week, randomized, double-blind, double-observer, placebo-controlled multicenter trial of combination methotrexate and intramuscular gold therapy in rheumatoid arthritis. Results of the METGO study.

- Arthritis Rheum 2005;52: 1360-70
16. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJS, Hazes JM, et al. Clinical and radiographic outcomes of four different treatment strategies in patients with early rheumatoid arthritis (the BeSt study). A randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52: 3381-90
 17. O'Dell JR, Elliott JR, Mallek JA, Mikuls TR, Weaver CA, Glickstein S et al. Treatment of early rheumatoid arthritis. Doxycycline plus methotrexate, versus methotrexate alone. *Arthritis Rheum* 2006;54: 621-7
 18. Smolen JS, Aletaha D, Keystone E. Superior efficacy of combination therapy for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2005;52: 2975-83
 19. Jansen G, van der Heijden J, Oerlemans R, Lems WF, Ifergan I, Scheper RJ et al. Sulphasalazine is a potent inhibitor of the reduced folate carrier: implications for combination therapies with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50: 2130-9
 20. Grigor C, Capell H, Stirlinga, McMahon AD, Lock P, Vallance R 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: 263-9
 21. Smolen JS, Sokka T, Pincus T, Breedveld FC. A proposed treatment algorithm for rheumatoid arthritis: aggressive therapy, methotrexate and quantitative measures. *Clin Exp Rheumatol* 2003;21(suppl 31):S209-10
 22. Klareskog L, van der Heijde D, de Jager JP, Gough A, Kalden J, Malaise M et al. Therapeutic effect of the combination of etanercept and methotrexate compared with each treatment alone in patients with rheumatoid arthritis: double-blind randomized controlled trial. *Lancet* 2004;363: 675-81
 23. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2002;46: 1443-50
 24. Lipsky PE, Van der Heijde DMFM, StClair WE, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR et al. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000;343:1594- 602
 25. Maini R, St Clair EW, Breedveld F, Furst D, Kalden J, Weisman M et al. Infliximab, (chimeric anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate: a randomized phase III trial. *Lancet* 1999;354: 1832-9,
 26. Maini R, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH et al. Sustained improvement over two years in physical function, structural damage and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with Infliximab and methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1051-65
 27. St Clair EW, van der Heijde DMFM, Smolen JS, Maini RN, Bathon JM, Emery P et al. Combination of infliximab and methotrexate therapy for early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004;50:2432-43
 28. Breedveld F, Weisman MH, Kavanaugh AF, Cohen SB, Pavelka K, van Vollenhoven R 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 previous methotrexate treatment. *Arthritis Rheum* 2006;54:26-37
 29. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA et al. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor α monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:35-45
 30. Smolen JS, Han C, Bala M, Maini RN, Kalden JR, van der Heijde D et al. Evidence of radiographic benefit of treatment with infliximab plus methotrexate in rheumatoid arthritis patients who had no clinical improvement: A detailed subanalysis of data from the anti-tumor necrosis factor trial in rheumatoid arthritis with concomitant therapy study. *Arthritis Rheum* 2005;52:1020-30
 31. Landewe R, van der Heijde D, Klareskog L, van Hollenoven R, Fatenejad S. Disconnect between inflammation and joint destruction after treatment with etanercept plus methotrexate. Results from the trial of etanercept and methotrexate with radiographic and patient outcomes. *Arthritis Rheum* 2006;54:3119-25.
 32. Ledingham J and Deighton C. Update on the British Society for Rheumatology guidelines for prescribing TNF α blockers in adults with rheumatoid arthritis (update of previous guidelines of April 2001). *Rheumatology*

- 2005;44: 157-63
33. Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία. Συστάσεις για τη θεραπεία των ρευματικών νοσημάτων με βιολογικούς παράγοντες, Αθήνα 2005
 34. Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Emery P et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2006. *Ann Rheum Dis* 2006;65(Suppl III):iii2-iii15
 35. Van der Bijl AE, Goekoop-Ruiterman YPM., de Vries-Bouwstra JK, ten Wolde S, Han K H., van Krugten MV et al. Infliximab and methotrexate as induction therapy in patients with early rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2007;56: 2129-34
 36. Goekoop-Ruiterman YPM, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJSM, Hazes JMW et al. Comparison of Treatment Strategies in Early Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 406-15.
 37. Gomez-Reino JJ, Carmona L and the BIOBADASER group. Switching TNF antagonists in patients with chronic arthritis : an observational study of 448 patients over a four-year period. *Arthritis Res Ther* 2006;8: R29-R33
 38. Hyrich KL, Lunt M, Watson KD, Symmons DPM and Silman A, for the British Society for Rheumatology Biologics Register. Outcomes after switching from one anti-tumor necrosis factor α agent to a second anti-tumor necrosis factor α agent in patients with rheumatoid arthritis: Results from a large UK national cohort study. *Arthritis Rheum* 2007;56: 13-20
 39. Van Vollenhoven R. Switching between anti-tumour necrosis factors: trying to get a handle on a complex issue. *Ann Rheum Dis* 2007;66: 849-51
 40. Furst DE, Gaylis N, Bray V, Olech E, Yocum D, Ritter J et al. Open-label, pilot protocol of patients with rheumatoid arthritis who switch to infliximab after an incomplete response to etanercept: the opposite study *Ann Rheum Dis* 2007;66:893-9
 41. Περίληψη χαρακτηριστικών προϊόντος: Remicade
 42. Zink A, Listing J, Kary S, Ramlau P, Stoyanova-Scholz M, Babinsky K et al. Treatment continuation in patients receiving biological agents or conventional DMARD therapy. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1274-9
 43. Flendrie M, Creemers MCW, Welsing PMJ, den Broeder AA, van Riel PLCM. Survival during treatment with tumour necrosis factor blocking agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2003;62(Suppl II): ii30-ii33
 44. Geborek P, Crnkic M, Petersson IF, Saxne T for the South Swedish Arthritis Treatment Group. Etanercept, infliximab, and leflunomide in established rheumatoid arthritis: clinical experience using a structured follow up programme in southern Sweden. *Ann Rheum Dis* 2002;61: 793-8
 45. Finch A, Simard JF, Gabay C, Guerne P-A, for the SCQM physicians. Evidence for differential acquired drug resistance to anti-tumour necrosis factor agents in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 746-52
 46. Bresnihan B, Alvaro-Gracia JM, Cobby M, Doherty M, Domljan Z, Emery P et al. Treatment of rheumatoid arthritis with recombinant human intrleukin-1 antagonist. *Arthritis Rheum* 1998;41: 2196-2204
 47. Nuki G, Breshinan B, Bear MB, McCabe D for the European Group of Clinical Invastigators. Long term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant human intrleukin-1 antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46: 2838-46
 48. Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW et al. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a human intrleukin-1 antagonist, in combination with methotrexate: results of 24 week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46: 614-24
 49. Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester G-R, Tesser J et al. Anakinra, a recombinant human intrleukin-1 antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: a large, international, multicenter, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 2003;48: 927-34
 50. Konttinen L, Kankaanpaa E, Luosujarvi R, Blafield H, Vuori K, Hakala M et al. Effectiveness of anakinra in rheumatic disease in patients naive to biological drugs or previously on TNF blocking drugs : an observational study. *Clin Rheumatol* 2006;25:

- 882-4
51. Den Broeder AA, de Jong E, Franssen MJAM, Jeurissen MEC, Flendrie M, van de Hoogen FHJ. Observational study on efficacy, safety and drug survival of anakinra in rheumatoid arthritis patients in clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 760-2
 52. Cohen SB, Moreland LW, Cush JJ, Greenwald MW, Block S, Shergy WJ et al. A multicentre, double-blind, placebo controlled trial of anakinra (Kineret), a recombinant interleukin-1 receptor antagonist, in patients with rheumatoid arthritis treated with background methotrexate. *Ann Rheum Dis* 2004;63: 1062-8.
 53. Bresnihan B, Newmark R, Robbins S, Genant HK. Effects of anakinra monotherapy on joint damage in patients with rheumatoid arthritis. Extension of a 24-week randomized, placebo-controlled trial. *J Rheumatol* 2004;31: 1103-11
 54. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff M, Schechtman J, Burmester GR, Bennett R et al. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 1006-12
 55. Pascual V, Allantaz F, Arca E, Punaro M and Banchereau J. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *J Exp Med* 2005;201: 1479-84
 56. Buch MH, Bingham SJ, Seto Y, McGonagle D, Bejarno V White J et al. Lack of response to anakinra in rheumatoid arthritis following tumor necrosis factor blockade. *Arthritis Rheum* 2004;50: 725-28
 57. Saxne T, Larsson L, Geborek P. Results of anakinra treatment in rheumatoid arthritis patients previously treated with tumor necrosis factor alpha blockade: comment on the article by Buch et al. *Arthritis Rheum* 2004;50: 3049-50
 58. Langer HE, Missler-Karger B. Kineret: efficacy and safety in daily clinical practice: an interim analysis of the Kineret response initiative (Kreative) protocol. *Int J Clin Pharm Res* 2003;4: 119-128
 59. Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R et al. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50: 1412-19
 60. Cohen SB. Updates from B-cell trials: efficacy. *J Rheum* 2006;33(Suppl 77):12-17
 61. Edwards JCW, Cambridge G. Sustained improvement of rheumatoid arthritis following a protocol designed to deplete B lymphocytes. *Rheumatology* 2001;40: 205-11
 62. Emery P, Fleischmann RM, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIb double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial (DANCER). *Arthritis Rheum* 2006;54: 1390-440
 63. Cohen S, Emery P, Greenwald M, Dougados M, Furie RA, Genovese MC et al. Efficacy and safety of rituximab in active rheumatoid arthritis patients who experienced an inadequate response to one or more anti-TNF therapies (REFLEX study). *Arthritis Rheum* 2006;54: 2793-806
 64. Smolen JS, Keystone EC, Emery P, Breedweld FC, Betteridge N, Burmester GR et al. Consensus statement on the use of rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66: 143-50
 65. Finckh A, Ciurea A, Brulhart L, Kyburz, Moller B, Dehler S et al. B cell depletion may be more effective than switching to an alternative anti-tumor necrosis factor agent in rheumatoid arthritis patients with inadequate response to anti-tumor necrosis factor agents. *Arthritis Rheum* 2007;56: 1417-23
 66. Kremer JM, Dougados M, Emery P, Durez P, Sibilia J, Shergy W et al. Treatment of rheumatoid arthritis with the selective costimulation modulator abatacept: Twelve-month results of a phase IIb, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2005;52: 2263-71
 67. Kremer JM, Westhovens R, Leon M, Di Giorgio E, Alten R, Steinfeld S et al. Treatment of Rheumatoid Arthritis by Selective Inhibition of T-Cell Activation with Fusion Protein CTLA4Ig. *N Engl J Med* 349:1907-9
 68. Kremer JM, Genant HK, Moreland LW, Russell AS, Emery P, Abud-Mendoza C et al. Effects of Abatacept in Patients with Methotrexate-Resistant Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2006;144: 865 - 76
 69. Genovese MC, Becker J-C, Schiff M, Luggen M, Sherrer Y, Kremer J et al. Abatacept for rheumatoid

- arthritis refractory to tumor necrosis factor α inhibition. *N Engl J Med* 2005;353: 1114-23
70. Weinblatt M, Combe B, Covucci A, Aranda R, Becker JC, Keystone E. Safety of selective costimulation modulator abatacept in rheumatoid arthritis patients receiving background biologic and non biologic disease-modifying antirheumatic drugs. *Arthritis rheum* 2006;54:2807-16
71. Weinblatt M, Schiff M, Goldman A, Kremer J, Luggen M, Li T et al. Selective costimulation modulation using abatacept in patients with active rheumatoid arthritis while receiving etanercept: a randomised clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2007;66:228-34.
72. Kishimoto T, Tanaka T, Yoshida K, Akira S, Taga T. Cytokine signal transduction through a homo- or heterodimer of gp130. *Ann NY Acad Sci* 1995;766: 224-34
73. Nishimoto N, Yoshizaki K, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T et al. Treatment of rheumatoid arthritis with humanized anti-interleukin-6 receptor antibody: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2004;50: 1761-9
74. Maini RN, Taylor PC, Szechinski J, Pavelka K, Broll J, Balint G et al, for the CHARISMA Study Group. Double-blind randomized controlled clinical trial of the interleukin-6 receptor antagonist, tocilizumab, in European patients with rheumatoid arthritis who had an incomplete response to methotrexate. *Arthritis Rheum* 2006;54: 2817-29
75. Landewe RB, Boers M, Verhoeven AC, Westhovens R, van de Laar MAFJ, Markusse HM et al. COBRA combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: Long-term structural benefits of a brief intervention. *Arthritis Rheum* 2002;46: 347-56
76. Swenson B, Boonen A, Albertsson K, van der Heijde D, Keller G and 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 the remission rate: A two-year randomized trial. *Arthritis Rheum* 2005;52: 3360-6
77. Wassenberg S, Rau R, Steinfeld P and Zeidler H for the Low-Dose Prednisolone therapy Study Group. Very low-dose prednisolone in early rheumatoid arthritis retards radiographic progression over two years: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial *Arthritis Rheum* 2005;52: 3371-80
78. Da Silva JAP, Jacobs JWG, Kirwan JR, Boers M, Saag KG, Ines LBS et al. Safety of low dose glucocorticoid treatment in rheumatoid arthritis: published evidence and prospective trial data. *Ann Rheum Dis* 2006;65: 285-293
79. Wolfe F, Caplan L and Michaud K. Treatment for rheumatoid arthritis and the risk of hospitalization for pneumonia: Associations with prednisone, disease-modifying antirheumatic drugs, and anti-tumor necrosis factor therapy. *Arthritis Rheum* 2006;54: 628-34
80. Leung BP, Sattar N, Crilly A, Prach M, McCarey DW, Payne H et al. A novel anti-inflammatory role for simvastatin in inflammatory arthritis. *J Immunol* 2003;170: 1524-30
81. McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakova O, Ford I et al. Trial of atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo-controlled trial. *Lancet* 2004;363: 2015-21
82. van Gestel AM, Prevoe MLL, van't Hof MA, van Rijswijk MH, van de Putte LBA, van Riel PLCM. Development and validation of the European League Against Rheumatism response criteria for rheumatoid arthritis: Comparison with the preliminary American College of Rheumatology and the World Health Organization/International League Against Rheumatism criteria. *Arthritis Rheum* 1996;39: 34-40
83. Felson DT, Anderson JJ, Boers M, Bombardier C, Furst DE, Goldsmith C et al. American College of Rheumatology preliminary definition of improvement in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1995;38: 727-735