

# Η θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας το 2010

**Παναγιώτης Αθανασίου**

Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών,  
Διευθνής Ρευματολογικού Τμήματος,  
Γ.Ν. Θεσσαλονίκης «Άγιος Παύλος»

## 1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι χρόνια συστηματική φλεγμονώδης νόσος αυτοάνοσης αιτιολογίας<sup>1</sup>. Είναι μια πολυσυστηματική νόσος που προσβάλλει όλα τα συστήματα οργάνων. Το κύριο όργανο που προσβάλλει η νόσος είναι οι αρθρώσεις που φέρουν ορογόνο υμένα. Η διεργασία της νόσου προκαλεί υπερπλασία των κυττάρων του ορογόνου υμένα, υπερβολική ποσότητα υγρού, φλεγμονώδη αντίδραση στον ορογόνο υμένα και τελικά την εμφάνιση του πόνου. Η νόσος οδηγεί συχνά σε καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και αγκύλωση των αρθρώσεων.

Το όνομα της νόσου προέρχεται από τον όρο «ρευματικός πυρετός», νόσημα που χαρακτηρίζεται και από πόνο στις αρθρώσεις και προέρχεται από την ελληνική λέξη «ρεύμα» που δηλώνει κάτι που κινείται. Η πρώτη αναγνωρισμένη περιγραφή της ρευματοειδούς αρθρίτιδας έγινε το 1800 από τον Γάλλο γιατρό Dr Augustin Jacob Landre-Beauvais (1772-1840) που εργαζόταν στο περίφημο νοσοκομείο Salpetriere στο Παρίσι<sup>2</sup>. Το όνομα δόθηκε στη νόσο το 1859 από τον Βρετανό ρευματολόγο Dr Alfred Garrod.

## 2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα προσβάλλει περίπου 1% του πληθυσμού. Η επίπτωσή της είναι περίπου 3 περιπτώσεις ανά 10.000 άτομα ανά έτος<sup>3</sup>. Οι γυναίκες προσβάλλονται 3 φορές συχνότερα από τους άνδρες. Η εισβολή της νόσου παρατηρείται συνήθεστερα μεταξύ των 40 και 50 ετών, αλλά μπορεί να προσβληθούν άνθρωποι οιασδήποτε ηλικίας. Η εισβολή είναι ασυνήθης πριν την ηλικία των 15 ετών και από την ηλικία αυτή η επίπτωση αυξάνεται με την ηλικία μέχρι

τα 80 έτη. Είναι 4 φορές συνηθέστερη στους καπνιστές απ' ό,τι στους μη καπνιστές. Σε μερικές ομάδες γηγενών Αμερικανών (Native Americans) έχει μεγάλο επιπολασμό (5-6%), ενώ οι καταγόμενοι από την περιοχή της Καραϊβικής έχουν μικρό επιπολασμό της νόσου. Ο επιπολασμός της νόσου στους συγγενείς πρώτου βαθμού πάσχοντες είναι 2-3% και η γενετική συμφωνία ως προς τη νόσο στους μονογονεείς διδύμους είναι περίπου 15-20%.

Σχετίζεται ισχυρά με το κληρονομούμενο αντιγόνο HLA-DR4 (ειδικότερα το DR0401 και DR0404) του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας. Έτσι, το οικογενειακό ιστορικό είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου.

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι συνήθης νόσος που μπορεί να προσέβαλε και αρχαίους πληθυσμούς<sup>4</sup>. Τα πρώτα γνωστά ίχνη αρθρίτιδας χρονολογούνται από το 4500 π.Χ. Κείμενο χρονολογούμενο από το 123 π.Χ. περιγράφει για πρώτη φορά συμπτώματα παρόμοια με αυτά της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Η νόσος παρατηρήθηκε σε σκελετούς γηγενών Αμερικανών που ανακαλύφθηκαν στην περιοχή του Tennessee στη βόρειο Αμερική. Στην Ευρώπη η νόσος ήταν σπάνια πριν το 1600 μ.Χ. Για τον λόγο αυτό οι ερευνητές πιστεύουν ότι η νόσος εξαπλώθηκε στην Ευρώπη και τον τότε επονομαζόμενο παλαιό κόσμο μέσω του Ατλαντικού τα χρόνια των μεγάλων ανακαλύψεων. Το 1859 η νόσος πήρε το σημερινό της όνομα.

Έχουν γίνει σημαντικές παρατηρήσεις από μελέτες οστών πριν από την εποχή του Κολόμβου. Τα οστά από την περιοχή του Tennessee δεν δείχνουν ίχνη φυματώσης παρά το ότι η νόσος ήταν πολύ διαδεδομένη εκείνη την εποχή στη βόρειο και νότιο Αμερική. Ο Jim Mobley διαπί-

στωσε με μελέτες ότι έχουν παρατηρηθεί στο παρελθόν επιδημίες φυματίωσης ακολουθούμενες από αύξηση στον αριθμό των περιπτώσεων ρευματοειδούς αρθρίτιδας μερικές γενεές αργότερα. Ο Mobley αποδίδει την έξαρση της αρθρίτιδας σε πίεση επιλογής που ασκήθηκε από τη φυματίωση. Ένα ανοσοποιητικό σύστημα σε υπερβολική ετοιμότητα προστατεύει από τη φυματίωση με κόστος τον αυξημένο κίνδυνο αυτοάνοσης νόσου, όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα.

Η τέχνη του Peter Paul Rubens μπορεί να δείχνει την επίδραση της ρευματοειδούς. Στους μεταγενέστερους πίνακές του τα χέρια δείχνουν παραμόρφωση σε συμφωνία με τα συμπτώματα της νόσου. Σημαντικές προσωπικότητες εμφάνισαν ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η Dorothy Hodgkin, επιστήμονας που βραβεύθηκε με το βραβείο Nobel, εμφάνισε βαριά παραμορφωτική ρευματοειδή σε ηλικία 28 ετών. Παρά ταύτα, συνέχισε την καριέρα της και ανέπτυξε την κρυσταλλογραφία με ακτίνες Χ. Ανακάλυψε επίσης τη δομή της ινσουλίνης και κατέστησε δυνατή την ανακάλυψη του γενετικού κώδικα. Ο August Renoir, ιμπρεσιονιστής ζωγράφος, εμφάνισε ρευματοειδή αρθρίτιδα και είναι πιθανό ότι το απαλότερο μεταγενέστερο ύφος του αντανάκλα κατά κάποιον τρόπο τη βαριά αναπηρία του. Ο Christian Barnard, ο πρώτος χειρουργός που έκανε μεταμόσχευση καρδιάς από άνθρωπο σε άνθρωπο αναγκάστηκε να συνταξιοδοτηθεί λόγω της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Έγραψε βιβλίο για τη ζωή με αρθρίτιδα. Ο James Coburn, ηθοποιός, ισχυρίστηκε ότι θεράπευσε τη νόσο με τη χρήση χαπιών που περιείχαν θειούχο ένωση και επέστρεψε στην ενεργό δράση.

### 3. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα είναι μια μορφή αυτοάνοσης νόσου. Οι αιτίες της παραμένουν ακόμη άγνωστες. Είναι συστηματική διαταραχή που προσβάλλει κυρίως τους ορογόνους υμένες.

Από παλαιότερα υπήρχαν υποψίες ότι ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να αποτελούν τον παράγοντα που δίνει το έναυσμα για την πρόκληση της νόσου. Η θεωρία της «λανθασμένης ταυτότητας» υποστηρίζει ότι η λοίμωξη διεγείρει την άνοση απόκριση, αφήνοντας πίσω της αντισώματα που μπορεί να είναι ειδικά για τον μικροοργανισμό που προκάλεσε τη λοίμωξη. Τα αντισώμα-

τα, ωστόσο, δεν είναι αρκετά ειδικά και προκαλούν μια άνοση προσβολή έναντι κάποιων κυττάρων του ξενιστή. Κάποιο μόριο του φυσιολογικού ξενιστή ομοιάζει με μόριο του μικροοργανισμού που προκάλεσε τη λοίμωξη και την αρχική άνοση απόκριση. Το φαινόμενο αυτό καλείται μοριακή μίμηση. Μερικοί μικροοργανισμοί που θεωρούνται ύποπτοι για την πρόκληση της ρευματοειδούς είναι το μυκόπλασμα (*Mycoplasma*), ο *Erysipelothrix*, ο ιός *Parvovirus B19* και ο ιός της ερυθράς (*rubella*). Παρόλα αυτά, όλες αυτές οι σχέσεις δεν έχουν ποτέ υποστηριχθεί από επιδημιολογικές μελέτες. Ωστόσο, επιδημιολογικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει την πιθανή σχέση μεταξύ της ρευματοειδούς και λοιμώξεων από δύο ερπητοϊούς, τον ιό *Epstein-Barr*<sup>5,6</sup> και τον ιό *Human Herpes 6*. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι πιθανότερο να δείχνουν παθολογική άνοση απόκριση στον ιό *Epstein-Barr*.

Δεν υπάρχουν επαρκείς ενδείξεις ότι φυσικοί και συναισθηματικοί παράγοντες, όπως η ένταση (*stress*), μπορεί να προκαλέσουν τη νόσο.

### 4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Τα κυριότερα δεδομένα που σχετίζονται με την παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι:

α. Η γενετική σχέση μεταξύ του HLA-DR4 και συναφών απλοτύπων του μείζονος συστήματος ιστοσυμβατότητας τάξης II – MHC Class II – και της πρωτεΐνης που σχετίζεται με τα T κύτταρα RPTN22.

β. Η σχέση μεταξύ του καπνίσματος και της νόσου που φαίνεται ότι μπορεί να είναι αιτιολογική.

γ. Η δραματική ανταπόκριση σε πολλές περιπτώσεις μετά από αποκλεισμό της κυτταροκίνης TNF-α.

δ. Παρόμοια δραματική ανταπόκριση στην ελάττωση των B λεμφοκυττάρων, αλλά έλλειψη παρόμοιας ανταπόκρισης στην ελάττωση των T λεμφοκυττάρων.

ε. Η παρουσία αυτοαντισωμάτων έναντι του IgGFc, που είναι γνωστά ως ρευματοειδείς παράγοντες, και αντισωμάτων έναντι κιτρυλλιωμένων πεπτιδίων.

Τα δεδομένα αυτά δείχνουν ότι η νόσος περιλαμβάνει παθολογική αλληλεπίδραση μεταξύ των T και B κυττάρων, κατά την οποία αντιγόνα παρουσιάζονται από τα B κύτταρα στα T κύττα-

ρα μέσω HLA-DR προκαλώντας τη βοήθεια των T κυττάρων και την επακόλουθη παραγωγή των ρευματοειδών παραγόντων<sup>7</sup> και των αντισωμάτων έναντι κιτρυλλιωμένων πεπτιδίων<sup>8</sup>. Κατόπιν επάγεται φλεγμονή είτε μέσω παραγώντων των B κυττάρων είτε μέσω παραγώντων των T κυττάρων διεγείροντας την απελευθέρωση TNF-α και άλλων κυτταροκινών. Η διεργασία μπορεί να διευκολύνεται από την επίδραση του καπνίσματος στην κιτρυλλίωση αλλά η στοχαστική επιδημιολογία υποδεικνύει ότι το βήμα που καθορίζει τον ρυθμό στη γένεση της νόσου σε προδιατεθειμένα άτομα μπορεί να είναι ενδογενής τυχαία διεργασία στην άνοση απόκριση καθαυτήν. Τέτοια ενδογενής στοχαστική διεργασία μπορεί να είναι ο ανασυνδυασμός και η μετάλλαξη του γονιδίου του υποδοχέα των T κυττάρων<sup>9</sup> ή των ανοσοσφαιρινών.

Η συζήτηση για τη συμβολή των ανοσοσυμπλεγμάτων και των παραγώντων των T κυττάρων στην παθοφυσιολογία της φλεγμονής στη ρευματοειδή αρθρίτιδα συνεχίζεται εδώ και 30 χρόνια. Αμφότερα τα T και τα B κύτταρα είναι ουσιώδη για τη νόσο. Ωστόσο, κανένας από τους δύο τύπους αυτούς κυττάρων δεν είναι σημαντικός στη θέση της φλεγμονής. Φαίνεται ότι οι παράγοντες που δίνουν το έναυσμα και προκαλούν τη διαίωση της φλεγμονής είναι τα ανοσοσυμπλέγματα, βασισμένα σε αντισώματα που έχουν παραχθεί αλλού. Επιπροσθέτως, πειραματική δουλειά υποδεικνύει ότι τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που διαδραματίζουν κάποιο ρόλο τοπικά είναι τα πλασματοκύτταρα, που προέρχονται από τα B κύτταρα και παράγουν σε ποσότητες αντισώματα που έχουν επιλεγεί στο στάδιο του B λεμφοκυττάρου.

Ο TNF-α κατέχει κυρίαρχη θέση<sup>10</sup>, αλλά και άλλες κυτταροκίνες – χυμικοί διαμεσολαβητές – φαίνεται ότι συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία της φλεγμονής στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Ο αποκλεισμός του TNF-α δεν ωφελεί όλους τους ασθενείς ή τους ιστούς, καθώς η πνευμονική νόσος και τα οζίδια μπορεί να επιδεινώνονται. Ο αποκλεισμός της ιντερλευκίνης-1, της ιντερλευκίνης-15 και της ιντερλευκίνης-16 μπορεί να έχουν επωφελή αποτελέσματα ενώ σημαντικός μπορεί να είναι και ο αποκλεισμός της ιντερλευκίνης-17. Τα γενικά συμπτώματα όπως ο πυρετός, η κακουχία, η απώλεια της όρεξης και η απώλεια βάρους μπορεί να προκαλούνται από τις κυτταροκί-

νες που απελευθερώνονται στην κυκλοφορία.

Όπως με τις περισσότερες αυτοάνοσες νόσους, ο διαχωρισμός μεταξύ των αιτιών που προκαλούν τη διεργασία και αυτών που επιτρέπουν την επιμονή της είναι σημαντικός. Οι παράγοντες που επιτρέπουν στην παθολογική άνοση απόκριση, όταν αυτή επισυμβεί, να γίνει μόνιμη και χρόνια έχουν αρχίσει να γίνονται κατανοητοί. Η γενετική σχέση μεταξύ του HLA-DR4 και του γονιδίου RPTN22 δείχνει ότι υπάρχει διαταραχή στο κατώφλι της ρύθμισης της άνοσης απόκρισης. Έχει επίσης διασαφηνιστεί από πρόσφατες μελέτες ότι αυτοί οι γενετικοί παράγοντες μπορεί να αλληλεπιδρούν με τον περιβαλλοντικό παράγοντα κινδύνου για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, το κάπνισμα. Άλλοι επιδημιολογικοί παράγοντες μπορεί να τροποποιούν τον κίνδυνο εμφάνισης ρευματοειδούς. Ορμονικοί παράγοντες μπορεί να εξηγούν ορισμένα χαρακτηριστικά της νόσου, όπως η συχνότερη εμφάνισή της στις γυναίκες, η όχι και σπάνια εμφάνισή της μετά τον τοκετό και η τροποποίηση της νόσου από τη χρήση ορμονικών σκευασμάτων.

Όταν η παθολογική άνοση απόκριση εγκατασταθεί, αν και μπορεί να περάσουν αρκετά χρόνια πριν την εμφάνιση των συμπτωμάτων, τα πλασματοκύτταρα που προέρχονται από τα B λεμφοκύτταρα παράγουν ρευματοειδείς παράγοντες και αντισώματα έναντι κιτρυλλιωμένων πεπτιδίων IgG και IgM σε μεγάλες ποσότητες. Φαίνεται ότι αυτά ενεργοποιούν τα μακροφάγα μέσω του Fc υποδοχέα και της σύνδεσης του συμπληρώματος. Η διεργασία αυτή συμβάλλει στη φλεγμονή του ορογόνου υμένα<sup>11</sup>, την εμφάνιση οιδήματος, αγγειοδιαστολής και διήθησης από ενεργοποιημένα T κύτταρα, κυρίως CD4 σε οζώδεις συνarthρώσεις και CD8 σε διάχυτες διηθήσεις. Τα μακροφάγα του ορογόνου υμένα και τα δενδριτικά κύτταρα λειτουργούν σαν αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα εκφράζοντας μόρια του MHC τάξης II, οδηγώντας σε τοπική άνοση αντίδραση στον ιστό. Η νόσος προχωρεί παράλληλα με τον σχηματισμό κοκκώδους ιστού στις άκρες του ορογόνου υμένα, του πάννου, με εκτεταμένη αγγειογένεση και παραγωγή ενζύμων που προκαλούν ιστική καταστροφή. Τα σύγχρονα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα στοχεύουν αυτούς τους διαμεσολαβητές. Όταν η φλεγμονώδης αντίδραση εγκατασταθεί, ο ορογόνος υμένας παχύνεται, ο χόνδρος και το υποκεί-

μενο οστούν αρχίζουν να αποσυντίθενται και εμφανίζεται η αρθρική καταστροφή.

## 5. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Δεν υπάρχει γνωστή αιτιολογική θεραπεία για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, αλλά πολλές μορφές αντιμετώπισης μπορεί να ανακουφίσουν τα συμπτώματα ή/και να τροποποιήσουν τη διεργασία της νόσου. Συστάσεις του Αμερικανικού Ρευματολογικού Κολλεγίου που εκδόθηκαν το 2008<sup>12</sup>, ακολούθησαν μια τάση για την εφαρμογή πρώιμης, επιθετικής θεραπείας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα λόγω της ύπαρξης προσδοκιών για αποτελεσματικότητα της θεραπείας, συμπεριλαμβανομένης της ύφεσης ή σημαντικής ανακούφισης των συμπτωμάτων για μεγαλύτερη ομάδα ασθενών.

Ο σκοπός της θεραπείας είναι διπλός, η ανακούφιση των συμπτωμάτων και η πρόληψη της αρθρικής καταστροφής και του τελικού αποτελέσματος, της αναπηρίας, που εμφανίζεται αν η νόσος αφεθεί χωρίς έλεγχο. Οι δύο αυτοί σκοποί μπορεί να μην συμπίπτουν πάντοτε. Τα αναλγητικά μπορεί να επιτυγχάνουν τον πρώτο σκοπό, αλλά δεν έχουν καμία επίδραση στον δεύτερο σκοπό. Για τον λόγο αυτό το Αμερικανικό Ρευματολογικό Κολλέγιο συνιστά να αντιμετωπίζεται η ρευματοειδής αρθρίτιδα γενικά με τη χορήγηση τουλάχιστον ενός τροποποιητικού της νόσου φαρμάκου, στο οποίο προστίθενται άλλα φάρμακα ανάλογα με τη διάρκεια της νόσου, την ενεργότητά της και προγνωστικούς παράγοντες.

Τα φάρμακα για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι τα κορτικοστεροειδή σε χαμηλές δόσεις, τα τροποποιητικά της νόσου και οι βιολογικοί παράγοντες.

Ένα αποτελεσματικό τροποποιητικό φάρμακο θα πρέπει να προφυλάσσει από τις οστικές διαβρώσεις και τις αρθρικές βλάβες και να ελέγχει τα γενικά συμπτώματα της νόσου. Στην κατηγορία αυτή υπάγονται η μεθοτρεξάτη που θεωρείται θεραπεία πρώτης εκλογής, η λεφλουνομίδη, η κυκλοσπορίνη, η υδροξυχλωροκίνη, η σουλφασαλαζίνη, η αζαθειοπρίνη και η κυκλοφωσφαμίδη, της οποίας η χρήση περιορίζεται στην αντιμετώπιση της συστηματικής αγγειίτιδας. Ο συνδυασμός 2 ή περισσότερων ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων είναι χρήσιμος για τον έλεγχο της νόσου<sup>13</sup>. Ο όρος τροποποιητικό της νόσου φάρμακο (disease modifying antirheumatic drug-

DMARD) αρχικά σήμαινε ένα φάρμακο που επηρεάζει βιολογικές παραμέτρους όπως η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών, η αιμοσφαιρίνη και τα επίπεδα των αντισωμάτων. Σήμερα χρησιμοποιείται για να υποδηλώσει φάρμακο που ελαττώνει τον ρυθμό της οστικής βλάβης και της βλάβης του χόνδρου. Τα DMARDs προκαλούν συμπτωματική ύφεση διαρκείας και καθυστερούν ή αναστέλλουν τελείως την πρόοδο της νόσου.

Η χρήση των βιολογικών παραγόντων, φαρμάκων που παράγονται με γενετική μηχανική, φαίνεται ότι μπορεί να τροποποιήσει τη φυσική πορεία της νόσου και ανοίγει νέους θεραπευτικούς ορίζοντες<sup>14</sup>. Στους βιολογικούς παράγοντες περιλαμβάνονται οι αντι-TNF-α παράγοντες ινφλιξimάμπη, ετανεροσέπτη, ανταλιμουμάμπη, πεγκυλιωμένη σερτολιζουμάμπη, ο αναστολέας του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1 anakinra, η ριτουξιμάμπη, ένα θεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα που στοχεύει το CD20 αντιγόνο στα Β λεμφοκύτταρα, ο αναστολέας της συνδιέγερσης των Τ λεμφοκυττάρων αμπατασέπτη και ο αναστολέας της ιντερλευκίνης-6 τοσιλιζουμάμπη. Τα φάρμακα αυτά δεν είναι μόνο αποτελεσματικά στον έλεγχο των σημείων και συμπτωμάτων της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε πολλούς ασθενείς, αλλά έχει αποδειχθεί ότι καθυστερούν τον ρυθμό των οστικών καταστροφών και βελτιώνουν τη λειτουργική ικανότητα. Στις ανεπιθύμητες ενέργειές τους περιλαμβάνεται ο δυνητικά αυξημένος κίνδυνος για σοβαρές λοιμώξεις και εμφάνιση νεοπλασμάτων.

Σήμερα, οι ρευματολόγοι πιστεύουν ότι η μόνη βλάβη στις αρθρώσεις παρατηρείται σε πολύ πρώιμα στάδια της νόσου. Στο παρελθόν η έναρξη θεραπείας με αντιφλεγμονώδη φάρμακα και η εκτίμηση της προόδου της νόσου κλινικά και ακτινολογικά ήταν η συνήθης πρακτική. Αν υπήρχαν ενδείξεις βλάβης τότε χρησιμοποιείτο κάποιο DMARD. Σήμερα, ο σκοπός είναι η έναρξη της θεραπείας πριν την εμφάνιση βλάβης και τελικά η πρόληψη της εμφάνισης οστικής και αρθρικής βλάβης<sup>15</sup>. Μπορεί να υπάρχουν και άλλοι λόγοι για την έναρξη των DMARDs χωρίς επιπροσθέτως προς την πρόληψη της δομικής αρθρικής βλάβης. Από τα πολύ πρώιμα στάδια της νόσου (early or very early arthritis) οι αρθρώσεις διηθούνται από κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος που αλληλεπιδρούν με σήματα μεταξύ τους που περιλαμβάνουν πολλές αγκύλες θετικές αλ-

ληλεπίδρασης. Η διακοπή της διαδικασίας αυτής όσο το δυνατόν νωρίτερα με ένα αποτελεσματικό DMARD, όπως η μεθοτρεξάτη, φαίνεται ότι βελτιώνει την έκβαση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας για χρόνια αργότερα. Είναι, επομένως, εξαιρετικά σημαντικό να βρεθεί και να εφαρμόζεται η πιο αποτελεσματική θεραπεία για την πρώιμη ρευματοειδή αρθρίτιδα, όταν η νόσος ανταποκρίνεται καλύτερα στη θεραπευτική αγωγή και αναμένεται το μεγαλύτερο θεραπευτικό όφελος.

Στην αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας σημαντικό ρόλο διαδραματίζουν επίσης η εργασιοθεραπεία και η φυσικοθεραπεία. Χρησιμοποιούνται η απώλεια βάρους, η όρθωση του σώματος με ορθοπαιδικά βοηθήματα, η επαγγελματική θεραπεία, η ποδιολογική, η θεραπεία με ανοσοπροσρόφηση, οι ενδαρθρικές ενέσεις και η χρήση βοηθημάτων για δύσκολες χειρωνακτικές εργασίες. Η τακτική άσκηση είναι σημαντική για τη διατήρηση της κινητικότητας των αρθρώσεων και για την ενδυνάμωση των μυών.

**Κορτικοστεροειδή.** Εξασκούν αντιφλεγμονώδη και ανοσοκατασταλτική δράση μέσω αρκετών μηχανισμών. Χορηγούνται οξέως, χρονίως ή σε ώσεις μέσω της από του στόματος, ενδομυϊκής, ενδοφλεβίου και ενδαρθρικής οδού για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας<sup>16</sup>. Χορηγούνται μόνα τους ή σε συνδυασμό με DMARDs ή/και βιολογικούς παράγοντες.

**Μεθοτρεξάτη.** Η μεθοτρεξάτη θεωρείται το πιο σημαντικό και χρήσιμο DMARD και λόγω αποτελεσματικότητας και λόγω λιγότερων ανεπιθύμητων ενεργειών<sup>17</sup>. Η μεθοτρεξάτη προτιμάται από πολλούς ρευματολόγους επειδή αν δεν ελέγχει την αρθρίτιδα μόνη της έχει καλά αποτελέσματα σε συνδυασμό με πολλά άλλα φάρμακα και ειδικά με τους βιολογικούς παράγοντες.

**Λεφλουονιμίδη.** Είναι ισοξαζολικό παράγωγο που αναστέλλει τη σύνθεση μιας πυριμιδίνης και δεν επιτρέπει σε ενεργοποιημένα κύτταρα να περάσουν από τη G1 στην S φάση της μίτωσης. Έχει πρωτότυπο μηχανισμό ανοσοτροποποιητικής δράσης. Χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας μόνο του ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή τους βιολογικούς παράγοντες με πολύ καλά αποτελέσματα<sup>18</sup>.

**Κυκλοσπορίνη.** Έχει ανοσοκατασταλτική δράση μέσω πολλαπλών μηχανισμών, ιδιαίτερα μέσω αναστολής πολλών φλεγμονωδών κυτταροκινών. Χρησιμοποιείται στη ρευματοειδή αρ-

θρίτιδα σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη και βελτιώνει τη δράση της τελευταίας<sup>19</sup>.

**Υδροξυχλωροκίνη.** Είναι ανθελονοσιακό φάρμακο. Είναι κατάλληλο για την αντιμετώπιση πρώιμης ρευματοειδούς αρθρίτιδας με ήπια ενεργότητα, ειδικά όταν απουσιάζουν δυσμενείς προγνωστικοί παράγοντες<sup>20</sup>.

**Σουλφασαλαζίνη.** Είναι φάρμακο με αντιφλεγμονώδεις και αντιμικροβιακές ιδιότητες. Χρησιμοποιείται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα με καλά αποτελέσματα<sup>21</sup>.

**Ινφλιξimάμπη.** Είναι αναστολέας του TNF-α, ένα χημειοκίνητο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α. Δεσμεύει σταθερά όλες τις μορφές του TNF-α, το διαλυτό, το διαμεμβρανικό και το δεσμευμένο στον υποδοχέα του και εξουδετερώνει τη δράση του. Χρησιμοποιείται με πολύ καλά αποτελέσματα για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας<sup>22</sup>. Χορηγείται ενδοφλεβίως σε εγχύσεις ανά 6-8 εβδομάδες μετά 2 εγχύσεις ανά 2 εβδομάδες.

**Ετανερσέπη.** Είναι αναστολέας του TNF-α, ένας πλήρως ανθρώπινος διαλυτός υποδοχέας του TNF-α. Είναι προϊόν σύντηξης του ανασυνδυασμένου εξωκυττάριου τμήματος του ανθρώπινου υποδοχέα p75 του TNF-α με το Fc τμήμα της ανθρώπινης IgG<sub>1</sub>. Δρα όπως οι φυσικοί ελεύθεροι υποδοχείς του TNF-α, δηλαδή ως ανταγωνιστικός αναστολέας της σύνδεσης του TNF-α με τους υποδοχείς του στην επιφάνεια των κυττάρων και με τον τρόπο αυτό αναστέλλει τις βιολογικές δράσεις του TNF-α. Χρησιμοποιείται με πολύ καλά αποτελέσματα για την αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας<sup>23</sup>. Χορηγείται υποδόρια ανά εβδομάδα.

**Ανταλιμουμάμπη.** Είναι αναστολέας του TNF-α, ένα πλήρως ανθρώπινο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α με χρόνο ημίσειας ζωής 12 ημέρες. Χορηγούμενη σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα ασκεί θεραπευτική δράση<sup>24</sup> δεσμεύοντας με υψηλό βαθμό συγγένειας και ειδικότητας τον TNF-α και εξουδετερώνοντας έτσι την αλληλεπίδραση και τη σύνδεσή του με τους υποδοχείς p55 και p75. Χορηγείται υποδόρια ανά 2 εβδομάδες.

**Anakinra.** Ανασυνδυασμένη μορφή του ανθρώπινου ανταγωνιστή του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-1. Διαφέρει από την ενδογενή αντίστοιχη πρωτεΐνη κατά το ότι δεν είναι γλυκοσυλιωμένη και κα-

τά το ότι έχει επιπρόσθετη μεθειονίνη στο αμινοτελικό άκρο. Χορηγείται καθημερινά υποδόρια<sup>25</sup>.

**Ριτουξιμάμπη.** Είναι χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD-20 και ελαττώνει τα Β λεμφοκύτταρα. Χορηγείται ενδοφλεβίως σε σχήμα δύο εγχύσεων ανά 15 ημέρες και κατόπιν γίνεται επαναληπτική χορήγηση μετά 6μηνο. Δίδεται σε ασθενείς με ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα που εμφάνισαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη χορήγηση αντι-TNF-α παράγοντα<sup>26</sup>. Έχει πολύ καλά αποτελέσματα, ιδιαίτερα όταν χορηγείται σε οροθετικούς ασθενείς.

**Αμπατασέπτη.** Η αμπατασέπτη είναι αναστολέας της συνδιέγερσης των Τ λεμφοκυττάρων. Η αμπατασέπτη (CTLA4-Ig) είναι διαλυτή πρωτεΐνη προερχόμενη από σύντηξη και αποτελείται από το εξωκυττάριο τμήμα του CTLA4 και το Fc τμήμα της IgG1. Χορηγείται σε ενδοφλέβια χορήγηση ανά μήνα σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ενεργό ρευματοειδή αρθρίτιδα όταν η ανταπόκριση σε ένα ή περισσότερα DMARDs ή βιολογικούς παράγοντες είναι ανεπαρκής<sup>27</sup>.

**Πεγκυλιωμένη σερτολιζουμάμπη.** Είναι ανθρώπινο αντι-TNF-α αντίσωμα αποτελούμενο από το Fab' τμήμα που έχει συνδεθεί χημικά με πολυαιθυλενική γλυκόλη. Εξουδετερώνει το μεμβρανικό και ελεύθερο TNF-α<sup>28</sup>. Χορηγείται ανά 2 εβδομάδες υποδόρια και μπορεί να χορηγηθεί ανά 4 εβδομάδες ως θεραπεία συντήρησης. Η σερτολιζουμάμπη δεν περιέχει το Fc τμήμα και έτσι δεν προκαλεί ενεργοποίηση του συμπληρώματος, εξαρτώμενη από αντισώματα κυτταροτοξικότητα ή απόπτωση.

**Γκολιμουμάμπη.** Είναι ανθρώπινο IgG1 κ μονοκλωνικό αντίσωμα ειδικό έναντι του ανθρώπινου TNF-α που εξουδετερώνει την ενεργότητα του TNF-α. Δεσμεύεται στο διαλυτό και διαμεμβρανικό ανθρώπινο TNF-α. Χορηγείται υποδόρια ανά μήνα με καλά αποτελέσματα<sup>29</sup>.

**Τοσιλιζουμάμπη.** Είναι εξανθρωποποιημένο αντίσωμα έναντι του ανθρώπινου υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6. Η τοσιλιζουμάμπη δεσμεύεται στον μεμβρανικό και διαλυτό υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6, αναστέλλοντας τη δέσμευση της κυτταροκίνης στον υποδοχέα της και παρεμβαίνοντας στη δράση της<sup>30</sup>.

## 6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Η αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι πολυπαραγοντική και πρέπει να γίνεται

έγκαιρα για την αποφυγή των μόνιμων βλαβών της νόσου, την αποφυγή της αναπηρίας και της επίδρασης της νόσου στην ποιότητα ζωής. Στη θεραπευτική της νόσου χρησιμοποιούνται τα κορτικοστεροειδή, τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα και οι βιολογικοί παράγοντες. Η είσοδος των βιολογικών παραγόντων στη θεραπευτική της νόσου έχει βελτιώσει την αντιμετώπιση της νόσου και την ποιότητα ζωής των ασθενών.

## Βιβλιογραφία

- Majithia V, Geraci SA. Rheumatoid arthritis: diagnosis and management. *Am. J. Med.* 2007, 120: 936-9.
- Landré-Beauvais AJ (1800). La goutte asthénique primitive (doctoral thesis). Paris. reproduced in Landré-Beauvais AJ. The first description of rheumatoid arthritis. Unabridged text of the doctoral dissertation presented in 1800. *Joint Bone Spine* 2001, 68: 130-43.
- Tureson C, O'Fallon WM, Crowson CS, Gabriel SE, Matteson EL. Extra-articular disease manifestations in rheumatoid arthritis: incidence trends and risk factors over 46 years. *Ann. Rheum. Dis.* 2003, 62: 722-7.
- Rothschild BM, Turner KR, DeLuca MA. Symmetrical erosive peripheral polyarthritis in the Late Archaic Period of Alabama. *Science* 1988, 241: 1498-501.
- Ferrell PB, Aitchison CT, Pearson GR, Tan EM. Seroepidemiological study of relationships between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.* 1981, 67: 681-7.
- Alvarez-Lafuente R, Fernandez-Gutiérrez B, de Miguel S, Jover JA, Rollin R, Loza E, Clemente D, Lamas JR. Potential relationship between herpes viruses and rheumatoid arthritis: analysis with quantitative real time polymerase chain reaction. *Ann Rheum Dis* 2005, 64:1357-9.
- Westwood OM, Nelson PN, Hay FC. Rheumatoid factors: what's new?. *Rheumatology (Oxford)* 2006, 45: 379-85.
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiba M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 2007, 146:797-808.
- Yang H, Rittner H, Weyand CM, Goronzy JJ. Aberrations in the primary T-cell receptor repertoire as a predisposition for synovial inflammation in rheumatoid arthritis. *J Investig Med* 1999, 47: 236-245.
- Brennan FM, Maini RN, Feldmann M. TNF-alpha - a pivotal role in rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 1992, 31: 293-298.
- Ospelt C, Neidhart M, Gay RE, Gay S. Synovial activation in rheumatoid arthritis. *Front Biosci* 2004, 9: 2323-2334.
- Saag KG, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez Almazor M, Bridges SL Jr, Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE; American College of Rheumatology. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2008, 59: 762-84.
- O'Dell J. Therapeutic strategies for rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2004, 350: 2591-602.
- Hasler P. Biological therapies directed against cells in autoimmune disease. *Springer Semin Immunopathol* 2006, 27: 443-56.
- Vital E, Emery P. Advances in the treatment of early rheumatoid arthritis. *Am Fam Physician* 2005, 72: 1002, 1004.
- Moreland LW, O'Dell JR. Glucocorticoids and rheumatoid

- arthritis: back to the future?. *Arthritis Rheum* 2002, 46: 2553-2563.
17. Visser K, van der Heijde D. Optimal dosage and route of administration of methotrexate in rheumatoid arthritis: a systematic review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2009, 68: 1094-1099.
18. Finckh A, Dehler S, Gabay C; SCQM doctors. The effectiveness of leflunomide as a co-therapy of tumour necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a population-based study. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 33-9.
19. Gerards AH, Landewé RB, Prins AP, Bruyn GA, Goei Thé HS, Laan RF, Dijkmans BA. Cyclosporin A monotherapy versus cyclosporin A and methotrexate combination therapy in patients with early rheumatoid arthritis: a double blind randomized placebo controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2003, 62: 291-6.
20. Davis MJ, Dawes PT, Fowler PD, Clarke S, Fisher J, Shadforth MF. Should disease-modifying agents be used in mild rheumatoid arthritis? *Br J Rheumatol* 1991, 30: 451-4.
21. Jansen G, van der Heijden J, Oerlemans R, Lems WF, Ifergan I, Scheper RJ, Assaraf YG, Dijkmans BA. Sulfasalazine is a potent inhibitor of the reduced folate carrier: implications for combination therapies with methotrexate in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2004, 50: 2130-9.
22. Lipsky PE, van der Heijde DM, St Clair EW, Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Weisman M, Emery P, Feldmann M, Harriman GR, Maini RN; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group. *N Engl J Med* 2000, 343: 1594-602.
23. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone EC, Wasko MC, Moreland LW, Weaver AL, Markenson J, Cannon GW, Spencer-Green G, Finck BK. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002, 46: 1443-50.
24. Weinblatt ME, Keystone EC, Furst DE, Moreland LW, Weisman MH, Birbara CA, Teoh LA, Fischkoff SA, Chartash EK. Adalimumab, a fully human anti-tumor necrosis factor alpha monoclonal antibody, for the treatment of rheumatoid arthritis in patients taking concomitant methotrexate: the ARMADA trial. *Arthritis Rheum* 2003, 48: 35-45.
25. Thaler K, Chandiramani DV, Hansen RA, Gartlehner G. Efficacy and safety of anakinra for the treatment of rheumatoid arthritis: an update of the Oregon Drug Effectiveness Review Project. *Biologics* 2009, 3: 485-498.
26. Lee YH, Bae SC, Song GG. The efficacy and safety of rituximab for the treatment of active rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Rheumatol Int*. 2010 May 16. [Epub ahead of Print].
27. Maxwell L, Singh JA. Abatacept for rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2009, CD007277.
28. Smolen J, Landewé RB, Mease P, Brzezicki J, Mason D, Luijtens K, van Vollenhoven RF, Kavanaugh A, Schiff M, Burmester GR, Strand V, Vencovsky J, van der Heijde D. Efficacy and safety of certolizumab pegol plus methotrexate in active rheumatoid arthritis: the RAPID 2 study. A randomised controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2009, 68: 797-804.
29. Kay J, Matteson EL, Dasgupta B, Nash P, Durez P, Hall S, Hsia EC, Han J, Wagner C, Xu Z, Visvanathan S, Rahman MU. Golimumab in patients with active rheumatoid arthritis despite treatment with methotrexate: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2008, 58: 964-75.
30. Nakashima Y, Kondo M, Harada H, Horiuchi T, Ishinishi T, Jojima H, Kuroda K, Miyahara H, Nagamine R, Nakashima H, Otsuka T, Saikawa I, Shono E, Suematsu E, Tsuru T, Wada K, Iwamoto Y. Clinical evaluation of tocilizumab for patients with active rheumatoid arthritis refractory to anti-TNF biologics: tocilizumab in combination with methotrexate. *Mod Rheumatol* 2010 [Epub ahead of print].

## Ἡδονῶν ἥδιον ἔπαινος

Ἀπ' ὅλες τις ἡδονές η πιο γλυκιά εἶναι ο ἔπαινος

Πλάτων