

## 9. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Η στρατηγική και οι επιλογές για τη θεραπεία της ΡΑ βασίζεται στην κλινική δραστηριότητα της νόσου, την έκταση της αρθρικής και συστηματικής προσβολής καθώς και το συνολικό φορτίο της φλεγμονής όπως αποτυπώνεται από τον κλινικοεργαστηριακό έλεγχο του ασθενούς.

Η θεραπεία της ΡΑ διακρίνεται σε **φαρμακολογική** και **μη φαρμακολογική**. Η δεύτερη αναπτύσσεται στο τέλος του κεφαλαίου. Η φαρμακολογική διακρίνεται στα ΜΣΑΦ, κορτικοειδή, νοσοτροποποιητικά, συνθετικά, βιολογικούς παράγοντες, αναστολείς κινασών και τα βιομοειδή.

### 1. ΜΣΑΦ (NSAIDS)

Τα ΜΣΑΦ παρουσιάζουν αναλγητικές αλλά και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες σε μεγαλύτερες δόσεις, χωρίς να αναχαιτίζουν ή να τροποποιούν την νόσο. Παλαιότερα ήταν η βάση της θεραπείας της ΡΑ. Σήμερα θεωρούνται συμπληρωματικοί παράγοντες για τη αντιμετώπιση του πόνου και της δυσκαμψίας που δεν ελέγχονται με άλλα μέτρα. Οι αντιφλεγμονώδεις επιδράσεις των ΜΣΑΦ οφείλονται στο ότι παρεμβαίνουν στη σύνθεση προσταγλανδινών μέσω της αναστολής του ενζύμου κυκλοοξυγενάσης (COX)-1 και την COX-2. Ως προς την αποτελεσματικότητά τους, η εμπειρία δείχνει ότι ορισμένα άτομα μπορεί να ανταποκρίνονται καλύτερα σε ένα συγκεκριμένο ΜΣΑΦ.

Η χρόνια χρήση των ΜΣΑΦ θα πρέπει να ελαχιστοποιείται λόγω της πιθανότητας εμφάνισης παρενεργιών, συμπεριλαμβανομένης της γαστρίτιδας και του πεπτικού έλκους, των αιματολογικών διαταραχών, της καρδιοτοξικότητας καθώς και της νεφροτοξικότητας, ιδιαίτερα στους διαβητικούς ασθενείς.

Τα ΜΣΑΦ (Non-steroidal anti-inflammatory drugs) (NSAIDs) μειώνουν προσωρινά την δυσκαμψία, το οίδημα, τον πόνο και τον πυρετό. Δεν επιβραδύνουν την καταστροφή των αρθρώσεων και συνεπώς δεν πρέπει να χάνεται πολύτιμος χρόνος για την έναρξη θεραπείας με DMARDs. Σε περιπτώσεις που η νόσος εκφράζεται μόνο με αρθραλγίες, χωρίς διαβρωτικές τάσεις, τα ΜΣΑΦ είναι πολύτιμα βοηθήματα για τις καθημερινές ανάγκες του ασθενή.

Τα ΜΣΑΦ συνήθως περιλαμβάνουν την ιβουπροφαίνη, τη ναπροξένη, την κετοπροφαίνη, την πιροξικάμη, την νιμεσουλίδη, τη δικλοφενάκη, την σελεκοξίμη, την ετεροκοξίμη κ.α. Τα ΜΣΑΦ μπορούν να ταξινομηθούν σε διάφορες ομάδες ενώσεων. Στις αρχές της δεκαετίας του 1990, ανακαλύφθηκε μια δεύτερη ισομορφή της COX, η COX-2. Η COX-2 έχει

προστατευτικό ρόλο, ιδίως στο στομάχι, ενώ η COX-1 ρυθμίζεται έντονα κατά τη διάρκεια της φλεγμονής.

Τα παραδοσιακά ΜΣΑΦ είναι μη εκλεκτικοί αναστολείς τόσο της COX-1 όσο και της COX-2. Στη συνέχεια αναπτύχθηκαν διάφοροι εκλεκτικοί αναστολείς της COX-2 (κοξίμπες) που είχαν εκλεκτική προτίμηση στην COX-2 έναντι της COX-1 (σελεκοξίμπη, ετεροκοξίμπη).

### **Ανεπιθύμητες ενέργειες**

Οι κοξίμπες συνοδεύονται από μειωμένη γαστρεντερική τοξικότητα. Ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως κατακράτηση νερού, υπέρταση και τρανσναμινασαιμία παρατηρούνται τόσο με τους μη εκλεκτικούς αναστολείς COX όσο και με τους εκλεκτικούς αναστολείς COX-2.

Τα μη-ασπιρινικά ΜΣΑΦ και οι κοξίμπες ενοχοποιούνται για αυξημένη καρδιαγγειακή τοξικότητα. Μια ανάλυση 6 ελεγχόμενων μελετών που συνέκριναν τη σελεκοξίμπη με εικονικό φάρμακο διαπίστωσε ότι ο κίνδυνος καρδιαγγειακού θανάτου, εμφράγματος του μυοκαρδίου, εγκεφαλικού επεισοδίου, καρδιακής ανεπάρκειας ή θρομβοεμβολικών επεισοδίων αυξήθηκε με δοσοεξαρτώμενο τρόπο [138ε].

Πρόσφατα στοιχεία, που συνδέουν αυτούς τους παράγοντες με αυξημένη καρδιαγγειακή τοξικότητα, προκαλούν ιδιαίτερο προβληματισμό για τους ασθενείς με ΡΑ, που είναι ήδη σε υψηλό κίνδυνο για έμφραγμα του μυοκαρδίου. Έτσι, αν χρησιμοποιούνται COX-2 - εκλεκτικοί παράγοντες, πρέπει να διατηρούνται σε περιοδικές και χαμηλές δόσεις. Η προφύλαξη με χαμηλή δόση ασπιρίνης (80-100 mg) πρέπει να εξετάζεται, αλλά αυτή μπορεί να αυξήσει τη γαστρεντερική τοξικότητα των NSAIDs. Έτσι, οι κοξίμπες, εκλεκτικοί παράγοντες για την κυκλοξυγενάση 2 (COX-2), αποτελούν προσφιλή επιλογή για ασθενείς με ΡΑ. Η χρήση γαστροπροστατευτικών είναι αναγκαία. Επιπρόσθετα, η δυνατότητα των NSAIDs να μειώσουν τη νεφρική ροή αίματος και να προκαλέσουν υπέρταση πρέπει να ληφθεί υπόψη.

## **2. ΓΛΥΚΟΚΟΡΤΙΚΟΕΙΔΗ**

Τα γλυκοκορτικοειδή (CG) θεωρούνταν παλαιότερα ως ο πυρήνας της θεραπείας της ΡΑ. Χρησιμεύουν για τον έλεγχο των παροξύνσεων και της δραστηριότητας της νόσου. Χορηγούνται σε χαμηλές έως μέτριες δόσεις (μέχρι 7,5 mg) για την επίτευξη γρήγορου ελέγχου της νόσου μέχρι την έναρξη της θεραπείας με DMARD, η οποία συχνά διαρκεί αρκετές εβδομάδες ή ακόμη και μήνες. Δεύτερον, μπορεί να συνταγογραφηθεί μια εφάπαξ χορήγηση γλυκοκορτικοειδών διάρκειας 1 έως 2 εβδομάδων για τη διαχείριση οξείας έξαρσης της νόσου, με τη δόση και τη διάρκεια να καθοδηγούνται από τη σοβαρότητα της έξαρσης. Η χρόνια χορήγηση χαμηλών δόσεων (5-10 mg/ημέρα) πρεδνιζόνης (ή του ισοδύναμου της) μπορεί επίσης

να δικαιολογείται για τον έλεγχο της δραστηριότητας της νόσου σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία με DMARD. Στο μέτρο του δυνατού, η χρόνια θεραπεία με γλυκοκορτικοειδή θα πρέπει να αποφεύγεται υπέρ της εύρεσης ενός αποτελεσματικού DMARD που ελέγχει επαρκώς τη νόσο. Επιδιώκεται η ελαχιστοποίηση της χρόνιας χαμηλής δόσης πρεδνιζόνης για αποφυγή ευκαιριακών λοιμώξεων, οστεοπόρωσης και άλλων μακροχρόνιων επιπλοκών. Υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών μπορεί να είναι απαραίτητες για τη θεραπεία σοβαρών εξωαρθρικών εκδηλώσεων της ΡΑ, όπως η αγγειίτιδα, ILD. Τέλος, εάν ένας ασθενής παρουσιάζει μία ή λίγες ενεργά φλεγμονώδεις αρθρώσεις, εξετάζεται το ενδεχόμενο ενδοαρθρικής έγχυσης ενός γλυκοκορτικοειδούς ενδιάμεσης δράσης, όπως η ακετονίδη τριαμισιολόνη. Αυτή η προσέγγιση μπορεί να επιτρέψει τον ταχύ έλεγχο της φλεγμονής σε περιορισμένο αριθμό προσβεβλημένων αρθρώσεων. Πρέπει να δίνεται προσοχή για τον κατάλληλο αποκλεισμό της λοίμωξης των αρθρώσεων, καθώς συχνά μιμείται την έξαρση της ΡΑ ή κρυσταλλογενούς αρθρίτιδας.

Η οστεοπόρωση αποτελεί γνωστή σοβαρή επιπλοκή της χρόνιας χρήσης πρεδνιζόνης. Με βάση τους παράγοντες κινδύνου του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένης της συνολικής δόσης πρεδνιζόνης, της διάρκειας της θεραπείας, του φύλου, της φυλής και της οστικής πυκνότητας, η προληπτική θεραπεία μ' ένα διφωσφονικό μπορεί να είναι κατάλληλη. Άλλοι παράγοντες, συμπεριλαμβανομένων της τεριπαρατίδης και της δενοσουμάμπης, έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της οστεοπόρωσης από κορτικοειδή και μπορεί να ενδείκνυνται σε ορισμένες περιπτώσεις. Παρόλο που είναι γνωστό ότι η χρήση πρεδνιζόνης αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης πεπτικού έλκους, ιδίως με ταυτόχρονη χρήση ΜΣΑΦ, δεν έχουν δημοσιευθεί κατευθυντήριες γραμμές βασισμένες σε στοιχεία σχετικά με τη χρήση προφύλαξης από γαστρεντερικό έλκος σ' αυτή την περίπτωση.

### 3. ΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ (DMARDs)

Τα DMARDs ονομάζονται έτσι λόγω της ικανότητάς τους να επιβραδύνουν ή να αποτρέπουν την νόσο και γενικά να τροποποιούν τη δομική χειροτέρευση της ΡΑ.

Διακρίνονται σε

- **Συμβατικά / συνθετικά (cs) DMARD** (μεθοτρεξάτη, χλωροκίνη)
- **Βιολογικά (b) DMARDs** (μονοκλωνικά αντισώματα)
- **Στοχευμένα συνθετικά (ts) DMARDs** (αναστολείς της JAK), και
- **Βιο-ομοειδή (bs) DMARDs**

### 3.1 Συμβατικά ή συνθετικά (cs) DMARDS

Τα συμβατικά ή συνθετικά DMARDs περιλαμβάνουν την υδροξυχλωροκίνη, τη μεθοτρεξάτη, τη λεφλουνομίδη και τη σουλφασαλαζίνη. Η έναρξη δράσης τους αρχίζει μετά 6-12 εβδομάδες. Πριν την έναρξη θεραπείας πρέπει να γίνεται έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα, A/A θώρακα, ενώ παρακολούθηση των CBC, κρεατινίνη, LFTs κάθε 2-3 μήνες.

#### Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη είναι το φάρμακο επιλογής για τη θεραπεία της πρώιμης ή της εγκατεστημένης PA με σχετικά σπάνιες παρενέργειες. Εγκρίθηκε για τη θεραπεία της PA το 1988 και παραμένει το σημείο αναφοράς για την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια των νέων τροποποιητικών της νόσου θεραπειών. Αποτελεί το φάρμακο άγκυρας για τις περισσότερες συνδυαστικές θεραπείες.



Στη θεραπεία της PA, η μεθοτρεξάτη έχει αποδειχθεί ότι διεγείρει την απελευθέρωση αδενοσίνης από τα κύτταρα, προάγοντας αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα. Αναστέλλει την αναγωγή του διυδροφολικού οξέος, η οποία τελικά παρεμβαίνει στη σύνθεση, την επιδιόρθωση και την κυτταρική αντιγραφή του DNA. Η μεθοτρεξάτη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των διαβρώσεων και την επιδείνωση της ακτινογραφικής εικόνας.

Αναστέλλει την αναγωγή του διυδροφολικού οξέος, η οποία τελικά παρεμβαίνει στη σύνθεση, την επιδιόρθωση και την κυτταρική αντιγραφή του DNA. Η μεθοτρεξάτη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη των διαβρώσεων και την επιδείνωση της ακτινογραφικής εικόνας.

**Δοσολογία:** χορηγείται από το στόμα ή υποδόρια από 5 έως 25 mg/εβδομαδιαίως σε μια δόση, μια φορά την εβδομάδα, για να δίνεται χρόνος στο ήπαρ να ανακάμπτει. Οι υποδόριες ενέσεις μεθοτρεξάτης μπορεί να είναι αποτελεσματικές αν η από του στόματος θεραπεία δεν ικανοποιεί τον ασθενή. Αντενδείκνυται στην εγκυμοσύνη. Οι παρενέργειες της μεθοτρεξάτης δεν είναι συχνές. Συμπεριλαμβάνουν στοματικά έλκη, ναυτία, τριχόπτωση, ηπατοτοξικότητα, μυελοτοξικότητα και πνευμονίτιδα (;). Με εξαίρεση την πνευμονίτιδα, οι υπόλοιπες τοξικότητες αποκρίνονται σε ρυθμίσεις της δόσης. Η παρακολούθηση της γενικής αίματος και της ηπατικής λειτουργίας (αλβουμίνη, τρανσαμινάσες) πρέπει να γίνεται κάθε 4 με 8 εβδομάδες, με ρυθμίσεις της δόσης όπου χρειάζεται. Η νεφρική λειτουργία είναι κρίσιμη για την απέκκριση της μεθοτρεξάτης. Προηγουμένως σταθεροί ασθενείς μπορεί να εμφανίσουν σοβαρή τοξικότητα όταν η νεφρική λειτουργία επιδεινώνεται. Η πνευμονίτιδα, παρόλο που είναι σπάνια, είναι λιγότερο προβλέψιμη και μπορεί να είναι θανατηφόρα, ειδικά αν η μεθοτρεξάτη δεν διακοπεί ή αν γίνει επανέναρξή της. Μισό δισκίο φολικό οξύ (2,5 mg/ημέρα), μπορεί να μειώσει σημαντικά τις περισσότερες

τοξικότητες της MTX χωρίς εμφανή μείωση της αποτελεσματικότητάς της. Αν η μεθοτρεξάτη μόνη της δεν ελέγχει ικανοποιητικά την ασθένεια, συνδυάζεται με άλλα DMARDs. Η μεθοτρεξάτη σε συνδυασμό με οποιοδήποτε άλλο DMARD (συμβατικό ή βιολογικό) έχει δείχθει να είναι αποτελεσματικότερη από κάθε ένα φάρμακο από μόνο του [2]. Παρόλο που η νόσος για ορισμένους ασθενείς με ΡΑ αντιμετωπίζεται επαρκώς με ένα μόνο DMARD, όπως η μεθοτρεξάτη, απαιτεί στις περισσότερες περιπτώσεις τη χρήση ενός συνδυασμένου σχήματος DMARDs που μπορεί να ποικίλλει ως προς τα συστατικά του κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ανάλογα με τις διακυμάνσεις της νόσου.

### Λεφλουνομίδη

Η κλινική αποτελεσματικότητα της **λεφλουνομίδης**, ενός αναστολέα της σύνθεσης της πυριμιδίνης, φαίνεται παρόμοια με εκείνη της μεθοτρεξάτης. Έχει αποδειχθεί σε καλά σχεδιασμένες δοκιμές ότι είναι αποτελεσματική για τη θεραπεία της ΡΑ ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη και άλλα DMARDs ή bDMARDs σε δόση 10-20 mg καθημερινά.



**Αντενδείξεις.** Εγκυμοσύνη, ηπατική νόσος (ίνωση, ηπατίτιδα), ενεργός λοίμωξη, σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια, θηλασμός, προϋπάρχουσα αιματολογική δυσκρασία (υποπλασία μυελού, σοβαρή αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία).

**Ανεπιθύμητες δράσεις:** Ήπια αύξηση αρτηριακής πίεσης, λευκοπενία, παραισθησίες, κεφαλαλγία, ζάλη, διάρροια, ναυτία, έμετος, αφθώδης στοματίτιδα, κοιλιακό άλγος, αλωπεκία, εξάνθημα, έκζεμα, κνησμός, ξηροδερμία, ανορεξία, αύξηση CPK, ηπατοτοξικότητα, απώλεια βάρους, τενοντοθυλακίτιδα. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση με ηπατοτοξικά ή μυελοτοξικά φάρμακα ή που μεταβολίζονται από το CYP2C9 (φαινοτοΐνη, βαρφαρίνη, τολβουταμίδη).

Πρέπει να γίνεται έλεγχος για CBC, κρεατινίνη, LFTs κάθε 2-3 μήνες.

### Υδροξυχλωροκίνη (Plaqueunil)

Δεν έχει αποδειχθεί ότι καθυστερεί την ακτινογραφική εξέλιξη της νόσου και συνεπώς δεν θεωρείται πραγματικό DMARD. Στην κλινική πρακτική, η υδροξυχλωροκίνη χρησιμοποιείται γενικά για τη θεραπεία της πρώιμης, ήπιας

νόσου ή ως συμπληρωματική θεραπεία σε συνδυασμό με άλλα DMARDs. Χορηγείται σε δόση 5 mg/kg σωματικού βάρους (200-400 mg/d) από το στόμα, ή λιγότερο για να μειωθεί ο κίνδυνος τοξικότητας της μη αναστρέψιμης βλάβης του αμφιβληστροειδούς. Πρέπει να γίνεται έλεγχος των οφθαλμών εάν >40 ετών ή προηγούμενη οφθαλμική νόσος, οπτική τομογραφία συνοχής και εξέταση οπτικού πεδίου κάθε 12 μήνες. Καρδιοτοξικότητα, δυσκρασία του αίματος, ναυτία, διάρροια, κεφαλαλγία ή εξάνθημα μπορεί να εμφανισθούν.

**Η σουλφασαλαζίνη** χρησιμοποιείται με παρόμοιο τρόπο και έχει αποδειχθεί σε τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες ότι μειώνει την ακτινογραφική εξέλιξη της νόσου.

**Δοσολογία.** Αρχικά χορηγείται 500 mg από το στόμα δύο φορές ημερησίως. Συντήρηση: 1000-1500 mg δύο φορές ημερησίως.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες:** Κοκκιοκυτταροπενία, αιμολυτική αναιμία (σε ανεπάρκεια GSPD), ναυτία, διάρροια, πονοκέφαλος. Οι εραστηριακές εξετάσεις περιλαμβάνουν: CBC, LFT, έλεγχο επιπέδου G6PD, έλεγχο CBC κάθε 2-4 εβδομάδες για τους πρώτους 3 μήνες, στη συνέχεια κάθε 3 μήνες.

Η **μυνοκυκλίνη**, η **αζαθειοπρίνη** και η **κυκλοσπορίνη** έχουν χρησιμοποιηθεί για τη θεραπεία της ΡΑ. Σήμερα δεν προτιμώνται λόγω της μη ικανοποιητικής αποτελεσματικότητας ή του δυσμενούς προφίλ τοξικότητας.

#### 4. ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ή ΒΙΟΛΟΓΙΚΑ ΝΟΣΟΤΡΟΠΟΠΟΙΗΤΙΚΑ (b-DMARDs)

Οι αναστολείς του TNF (βιολογικά DMARDs) ήταν τα πρώτα βιολογικά φάρμακα που εγκρίθηκαν για τη θεραπεία της ΡΑ, φέρνοντας πραγματική επανάσταση στη θεραπεία των αυτοάνοσων παθήσεων. Πρόκειται για πρωτεϊνικά θεραπευτικά μόρια που έχουν σχεδιαστεί κυρίως για να στοχεύουν κυτταροκίνες και μόρια της κυτταρικής επιφάνειας. Όλοι δρουν μειώνοντας την υπερβολική φλεγμονή της νόσου, και κατατάσσονται σε 4 υποκατηγορίες :

1. Αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης όγκων (αντι-TNF)
2. Αναστολείς της ιντερλευκίνης (αντι-IL)
3. Ελάττωσης Β-κυττάρων
4. Καταστολής Τ-κυττάρων

Διακρίνονται: α) στους αναστολείς του TNF και β) στους μη TNF αναστολείς που στρέφονται κατά κυταροκινών ή Β και Τ κυττάρων.

#### 4.1 Αντι-TNF ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι αναστολείς (TNFi) δεσμεύουν τον TNF ή εμποδίζουν την αλληλεπίδρασή του με τους υποδοχείς και αναστέλλουν τη φλεγμονώδη δράση του. Περιλαμβάνουν τα ακόλουθα φάρμακα:

- Infliximab
- Etanercept
- Adalimumab
- Certolizumab
- Golimumab

Η ανάπτυξη των αναστολέων του TNF προήλθε αρχικά από την πειραματική διαπίστωση ότι ο TNF-α είναι ένας κρίσιμος μεσολαβητής της φλεγμονής των αρθρώσεων. Επί του παρόντος, πέντε παράγοντες που αναστέλλουν τον TNF-α έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία της ΡΑ. Υπάρχουν τρία διαφορετικά μονοκλωνικά αντισώματα κατά του TNF. Το adalimumab και το golimumab είναι εξανθρωπισμένα μονοκλωνικά αντισώματα.

Το **infliximab** είναι ο πρώτος TNFi, που εγκρίθηκε το 2000 για τη θεραπεία της ΡΑ. Πρόκειται για χμαιοκικό (μέρος ποντικού και ανθρώπου) μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1, που συνδέεται με μεγάλη χημική συγγένεια και με τους διαλυτούς και διαμεμβρανικούς υποδοχείς του TNFα [230δ]. Χορηγείται ενδοφλέβια κάθε 8 εβδομάδες σε δοσολογία μεταξύ 3-7,5 mg / kg.



Το **etanercept** (Ενβρελ). Ένας άλλος TNFi που εγκρίθηκε επίσης το 2000 είναι η etanercept (ETN), μια ένωση ανασυνδυασμένης πρωτεϊνικής σύντηξης του διαλυτού υποδοχέα TNF-α συνδεδεμένη ομοιοπολικά με τμήμα Fc ανθρώπινης IgG1. Το ETN συνδέεται στον TNF υποδοχέα, αποτρέποντας κυτταρικές αποκρίσεις που προκαλούνται από τον TNF. **Χορηγείται** υποδορίως σε δόση 25 mg δύο φορές την εβδομάδα, ή 50 mg εβδομαδιαίως [232,233δι].

Το **Adalimumab** (ανταλιμουμάμπη ή Hu-mira, ADA) [234δ]. Είναι ο τρίτος αναστολέας TNF που εγκρίθηκε το 2003 από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (European Medicines Agency ή EMA). Είναι ένα ανασυνδυασμένο ανθρώπινο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με υψηλή

συγγένεια με τον TNF-α και μπλοκάρει την αλληλεπίδρασή του με τους υποδοχείς p55 και p75 του TNF της επιφάνειας των κυττάρων. **Χορηγείται** υποδόρια σε δόση 40mg μία φορά κάθε 2 εβδομάδες.



**Το Golimumab (γκολιμουμάμπη, GOL).** Το GOL εγκρίθηκε το 2010. Είναι ένα ανθρώπινο IgG1 μονοκλωνικό αντίσωμα που σχηματίζει υψηλής συγγένειας σταθερά σύμπλοκα και με τους διαλυτούς και με τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς του ανθρώπινου TNF-α, παρεμποδίζοντας τη δέσμευση του TNF-α στους υποδοχείς του. **Χορηγείται** ως υποδόρια ένεση σε αρχική δόση 50 mg κάθε 4 εβδομάδες, η οποία μπορεί να αυξηθεί στα 100 mg εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση μετά από 4 δόσεις (σε ασθενείς με σωματικό βάρος > 100 kg) [235].

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες είναι «λοιμώξεις και παρασιτώσεις», συμπεριλαμβανομένης της λοίμωξης της ανώτερης αναπνευστικής οδού (>5% των ασθενών), της φυματίωσης, της ουρολοιμώξης και της ρινοφαρυγγίτιδας. Παρόξυνση της ΡΑ εμφανίστηκε στο 5,6% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο συν MTX [ 96 ].

**Το certolizumab pegol** είναι ένα πεγκυλιωμένο Fab' θραύσμα ενός εξανθρωπισμένου μονοκλωνικού αντισώματος κατά του TNF-α.

Η μονοθεραπεία με certolizumab μειώνει αποτελεσματικά τα κλινικά συμπτώματα της ενεργού ΡΑ σε ασθενείς στους οποίους η θεραπεία με DMARD είχε αποτύχει [ 93 ]. Η βελτίωση παρατηρήθηκε ήδη από την εβδομάδα 1 έως την εβδομάδα 24 [ 93 ], αναστέλλοντας παράλληλα την ακτινογραφική εξέλιξη και τη λειτουργική αναπηρία [ 94 ].

**Θεραπευτικό σχήμα:** 400 mg υποδόρια (SQ) τις εβδομάδες 0,2,4, στη συνέχεια 200 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Κίνδυνος για βακτηριακές, μυκητιασικές λοιμώξεις, επαναδραστηριοποίηση φυματίωσης, κίνδυνος λεμφώματος (αμφιλεγόμενο), φαρμακογενής ΣΕΛ, νευρολογικά ελλείμματα, αντίδραση έγχυσης, αύξηση ηπατικών ενζύμων.

### **Αναγκαίες γνώσεις για τους αναστολείς του TNF**

Όλοι οι αναστολείς του TNF έχουν αποδειχθεί ότι μειώνουν τα συμπτώματα και τα σημεία της ΡΑ, επιβραδύνουν την ακτινογραφική εξέλιξη της βλάβης των αρθρώσεων, βελτιώνουν τη σωματική λειτουργία και την ποιότητα ζωής.



**Συνδυασμός ή μονοθεραπεία.** Τα φάρμακα κατά του TNF χρησιμοποιούνται συνήθως σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη. Αυτή η συνδυαστική αγωγή, η οποία προσφέρει μέγιστο όφελος σε πολλές περιπτώσεις, αποτελεί συχνά το επόμενο βήμα για τη θεραπεία ασθενών με ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία με μεθοτρεξάτη. Η etanercept, η adalimumab, η certolizumab pegol και η golimumab έχουν επίσης εγκριθεί για χρήση ως μονοθεραπεία.

**Αντενδείξεις - Προφυλάξεις των αντι-TNF.** Οι αντι-TNF παράγοντες θα πρέπει να αποφεύγονται σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη ή ιστορικό υπερευαισθησίας. Αντενδείκνυνται σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα Β ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατηγορίας III/IV. Η μεγαλύτερη ανησυχία είναι ο αυξημένος κίνδυνος για λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών βακτηριακών λοιμώξεων, ευκαιριακής μυκητιασικής λοίμωξης και ενεργοποίησης λανθάνουσας φυματίωσης.

**Έλεγχος φυματίωσης.** Όλοι οι ασθενείς ελέγχονται για λανθάνουσα φυματίωση πριν από την έναρξη της θεραπείας με αντι-TNF αλλά και περιοδικά στη συνέχεια με ενδοδερμικό τεστ Mantoux. Δερματικές αντιδράσεις > 5 mm θεωρούνται θετικές. Αυτό σημαίνει προηγούμενη έκθεση στη φυματίωση και ανάλογη αντιμετώπιση. Η χρήση της δοκιμασίας απελευθέρωσης IFN-γ είναι καταλληλότερη, διότι εμφανίζει χαμηλότερο ποσοστό ψευδώς αρνητικών και ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων σε σύγκριση με τις δερματικές δοκιμασίες με PPD σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με κορτικοστεροειδή. Ωστόσο, ο συνδυασμός δερματικής δοκιμασίας PPD και δοκιμασίας απελευθέρωσης IFN-γ μπορεί να προσφέρει τη μεγαλύτερη ευαισθησία για σκοπούς διαλογής. Παρόλα αυτά δεν υπάρχουν κατευθυντήριες γραμμές συναίνεσης.

**Ιστορικά στοιχεία.** Η φυματινοαντίδραση Mantoux αποτελούσε τη μοναδική μέθοδο διάγνωσης φυματίωσης. Η εμφάνιση ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων εξαιτίας λοίμωξης από άτυπα μυκοβακτηρίδια ή μετά από εμβολιασμό με BCG, μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένη αντι-TB θεραπεία. Με τις νέες «τεχνικές απελευθέρωσης ιντερφερόνης-γ» (interferon-γ release assays-IGRA) υπολογίζεται η ιντερφερόνη-γ που παράγεται από διεγερμένα T-λεμφοκύτταρα, μετά από επαφή με ειδικά για το μυκοβακτηρίδιο αντιγόνα. Τα εμπορικά διαθέσιμα tests είναι το QuantiFERON, το TB Gold assay, και το T-SPOT TB.

#### 4.2 ΜΗ αντι-TNF ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Η ομάδα αυτή αποτελείται από μονοκλωνικά αντισώματα κατά των Β και Τ λεμφοκυττάρων καθώς και διαφόρων ιντερλευκινών (IL-1, IL-60), κατάστέλλοντας την υπερβολική φλεγμονή της νόσου και περιλαμβάνει:

- **Rituximab**, ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του CD20 των Β λεμφοκυττάρων.
- **Abatacept**, αναστέλλει την ενεργοποίηση των Τ-κυττάρων δεσμεύοντας τα CD80/86.
- **Αντι-IL-6 Παράγοντες**. Tocilizumab και Sarilumab, κατά του υποδοχέα της IL-6.
- **Anakinra**, αναστολέας του υποδοχέα IL-1.

**Αντι-IL-17: secukinumab [Cosentyx] and ixekizumab** (για ψωρίαση)

**Αντι-IL-12/23: Ustekinumab [Stelara]** για την ψωριασική νόσο

**Αντι- IL-23 : guselkumab (Tremfya) and Risankizumab** (ψωρίαση)

## Rituximab

Το rituximab μπορεί να μειώσει τα CD20+ Β κύτταρα και χρησιμοποιείται συχνότερα σε συνδυασμό με MTX. Έχει εγκριθεί ότι είναι αποτελεσματικό σε ενήλικες οροθετικούς ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ΡΑ που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση στη θεραπεία με έναν ή περισσότερους αναστολείς TNF [99ε , 100 , 101].

**Μελέτες.** Η θεραπεία με rituximab. Μια μελέτη από τους Bingham et al. πρότεινε ότι οι πολυσακχαρίτες και οι πρωτογενείς ανοσοποιήσεις θα πρέπει να χορηγούνται πριν από τις εγχύσεις rituximab προκειμένου να μεγιστοποιηθούν οι ανταποκρίσεις στη θεραπεία [103]. Η μελέτη έδειξε ότι οι ανταποκρίσεις στο εμβόλιο πολυσακχαρίτη πνευμονιόκοκκου ήταν μικρότερες σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λάμβαναν rituximab και MTX (57% παρουσίασε 2πλάσια αύξηση στον τίτλο ως απόκριση σε 1 ή περισσότερους ορότυπους) σε σχέση με αυτούς που έλαβαν μόνο MTX (82%). Μειωμένη ανταπόκριση στην αιμοκυανίνη της πεταλίδας κλειδαρότρυπας (KLH) (νεοαντιγόνο) παρατηρήθηκε επίσης στους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με rituximab (47% έναντι 93%) [103]. Ωστόσο, η ικανότητα διατήρησης θετικής υπερευαισθησίας καθυστερημένου τύπου σε ένα δερματικό τεστ *Candida albicans* ήταν συγκρίσιμη και στις δύο ομάδες θεραπείας, όπως και η ανταπόκριση στην ανατοξίνη τετάνου.

Το rituximab είναι ένα χημειοκλωνικό μονοκλωνικό αντίσωμα που στρέφεται κατά του CD20, ενός μορίου της κυτταρικής επιφάνειας που εκφράζεται από τα περισσότερα ώριμα Β λεμφοκύτταρα. Μειώνει τα Β κύτταρα, το οποίο οδηγεί σε καταστολή της φλεγμονώδους απόκρισης. Αυτό πιθανώς οφείλεται στη μείωση των αυτοαντισωμάτων, αναστολή της ενεργοποίησης των Τ-κυττάρων και μεταβολή της παραγωγής κυτταροκινών.

**Δοσολογία.** Χορηγείται ενδοφλέβια σε δύο εγχύσεις των 500 με 1000 mg σε διάστημα 2 εβδομάδων. Αυτό προκαλεί σημαντική μείωση των κυκλο-

φορούντων Β κυττάρων για 6 με 12 μήνες και σημαντικές κλινικές απόκρισεις. Ο χρόνος επανάληψης της χορήγησης καθορίζεται από την τρέχουσα απόκριση του ασθενούς. Το rituximab χρησιμοποιούταν για χρόνια στη θεραπεία του λεμφώματος Β κυττάρων.

**Παρενέργειες.** Η θεραπεία με ριτουξιμάμπη έχει συσχετιστεί με ήπιες έως μέτριες αντιδράσεις έγχυσης καθώς και με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Επιπλέον, έχουν υπάρξει σπάνιες μεμονωμένες αναφορές μιας δυνητικά θανατηφόρας εγκεφαλικής διαταραχής, της προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML), αν και ο απόλυτος κίνδυνος είναι πολύ χαμηλός σε ασθενείς με ΡΑ. Οι περισσότερες από αυτές τις περιπτώσεις έχουν εμφανιστεί σε υπόβαθρο προηγούμενης ή τρέχουσας έκθεσης σε άλλα ισχυρά ανοσοκατασταλτικά φάρμακα.

**Abatacept** (αναστολέας Τ κυττάρων)

Το Abatacept αναστέλλει την συνδιέγερση των Τ κυττάρων. Είναι μια διαλυτή πρωτεΐνη σύντηξης που αποτελείται από την εξωκυτταρική περιοχή του ανθρώπινου CTLA-4 συνδεδεμένη με το τροποποιημένο τμήμα της ανθρώπινης IgG. Αναστέλλει τη συνδιέγερση των Τ κυττάρων μπλοκάροντας τις αλληλεπιδράσεις CD28-CD80/86. Μπορεί επίσης να αναστέλλει τη λειτουργία των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων μέσω αντίστροφης σηματοδότησης διαμέσου των CD80 και CD86. Το Abatacept έχει αποδειχθεί σε κλινικές δοκιμές ότι μειώνει την περαιτέρω δραστηριότητα της νόσου, επιβραδύνει τις ακτινογραφικές βλάβες και βελτιώνει τη λειτουργική αναπηρία. Πολλοί ασθενείς λαμβάνουν abatacept σε συνδυασμό με ένα συμβατικό DMARD. Η θεραπεία με abatacept έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης.

**Δοσολογία.** Χορηγείται ως μηνιαία ενδοφλέβια (IV) έγχυση ή εβδομαδιαία υποδόρια ένεση από τον ασθενή [104 ε]. Σε ασθενείς με ΡΑ που είχαν προηγουμένως αποτυχία θεραπείας με αντι-TNF, το abatacept έδειξε σταθερή ασφάλεια και αποτελεσματικότητα [105] διάρκειας από 6 μήνες έως 5 χρόνια θεραπείας.

**Θεραπευτικό σχήμα:** 750 mg IV δόση τις εβδομάδες 0, 2 και 4 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες.

**Σχόλια:** Το υποδόριο abatacept και το υποδόριο adalimumab ήταν εξίσου αποτελεσματικά σε ασθενείς με ΡΑ [106]. Η προσθήκη οποιασδήποτε θεραπείας στο υπόβαθρο μεθοτρεξάτης παρήγαγε παρόμοια ποσοστά ανταπόκρισης βελτίωσης 20% του ACR20 και παρόμοια ποσοστά μη ακτινολογικής επιδείνωσης.

**Αντι-IL-6 Παράγοντες (tocilizumab και sarilumab).**

Η IL-6 είναι μια προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που εμπλέκεται στην παθογένεια της PA, επιδρώντας στη φλεγμονή και στη βλάβη των αρθρώσεων. Η πρόσδεση της IL-6 στον υποδοχέα της ενεργοποιεί ενδοκυτταρικά μονοπάτια σηματοδότησης που επηρεάζουν την απόκριση οξείας φάσης, την παραγωγή κυτταροκινών και την ενεργοποίηση των οστεοκλαστών.

Το **tocilizumab** και **sarilumab** είναι μονοκλωνικά αντισώματα που στρέφονται κατά των μεμβρανικών και των διαλυτών μορφών του υποδοχέα της IL-6. Έτσι μπλοκάρουν τη συμβατική σηματοδότηση και τη διασηματοδότηση, αντίστοιχα.

**α) Tocilizumab.**

Η τοσιλιζουμάμπη, ένας αναστολέας υποδοχέα IL-6, διατίθεται είτε ως IV έγχυση είτε ως έγχυση SC. Ενδείκνυται για μέτρια έως σοβαρή ενεργό PA σε ενήλικες που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε μία ή περισσότερες θεραπείες ανταγωνιστών TNF. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε μόνο του είτε σε συνδυασμό με MTX ή άλλα DMARDs. Ωστόσο, διαπιστώθηκε ότι σε ασθενείς με ενεργό PA, η συνδυαστική θεραπεία με IV tocilizumab και MTX αύξησε τις τρανσαμινάσες και δεν απέφερε καλύτερα κλινικά αποτελέσματα από τη μονοθεραπεία με tocilizumab [107ε].

Σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στους αναστολείς TNF, η θεραπεία με τοσιλιζουμάμπη έχει ως αποτέλεσμα σημαντικές, κλινικά γρήγορες, ασφαλείς και διαρκείς βελτιώσεις [108ε, 109, 110].

**Δοσολογία.** Tocilizumab: 4-8 mg/kg IV μηνιαίως ή 162mg SQ κάθε δεύτερη εβδομάδα (βάρος <100 kg), ενώ 162mg SQ κάθε εβδομάδα (βάρος >100 kg). Το υποδόριο σκεύασμα έχει αποδειχθεί ότι είναι εξίσου αποτελεσματικό με την ενδοφλέβια έγχυση και έχει το ίδιο προφίλ ασφάλειας [109].

**β) Sarilumab**

Το sarilumab χορηγείται υποδορίως. Είναι πλήρως ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται τόσο με τους διαλυτούς, όσο και με τους δεσμευμένους στη μεμβράνη υποδοχείς IL-6 (sIL-6R και mIL-6R). Είναι εγκεκριμένο για ενήλικες με PA που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε ένα ή περισσότερα DMARD.

Η **χορήγηση** γίνεται με υποδόρια ένεση 200 mg κάθε δεύτερη εβδομάδα. Συνταγογραφείται ως μονοθεραπεία ή με MTX ή άλλα συμβατικά DMARDs. Οι κλινικές δοκιμές MOBILITY και TARGET έχουν πιστοποιήσει την έγκριση και κλινική αποτελεσματικότητα αυτών των αναστολέων για τη PA,

τόσο ως μονοθεραπεία όσο και σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη και άλλα DMARDs [111,112<sup>ε</sup>].

**Παρενέργειες.** Οι παράγοντες κατά του υποδοχέα IL-6 έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης, ουδετεροπενίας και θρομβοπενίας, αύξησης ηπατικών ενζύμων, δυσλιπιδαιμίας. Οι αιματολογικές ανωμαλίες φαίνεται να είναι αναστρέψιμες μετά τη διακοπή του φαρμάκου. Τέλος αυξάνει την LDL χοληστερόλη. Αλλά δεν γνωρίζουμε αν τα επίπεδα των λιπιδίων αυξάνουν τον κίνδυνο αθηρωματικής νόσου.

### **Anakinra**

Το Anakinra είναι η ανασυνδυασμένη μορφή του φυσικού ανταγωνιστή του υποδοχέα IL-1. Η IL-1 εμπλέκεται στη παθογένεια της ΡΑ. Οι κλινικές δοκιμές έδειξαν μικρή αποτελεσματικότητα. Γι' αυτό δεν χρησιμοποιείται στην θεραπεία της ΡΑ. Τελευταία προτείνεται ως αποτελεσματική θεραπεία της νεανικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας, της νόσου Still των ενηλίκων και ορισμένων σπάνιων κληρονομικών συνδρόμων που εξαρτώνται από την παραγωγή IL-1, συμπεριλαμβανομένης της νεογνικής εμφάνισης φλεγμονώδους νόσου, του συνδρόμου Muckle-Wells, της οικογενούς ψυχρής κνίδωσης και του συνδρόμου ενεργοποίησης των μακροφάγων. Χορηγείται: 100 mg SQ ημερησίως.

## **5. ΑΝΑΣΤΟΛΕΙΣ JAK : ΣΤΟΧΕΥΜΕΝΑ ΣΥΝΘΕΤΙΚΑ. tsDMARDs**

**Εισαγωγή.** Για τους ασθενείς που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς στα συμβατικά DMARDs ή στη βιολογική θεραπεία, έχουν αναπτυχθεί φάρμακα που στοχεύουν στα ενδοκυτταρικά σηματοδοτικά μονοπάτια. Τα μονοπάτια αυτά μεταδίδουν τα θετικά σήματα των κυτταροκινών και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών που συνδέονται με τους υποδοχείς τους στην κυτταρική επιφάνεια και δημιουργούν τους θετικούς βρόγχους ανατροφodότησης στην ανοσολογική απόκριση. Αυτά τα στοχευμένα συνθετικά DMARDs είναι δισκία από του στόματος και είναι εξίσου αποτελεσματικά με τις βιολογικές θεραπείες με δυνητικά αυξημένες ανεπιθύμητες ενέργειες.

### **Αναστολείς της JAK (ts DMARDs)**

Μόνο οι αναστολείς της ομάδας JAK έχουν αποδείξει ασφάλεια και αποτελεσματικότητα για τη θεραπεία της ΡΑ - ταξινομούνται ως στοχευμένα συνθετικά (ts) DMARDs. Η οικογένεια JAK περιλαμβάνει τέσσερα μέλη (JAK1, JAK2, JAK3 και την κινάση τυροσίνης 2 [Tyk2]) που συνδέουν εξωκυτταρικούς υποδοχείς κυτοκινών με ενδοκυτταρικές περιοχές σηματοδότησης. Διαμεσολαβούν στη σηματοδότηση των υποδοχέων για τις κοινές

κυτταροκίνες IL-2, -4, -7, -9, -15 και -21 που σχετίζονται με τη γ-αλυσίδα, καθώς και για την IFN-γ και IL-6. Όλες αυτές οι κυτταροκίνες διαδραματίζουν ρόλο στην προώθηση της ενεργοποίησης των T- και B-κυττάρων καθώς και της φλεγμονής.

Πιο συγκεκριμένα. Οι αναστολείς JAK διαμορφώνουν την οδό σηματοδότησης στο σημείο των JAK, αποτρέποντας τη φωσφορυλίωση και την ενεργοποίηση των STAT. Αυτά τα σήματα διατηρούν τη φλεγμονώδη κατάσταση στη ΡΑ. Η αναστολή των JAKs μειώνει την παραγωγή και ρυθμίζει τις προφλεγμονώδεις κυτοκίνες, κεντρικές της ΡΑ.

**Ανεπιθύμητες ενέργειες των JAKs παραγόντων** περιλαμβάνουν ουδετεροπενία, αυξημένες τρανσαμινάσες, αυξημένα επίπεδα χοληστερόλης και αύξηση της κρεατινίνης ορού. Πρόσφατες μελέτες διαπίστωσαν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης, σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβάντων και κακοηθειών σε σύγκριση με τους αναστολείς του TNF. Επίσης διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των βακτηριακών λοιμώξεων και του έρπητα ζωστήρα.

### Τοφασιτινίμη (Xeljanz)

Κυκλοφόρησε το 2012 σε δισκία. Είναι αναστολέας JAK, κυρίως είναι εκλεκτικός αναστολέας των JAK1 και JAK3 με μικρές ανασταλτικές επιδράσεις στις JAK2 και Tyk2 [113]. Εγκρίθηκε ως θεραπεία δεύτερης γραμμής για μέτρια έως σοβαρή ΡΑ [114].



Η ένδειξη είναι ειδική για ασθενείς που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία στην MTX. Η τοφασιτινίμη μπορεί να χορηγηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με MTX ή άλλα συνθετικά DMARDs. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βιολογικά DMARDs ή ισχυρούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (π.χ. αζαθειοπρίνη ή κυκλοσπορίνη). Ενδείκνυται επιπλέον για τη θεραπεία της ψωριασικής νόσου και για παιδιά με νεανική ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Η τοφασιτινίμη έχει συσχετιστεί με μείωση των συμπτωμάτων της ΡΑ και με βελτίωση της φυσικής λειτουργίας [115]. Οι Fleischmann et al. έδειξαν ότι τα κριτήρια ACR για ανταπόκριση 20% πληρούνταν στο 59,8% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με τοφασιτινίμη 5 mg δύο φορές την ημέρα, σε σύγκριση με το 26,7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο [116]. Μια άπαξ ημερησίως δοσολογική μορφή 11 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης εγκρίθηκε από τον FDA το 2016 ως εναλλακτική λύση.

**Μελέτες.** Σε μια άλλη μελέτη, στην οποία 717 ασθενείς που έλαβαν σταθερές δόσεις MTX για 12 μήνες τυχαιοποιήθηκαν για να λάβουν επίσης 5 mg ή 10 mg τοφασιτινίμης από το στόμα δύο φορές την ημέρα, adalimumab 40 mg κάθε 2 εβδομάδες ή εικονικό φάρμακο. Τα ACR 20% ποσοστά ανταπόκρισης στους 6 μήνες ήταν υψηλότερες μεταξύ των ασθενών που έλαβαν 5 mg ή 10 mg τοφασιτινίμης (51,5% και 52,6%, αντίστοιχα) και μεταξύ αυτών που έλαβαν adalimumab (47,2%) από ό,τι μεταξύ αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο (28,3%) [117].

Ωστόσο, μια τυχαιοποιημένη δοκιμή από τους Ytterberg et al. διαπίστωσε ότι παρόλο που η αποτελεσματικότητα της τοφασιτινίμης είναι παρόμοια με αυτή των αναστολέων TNF, οι κίνδυνοι σοβαρών ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων, καρκίνων και ευκαιριακών λοιμώξεων (π.χ. έρπης ζωστήρας, φυματίωση) ήταν υψηλότεροι με την τοφασιτινίμη [118]. Πιο συγκεκριμένα, τα ποσοστά εμφάνισης μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων με τις συνδυασμένες δόσεις τοφασιτινίμης έναντι ενός αναστολέα TNF ήταν 3,4% έναντι 2,5%, αντίστοιχα (αναλογία κινδύνου [HR], 1,33), ενώ τα ποσοστά καρκίνων ήταν 4,2% έναντι 2,9%, αντίστοιχα (HR, 1) [118].

### **Baricitinib (Olumiant)**

Το 2018, ο FDA ενέκρινε έναν δεύτερο αναστολέα JAK, την βαρισιτινίμη, ως θεραπεία δεύτερης γραμμής της ΡΑ σε ενήλικες που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε έναν ή περισσότερους ανταγωνιστές του TNF. Η baricitinib είναι ένας εκλεκτικός αναστολέας των JAK1 και JAK2 με μέτρια αναστολή της Tyk2 και ελάχιστη αναστολή της JAK3.



Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή άλλα συνθετικά DMARDs. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με βιολογικά DMARDs ή ισχυρούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες (π.χ. αζαθειοπρίνη ή κυκλοσπορίνη). Ως παρενέργειες αναφέρονται ο κίνδυνος σοβαρών λοιμώξεων, κακοηθειών και θρόμβωσης [119].

**Η δοσολογία** της baricitinib είναι ένα δισκίο των 2 mg ημερησίως.

Η έγκριση της baricitinib υποστηρίχθηκε από τις κλινικές δοκιμές φάσης III RA-BUILD, RA-BEYOND και RA-BEACON. Η μελέτη RA-BUILD ήταν μια διπλή-τυφλή μελέτη 24 εβδομάδων που περιελάμβανε 684 ασθενείς που δεν είχαν προηγουμένως λάβει βιολογικά DMARD με ΡΑ και ανεπαρκή

ανταπόκριση ή δυσανεξία σε 1 ή περισσότερα συμβατικά συνθετικά DMARD. Την εβδομάδα 12, το 62% των ασθενών που έλαβαν baricitinib 4 mg πέτυχαν ανταπόκριση ACR20, σε σύγκριση με το 39% αυτών που έλαβαν εικονικό φάρμακο ( $P \leq 0,001$ ) [120].

Στη μελέτη RA-BEYOND, η ακτινογραφική εξέλιξη στις 24 και 48 εβδομάδες ήταν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερη είτε για το baricitinib 2 mg είτε για τα 4 mg σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο. Ωστόσο, μόνο η baricitinib 4 mg έδειξε στατιστικά σημαντική αναστολή της προοδευτικής ακτινογραφικής βλάβης των αρθρώσεων σε σύγκριση με ασθενείς που αρχικά τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο όταν παρατηρήθηκαν την εβδομάδα 48 [121].

Στη μελέτη RA-BEACON (n=527), οι ασθενείς με PA έλαβαν baricitinib 2 mg, baricitinib 4 mg ή εικονικό φάρμακο επιπλέον των συμβατικών DMARD που έπαιρναν επί του παρόντος. Οι ασθενείς στη μελέτη είχαν δείξει ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε τουλάχιστον μία θεραπεία με αναστολέα TNF. Οι συμμετέχοντες στη μελέτη θα μπορούσαν να έχουν υποβληθεί σε προηγούμενη θεραπεία με άλλα βιολογικά DMARDs. Την εβδομάδα 12, οι ασθενείς που έλαβαν baricitinib είχαν σημαντικά υψηλότερα ποσοστά ανταπόκρισης ACR20 (49%, έναντι 27% για το εικονικό φάρμακο) και κέρδη σε όλες τις επιμέρους βαθμολογίες συστατικών ACR20 [122].

### Upadacitinib (RINVOQ)

Η ουπαντασιτινίμη είναι κυρίως εκλεκτικός αναστολέας της JAK1. Εγκρίθηκε το 2019 για μέτρια έως σοβαρή ενεργό PA σε ενήλικες που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία στη μεθοτρεξάτη. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή άλλα μη βιολογικά DMARDs.



Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του upadacitinib συγκρίθηκαν με το adalimumab και δείχθηκαν παρόμοια ή ανώτερα αποτελέσματα για το πρώτο στις 26 έως 48 εβδομάδες [124].

**Δοσολογία.** Χορηγείται σε δισκία 15 mg παρατεταμένης αποδέσμευσης μια φορά ημερησίως με ή χωρίς φαγητό.

Η έγκριση βασίστηκε σε δεδομένα από το πρόγραμμα PA φάσης SELECT 3 που ενέγραψε περισσότερους από 4000 ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή PA



σε 5 μελέτες. Στη μελέτη SELECT-MONOTHERAPY, 598 ή 648 ασθενείς ολοκλήρωσαν τη μελέτη. Την εβδομάδα 14, ανταπόκριση ACR20 επιτεύχθηκε σε 89 (41%) από τους 216 ασθενείς στη συνέχιση της ομάδας μεθοτρεξάτης, 147 (68%) από τους 217 ασθενείς που έλαβαν upadacitinib 15 mg και 153 (71%) από τους 215 ασθενείς που έλαβαν upadacitinib 30 mg ( $p < 0,0001$  και για τις δύο δόσεις έναντι της ομάδας συνεχιζόμενης μεθοτρεξάτης [123]).

## 6. ΒΙΟ-ΟΜΟΕΙΔΗ

Βιο-ομοειδές είναι ένα φάρμακο εξαιρετικά παρόμοιο με ένα άλλο βιολογικό φάρμακο που ήδη έχει πάρει άδεια κυκλοφορίας, αλλά έχει λήξει η πατέντα. Είναι βιολογικές ενώσεις που παράγονται ως εκδόσεις του αρχικού "καινοτόμου" προϊόντος. Τα βιο-ομοειδή, ωστόσο, δεν μπορούν να θεωρηθούν ως γενόσημα φάρμακα (όπως ισχύει για τα συνθετικά φάρμακα μικρών μορίων). Αυτό οφείλεται στη φυσική μεταβλητότητα και την πολύπλοκη κατασκευή των βιολογικών ενώσεων που δεν επιτρέπουν την ακριβή αντιγραφή σε μοριακό επίπεδο. Παρόλα αυτά, τα βιο-ομοειδή φάρμακα αδειοδοτούνται σύμφωνα με τα ίδια πρότυπα όσον αφορά την ποιότητα, ασφάλεια και αποτελεσματικότητα που ισχύουν για όλες τις βιολογικές ενώσεις. Ως εκ τούτου, τα bsDMARDs, εφόσον εγκριθούν από τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων ή τον FDA, μπορούν να θεωρηθούν ισοδύναμα ως προς την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια με τα πρωτότυπα προϊόντα. Σε ορισμένες χώρες, τα bsDMARDs διατίθενται σε πολύ χαμηλότερο κόστος από τα πρωτότυπα ή η εμφάνισή τους έχει οδηγήσει σε γενική μείωση των τιμών μεταξύ των πρωτότυπων ενώσεων. Σε κάθε περίπτωση, αυτό θα μπορούσε να διευκολύνει την πρόσβαση σε βέλτιστη περίθαλψη και να συμβάλει στη μείωση των προϋπολογισμών της υγειονομικής περίθαλψης. Οι πτυχές αυτές έχουν επίσης ληφθεί υπόψη στην τελευταία επικαιροποίηση των συστάσεων της EULAR για τη διαχείριση της ΡΑ. Επί του παρόντος, διατίθενται βιο-ομοειδή για τα πρωτότυπα προϊόντα **infliximab, etanercept, adalimumab και rituximab**.

## ΕΙΔΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ ΣΤΗ ΡΑ

### Εγκυμοσύνη

Έως και το 75% των γυναικών ασθενών με ΡΑ θα παρατηρήσουν συνολική βελτίωση των συμπτωμάτων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, αλλά συχνά θα παρουσιάσουν έξαρση μετά τον τοκετό. Οι εξάρσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αντιμετωπίζονται γενικά με χαμηλές δόσεις πρεδνιζόνης - η υδροξυχλωροκίνη και η σουλφασαλαζίνη είναι πιθανώς τα ασφαλέστερα DMARDs για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Η θεραπεία με

μεθοτρεξάτη και λεφλουνομίδα αντενδείκνυται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω της τερατογένεσής τους σε ζώα και ανθρώπους. Η εμπειρία με τους βιολογικούς παράγοντες δεν είναι επαρκής για να γίνουν συγκεκριμένες συστάσεις για τη χρήση τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Πολλές ασθενείς θα διακόψουν τους βιολογικούς παράγοντες κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης - ωστόσο, η ενεργός φλεγμονώδης νόσος σχετίζεται με χειρότερη έκβαση της εγκυμοσύνης και, επομένως, ο έλεγχος της δραστηριότητας της νόσου μπορεί να έχει προτεραιότητα. Σε γενικές γραμμές, τα βιολογικά φάρμακα θεωρούνται ασφαλή μέχρι το δεύτερο τρίμηνο.

### **Ηλικιωμένοι ασθενείς**

Η ΡΑ παρουσιάζεται έως και στο ένα τρίτο των ασθενών μετά την ηλικία των 60 ετών - ωστόσο, τα ηλικιωμένα άτομα μπορεί να λαμβάνουν λιγότερο επιθετική θεραπεία λόγω ανησυχιών σχετικά με τους αυξημένους κινδύνους τοξικότητας των φαρμάκων. Μελέτες δείχνουν ότι τα συμβατικά DMARDs και οι βιολογικοί παράγοντες είναι εξίσου αποτελεσματικά και ασφαλή σε νεότερους και μεγαλύτερους ασθενείς. Λόγω των συννοσηροτήτων, πολλοί ηλικιωμένοι ασθενείς έχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Η γήρανση οδηγεί επίσης σε σταδιακή μείωση της νεφρικής λειτουργίας που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για παρενέργειες από τα ΜΣΑΦ και ορισμένα DMARDs, όπως η μεθοτρεξάτη. Η νεφρική λειτουργία πρέπει να λαμβάνεται υπόψη πριν από τη συνταγογράφηση της μεθοτρεξάτης, η οποία καθαρίζεται κυρίως από τα νεφρά. Για να μειωθούν οι κίνδυνοι εμφάνισης παρενεργειών, οι δόσεις της μεθοτρεξάτης μπορεί να χρειαστεί να προσαρμοστούν προς τα κάτω λόγω της πτώσης της νεφρικής λειτουργίας που συνήθως επέρχεται με την έβδομη και όγδοη δεκαετία της ζωής. Η μεθοτρεξάτη συνήθως δεν συνταγογραφείται σε ασθενείς με κρεατινίνη ορού >2 mg/dl.

### **ΣΩΜΑΤΙΚΗ ΑΣΚΗΣΗ ΚΑΙ ΟΡΘΩΤΙΚΕΣ ΣΥΣΚΕΥΕΣ**

Οι ασθενείς με ΡΑ θα πρέπει να ακολουθούν εξατομικευμένες οδηγίες για άσκηση και σωματική δραστηριότητα. Η ορθή προπόνηση δύναμης, η πολλαπλή φυσικοθεραπευτική παρέμβαση και η καθοδήγηση φυσικής δραστηριότητας (με έμφαση στην επίτευξη 150 λεπτών μέτριας έως έντονης φυσικής δραστηριότητας την εβδομάδα) έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν το αίσθημα υγείας, το μεταβολικό σύνδρομο (διαβήτης), το καρδιαγγειακό, τη μυϊκή δύναμη, τα αρθροσυνδεσμικά στοιχεία, καθώς και τη βελτίωση των βαθμολογιών DAS-28 και των φλεγμονωδών δεικτών της ΡΑ.

Τα **ορθωτικά** ποδιών χρησιμοποιούνται για την επώδυνη βλαισώδη παραμόρφωση γιατί μειώνουν τον πόνο στα πόδια και μπορεί να μειώσουν

την αναπηρία και τους λειτουργικούς περιορισμούς. Η συνετή χρήση νάρθηκα καρπού μπορεί επίσης να μειώσει τον πόνο. Ωστόσο, τα οφέλη τους μπορεί να αντισταθμιστούν από τη μειωμένη επιδεξιότητα και τη μεταβλητή καμπύλη δύναμης λαβής.

Εκτός από τη φαρμακευτική αγωγή, σημαντικό ρόλο έχουν επίσης η ανάπαυση, ενδεχομένως η δίαιτα με πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, η φυσικοθεραπεία, η εργασιοθεραπεία, τα βοηθητικά ορθοπεδικά εξαρτήματα (νάρθηκες, βακτηρίες, κ.λπ.) και, όταν απαιτείται, οι διορθωτικές χειρουργικές επεμβάσεις (τενοντοπλαστικές, αρθροπλαστικές, οστεοτομίες κ.λπ.).