ΕΚΔΟΣΕΙΣ ΚΑΥΚΑΣ
KAFKAS PUBLICATIONS
ΜΕΣΟΓΕΙΩΝ 215, ΑΘΗΝΑ 115 25 - ΤΗΛ.: 210 6777590, FAX: 210 6756352
E-mail: kafkas@otenet.gr, Website: kafkas-publications.com

Ιδιοκτήτης: Εκδόσεις Καυκάς

ΕΚΔΟΤΗΣ: ..... Ηλίας Καυκάς, Δερματολόγος
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ & ΔΗΜΟΣΙΕΣ ΣΧΕΣΕΙΣ: ..... Μαριάννα Δεληγιαννάκη
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΔΙΑΦΗΜΙΣΤΙΚΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ: ..... Νατάσσα Παπαθανασίου
ΔΙΑΦΗΜΙΣΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ: Μαρία Μηττά, Αναστάσιος Σέντρης, Έλενα Λαγανά, Χριστίνα Βάτσα, Κλαίλια Ρόκα
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΣΥΝΤΑΞΗΣ: ..... Ηλίας Καυκάς
ΣΥΝΤΟΝΙΣΜΟΣ ΥΛΗΣ: ..... Βάσω Χαλιώτη
ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΥ & ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ: ..... Νίκος Τζουρμέτης

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ

Γ. ΣΑΠΚΑΣ: Αναπλ. Καθηγητής Ορθοπαιδικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών

ΜΕΛΗ

Δ. ΓΟΥΛΕΣ: Ρευματολόγος
Π. ΕΥΣΤΑΘΙΟΥ: Ορθοπαιδικός Χειρουργός
Δ. ΕΥΣΤΑΘΟΠΟΥΛΟΣ: Αναπλ. Δ/ντής Κλινικής Χειρός και Μικροχειρουργικής, Νοσ. ΚΑΤ
Α. ΖΑΧΑΡΟΠΟΥΛΟΣ: Ορθοπαιδικός Χειρουργός, Γενικό Νοσοκ. Άμφισσας
Γ. ΘΕΜΙΣΤΟΚΛΕΟΥΣ: Ορθοπαιδικός Χειρουργός, Νοσοκ. "Mediteraneo"
Π. ΚΑΤΩΝΗΣ: Επίκουρος Καθηγητής Ορθοπαιδικής Πανεπιστημίου Κρήτης
Γ. ΚΕΛΑΛΗΣ: Ορθοπαιδικός Χειρουργός, Αθήνα
Π. ΚΟΡΟΒΕΣΗΣ: Ορθοπαιδικός Χειρουργός, Δ/ντής Ορθοπαιδικής Κλινικής ΓΝ Πάτρας «Άγ. Ανδρέας»
Δ. ΚΩΣΤΟΠΟΥΛΟΣ: Ταγματάρχης ΥΙ, Ορθοπαιδικός Χειρουργός, Επιμελητής Β', 401 ΓΣΝ
Α. ΜΠΑΔΕΚΑΣ: Ορθοπαιδικός Χειρουργός Τραυματολογίας Ελληνικής Αστυνομίας
ΣΤ. ΠΑΠΑΔΑΚΗΣ: Ορθοπαιδικός Χειρουργός, Επιμελητής Β', Νοσοκ. «ΚΑΤ»
Ι.Π. ΣΟΦΙΑΝΟΣ: Ορθοπαιδικός Χειρουργός, Δ/ντής Ορθοπαιδικού τμήματος ΓΝΝ Λειβαδιάς
Ε. ΣΤΥΛΙΑΝΕΣΗ: Ορθοπαιδικός Χειρουργός

Η Συντακτική Επιτροπή επισημαίνει ότι οι στήλες της εφημερίδας είναι ανοικτές για κάθε συνεργασία συναδέλφου που θα αφορά σε θεραπευτικό θέμα, ανασκόπηση, βιβλιογραφική ενημέρωση ή σε προσωπική εμπειρία γύρω από επίκαιρα ή κλασικά ορθοπαιδικά θέματα.

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ ΤΟΥ INFO ORTHOPAEDICS

Το INFO ORTHOPAEDICS δέχεται για δημοσίευση:
• Ανασκοπήσεις ορθοπαιδικών ή ιατρικών θεμάτων, στις οποίες τονίζονται ιδιαίτερα οι σύγχρονες απόψεις. • Επίκαιρα ορθοπαιδικά θέματα ή θέματα σχετιζόμενα με την ειδικότητα της ορθοπαιδικής. • Ενδιαφέρουσες περιπτώσεις με πρακτικό ενδιαφέρον • Αναφορά σε συνέδρια, επιστημονικές εκδηλώσεις που έγιναν, με παρουσίαση των αποτελεσμάτων των εργασιών τους και με ιδιαίτερη έμφαση στις σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις. • Κλινικοεργαστηριακά ή επιδημιολογικά θέματα. • Θέματα συνεχιζόμενης εκπαίδευσης στην ορθοπαιδική. • Θέματα συνεχιζόμενης εκπαίδευσης στην Ορθοπαιδική. • Σημαντικές ειδήσεις από τη δραστηριότητα επιστημονικών ιατρικών εταιρειών. • Ειδικά άρθρα. • Παρουσίαση σύγχρονης τεχνολογίας στην ορθοπαιδική. • Ενημέρωση για τεχνικά θέματα που αφορούν στον τεχνικό εξοπλισμό του ορθοπαιδικού ιατρείου ή των ενδοσκοπικών μονάδων. • Πρακτικές κατευθύνσεις σε δύσκολα ορθοπαιδικά θέματα. • Επιστολές προς τη Σύνταξη. • Ανασκόπηση του διεθνή Ιατρικού Τύπου. • Ορθοπαιδικές ή ιατρικές εκδηλώσεις και δραστηριότητες. • Ορθοπαιδική και Πληροφορική. • Ορθοπαιδική και Ιστορία. • Βιβλιοπαρουσιάσεις, βιβλιοκρισίες. • Ερωτήσεις αυτοελέγχου ορθοπαιδικών γνώσεων. • Αφιερώματα σε συναδέλφους που απεβίωσαν. • Νέα ιατροφαρμακευτικά προϊόντα. • Αγγελίες με ιατρικό περιεχόμενο. • Προαναγγελίες επιστημονικών εκδηλώσεων.
Επίσης, το INFO ORTHOPAEDICS δέχεται για δημοσίευση χειρόγραφα που είναι σύντομες μεταφράσεις στα ελληνικά εργασιών, οι οποίες έχουν δημοσιευτεί σε ξενόγλωσσα περιοδικά.

Οδηγίες για τη σύνταξη χειρογράφων σε Η/Υ προς αποστολή για το INFO ORTHOPAEDICS:

- *Δύο αντίγραφα του χειρόγραφου, δακτυλογραφημένα ή εκτυπωμένα σε εκτυπωτή με διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί διαστάσεων Α4 (21 x 28 cm). Το σύνολο του κειμένου να μην υπερβαίνει τις 6 σελίδες Α4.*
- *Χρησιμοποιήστε ξεχωριστό φύλλο για από τα εξής τμήματα (που πρέπει να αποτελούν το χειρόγραφο) καθένα:*
  α) Σελίδα τίτλου [περιλαμβάνει τον τίτλο, στοιχεία των συγγραφέων (ονοματεπώνυμο, ιδιότητα, διεύθυνση, τηλέφωνο, fax, e-mail (αν υπάρχει)]. β) Κείμενο. γ) Βιβλιογραφία, εάν είναι απαραίτητη. δ) Πίνακες - Σχέδια (σε ξεχωριστό φύλλο το καθένα). ε) Υπότιτλοι των εικόνων.
- *Εικόνες - σχέδια, φωτογραφίες, slides. Τοποθετήστε αυτοκόλλητη επιγραφή στο πίσω μέρος τους με τα εξής στοιχεία: Όνομα συγγραφέα, αριθμός της εικόνας, βέλος που να δείχνει το πάνω μέρος της.*
- *Οι εργασίες που υποβάλλονται για δημοσίευση πρέπει να αποστέλλονται σε ηλεκτρονική μορφή:*
  α) είτε σε CD με το κείμενο σε αρχείο Word και τις φωτογραφίες σε μορφή jpg σε υψηλή ανάλυση (300 dpi) ή τυπωμένες σε φωτογραφικό χαρτί (glossy), β) είτε στην ηλεκτρονική διεύθυνση kafkas@otenet.gr με την ένδειξη «Για την εφημερίδα INFO ORTHOPAEDICS».

Ο συγγραφέας είναι υπεύθυνος για το περιεχόμενο της εργασίας του, καθώς και για την εγκυρότητα και τα δικαιώματα των χρησιμοποιούμενων πηγών. Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να επιφέρει κάθε αλλαγή που κρίνει αναγκαία για την καλύτερη παρουσίαση της ύλης, χωρίς να αλλοιώνεται η έννοια του κειμένου.

Σημείωση: Χειρόγραφα δημοσιευμένα ή μη, καθώς και σχήματα, πίνακες, φωτογραφίες, διαφάνειες και CD ή δισκέτες δεν επιστρέφονται.

Παρακαλώ αποστείλετε τα χειρόγραφα και το λοιπό έντυπο υλικό προς δημοσίευση στην διεύθυνση:

ΠΡΟΣ: INFO ORTHOPAEDICS
Υπόψη κ Γ. Σάπκα Δ/νση: Μεσογείων 215, Αθήνα 115 25
Τηλ.: 210 6777590, Fax: 210 6756352, E-mail: kafkas@otenet.gr

Βιολογικοί παράγοντες στη ρευματοειδή, ψωρίαση και ψωριασική αρθρίτιδα

ΔΗΜ. Ι. ΓΟΥΛΕΣ
Ρευματολόγος, Αθήνα

Το σύστημα TNFa/ αντι-TNFa

Τι είναι ο TNFa

Ο παράγοντας νέκρωσης όγκων ή TNF-a (Tumor Necrosis Factor) είναι μια διαλυτή πρωτεΐνη μικρού μεγέθους (17kD), παραγόμενη κυρίως από τα ενεργοποιημένα μακροφάγα. Θεωρείται ο κυριότερος διαμεσολαβητής της οξείας φλεγμονώδους απόκρισης. Το όνομά του οφείλεται σε αρχικές πειραματικές παρατηρήσεις κατά τις οποίες η προσθήκη μικροβίων σε σάρκωμα προκαλούσε αιμορραγική νέκρωση του όγκου.

Ανήκει στην οικογένεια των κυτταροκινών και διαδραματίζει κομβικό ρόλο στις φλεγμονώδεις - ανοσολογικές αντιδράσεις. Στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) εμφανίζεται σε υψηλά επίπεδα στον αρθρικό υμένα-υγρό και στον ορό των ασθενών, η δε αύξηση του βαίνει παράλληλα με τη δραστηριότητα της νόσου και της αρθρικής φλεγμονής. Το ίδιο σημαντικό παθογενετικό ρόλο κατέχει στην ψωριασική αρθρίτιδα και στην ψωρίαση. Αυξημένα επίπεδα ανευρίσκονται στις δερματικές βλάβες και στον αρθρικό υμένα. Τα TNF-a διαγονιδιά ποντίκια εμφανίζουν εκτεταμένες αρθρικές διαβρώσεις παρόμοιες με αυτές που εκδηλώνουν μερικοί ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ).

Ο TNF-a δεσμεύεται και μπορεί να εξουδετερωθεί από τους λεγόμενους βιολογικούς παράγοντες οι οποίοι είναι μονοκλωνικά αντισώματα ή πρωτεΐνες σύντηξης που προκαλούν ύφεση της νόσου για το χρονικό διάστημα που χορηγούνται.

Βιολογική δράση του TNFa

Ο TNF-a επιδρά σε κύτταρα, κυτταροκίνες, μεσολαβητές φλεγμονής κ.λ.π. Ασκεί τη βιολογική του δράση μέσω δύο διαφορετικών μεμβρανικών υποδοχέων, του TNF-p55 και του TNF-p75. Οι υποδοχείς αυτοί βρίσκονται στην επιφάνεια των περισσοτέρων κυττάρων του οργανισμού. Αποτελούνται από δύο ενιαία τμήματα, το εξωκυτττάριο στο οποίο προσδένεται ο TNF-a και το ενδοκυττάριο που μεταφέρει το διεγερτικό σήμα στο κύτταρο.

Η απόσπαση του εξωκυττάριου τμήματος του υποδοχέα από την επιφάνεια του κυττάρου δυνατόν να δώσει ελεύθερο διαλυτό κυκλοφορούντα υποδοχέα, ο οποίος δρα ως «φυσικός αναστολέας» του κυκλοφορούντος TNF-a, παρεμποδίζοντας τη σύνδεσή του με τους κυτταρικούς υποδοχείς. Ο χρόνος ημισείας ζωής των διαλυτών υποδοχέων ανέρχεται σε λίγα μόλις λεπτά.

Η ενεργοποίηση των μεμβρανικών υποδοχέων από τον TNF-a επιδρά στο κύτταρο και μπορεί να οδηγήσει: α) σε έκφραση γονιδίων μέσω ενεργοποίησης παραγόντων μεταγραφής (NF-kB, AP-1), και β) σε κυτταρική απόπτωση (προγραμματισμένο κυτταρικό θάνατο).

Συνοπτικά, η δράση του TNFa περιλαμβάνει τα εξής:

- Ενεργοποιεί πολλά κύτταρα εμπλεκόμενα στη διαδικασία της φλεγμονής, όπως τα Τ και Β λεμφοκύτταρα, τα μακροφάγα και τους ινοβλάστες.
- Αυξάνει την έκφραση (up regulation) άλλων κυτταροκινών όπως IL-1, IL-6, IL-8, IL-18 GM-CSF και της οστεοπροτεγερίνης.
- Διεγείρει την έκκριση χημειοκινών των λευκοκυττάρων από το ενδοθήλιο και τα μακροφάγα.
- Αυξάνει την απελευθέρωση ελευθέρων ριζών, μεταλλοπρωτεϊνασών, προσταγλανδινών και άλλων μεσολαβητών της φλεγμονής.
- Διευκολύνει την προσέλκυση νέων κυττάρων στην εστία της φλεγμονής. Για την ακρίβεια, αυξάνει στα ενδοθηλιακά κύτταρα την έκφραση των μορίων προσκόλλησης.
- Μεταβάλλει την υφή και το ρόλο του ενδοθηλίου, στρέφοντας την ισορροπία μεταξύ πηκτικών - αντιπηκτικών μορίων υπέρ της πήξης, διεγείροντας την παραγωγή θρομβομοδουλίνης.
- Δρα ως ενδογενές πυρετογόνο στον υποθάλαμο και προκαλεί καχεξία (παλιά περιγραφόταν και ως καχεκτίνη).
- Σε υψηλές συγκεντρώσεις, αλλάζει τον τόνο των αγγείων και μειώνει τη συσταλτικότητα της καρδιάς προκαλώντας shock.

Στην ενεργό ΡΑ και άλλες αρθρίτιδες πληθώρα μελετών έδειξε ότι ο TNF-a και ο υποδοχέας του υπερεκφράζονται στον αρθρικό υμένα των ασθενών. Ανευρίσκεται δε σε αυξημένα επίπεδα στο αρθρικό υγρό και στον ορό αντανακλώντας την ενεργότητα της νόσου. Ο TNF-a αποτελεί κεντρικό θεραπευτικό στόχο στη ΡΑ και την ΨΑ. Με βάση τις προόδους στη βιοτεχνολογία, η δημιουργία βιολογικών παραγόντων (μονοκλωνικών αντισωμάτων ή πρωτεϊνών σύντηξης) που αναστέλλουν ή απενεργοποιούν τόσο το διαλυτό όσο και το δεσμευμένο στον υποδοχέα του TNF-α, στόχο έχουν να αποτρέψουν τις φλεγμονώδεις διαδικασίες και την καταστροφή των αρθρώσεων.

Επιπρόσθετα, ο TNF-a εμπλέκεται στην παθολογία πολλών νοσημάτων, όπως: ελκώδης κολίτιδα, ψωρίαση, ψωριασική αρθρίτιδα, αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα, άσθμα, διαβήτης, AIDS, σαρκοείδωση, αγγειίτιδα, νόσος Αδαμαντιάδη - Behcet, σύνδρομο Sjogren, νόσος Still κ.α.

Οι βιολογικές θεραπείες έχουν τρεις προοπτικούς στόχους:

α) Την αντιμετώπιση της ανοσολογικής - φλεγμονώδους διεργασίας.
β) Την πρόληψη ή την επιβράδυνση των αρθρικών, δερματικών καθώς και των δομικών-ακτινολογικών βλαβών (διαβρώσεων).
γ) Τη βελτίωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής του ασθενούς.

Ο TNF-α στόχος των βιολογικών θεραπειών

Όπως έγινε αντιληπτό, δικαιολογημένα ο TNF-a είναι καθοριστικός μοριακός στόχος των βιολογικών θεραπειών. Η δέσμευσή του αναστέλλει την ➪

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.
Κλινικες Μελετες που Αποδεικνυουν την Αποτελεσματικοτητα της Infiximab στη Μετρια εως Σοβαρη Ψοριαση

Μελέτη	Σχεδιασμός	Ασθενείς	Διάρκεια	Δοσολογικό Σχήμα
Chaudhari et al. Lancet. 2001	Φάσης II, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, μελέτη	N=33	10 εβδομάδες ελεγχόμενη με placebo, θεραπεία έως την εβδ.6.	Infliximab 5mg/kg ή 10mg/kg ή placebo με IV έγχυση τις εβδομάδες 0, 2, 6.
Gottlieb et al. JAAD. 2004	Φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, πολυκεντρική μελέτη	N=249	26 εβδομάδες ελεγχόμενη με placebo, θεραπεία έως την εβδ.6.	Infliximab 3mg/kg ή 5mg/kg ή placebo με IV έγχυση τις εβδομάδες 0, 2, 6.
Reich et al. Lancet. 2005	Φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, πολυκεντρική μελέτη	N=378	66 εβδομάδες, ελεγχόμενη με placebo, θεραπεία έως την εβδ.24.	Infliximab 5mg/kg ή placebo με IV έγχυση τις εβδομάδες 0, 2, 6 και έπειτα κάθε 8 εβδομάδες έως την εβδ.50. Οι ασθενείς με placebo έλαβαν infliximab από την εβδ.24.
Menter et al. JAAD. 2007	Φάσης III, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με placebo, πολυκεντρική μελέτη	N=835	66 εβδομάδες, ελεγχόμενη με placebo θεραπεία έως την εβδ.14.	Infliximab 3 ή 5mg/kg ή placebo με IV έγχυση τις εβδομάδες 0, 2, 6 και έπειτα κάθε 8 εβδομάδες ή «επί υποτροπής» έως την εβδ.50. Οι ασθενείς με placebo έλαβαν infliximab από την εβδ.16 (5mg/kg τις εβδομάδες 0, 2, 6 και έπειτα κάθε 8 εβδομάδες).

ενεργοποίηση των υπευθύνων ανοσοκυττάρων καθώς και την παραγωγή της IL-1, IL-6, IL-8 κ.α. που συμμετέχουν στον καταρράκτη των αντιδράσεων, οι οποίες οδηγούν σε αρθρική φλεγμονή και αρθρικές διαβρώσεις των ρευματικών νοσημάτων, όπως στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), και ευθύνονται για τα συμπτώματα και την αναπηρία της νόσου.

Στη ΡΑ όλοι οι TNF-a ανταγωνιστές έχουν μια θεραπευτική αποτελεσματικότητα που φθάνει περίπου το 70%, όπως αυτή αξιολογείται από την κατά 20% βελτίωση των κριτηρίων του Αμερικανικού Κολλεγίου Ρευματολογίας (ACR)[7].

Οι βιολογικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης λοιμώξεων, μεταξύ των οποίων και η φυματίωση. Συνιστάται αυξημένη επαγρύπνηση για τον κίνδυνο ανάπτυξης κακοηθειών ή λεμφωμάτων, έστω και αν από μεγάλα μητρώα καταγραφής ασθενών με αυτοάνοσα νοσήματα που λάμβαναν βιολογικούς παράγοντες δεν έχει τεκμηριωθεί κάποια τέτοια συσχέτιση (Wolfe-Arthr. Rheum, TREAT Registry, Lichtenstein, Gastroenterology 2006) .Άλλες δυνητικά σοβαρές αν και σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν, την ανάπτυξη συνδρόμου προσομοιάζοντος του λύκου, νευρολογικές διαταραχές ή επιδείνωση ήδη υπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας, γι'αυτό και οι παραπάνω καταστάσεις αποτελούν αντένδειξη για τη χρήση των αντι- TNF-a παραγόντων.

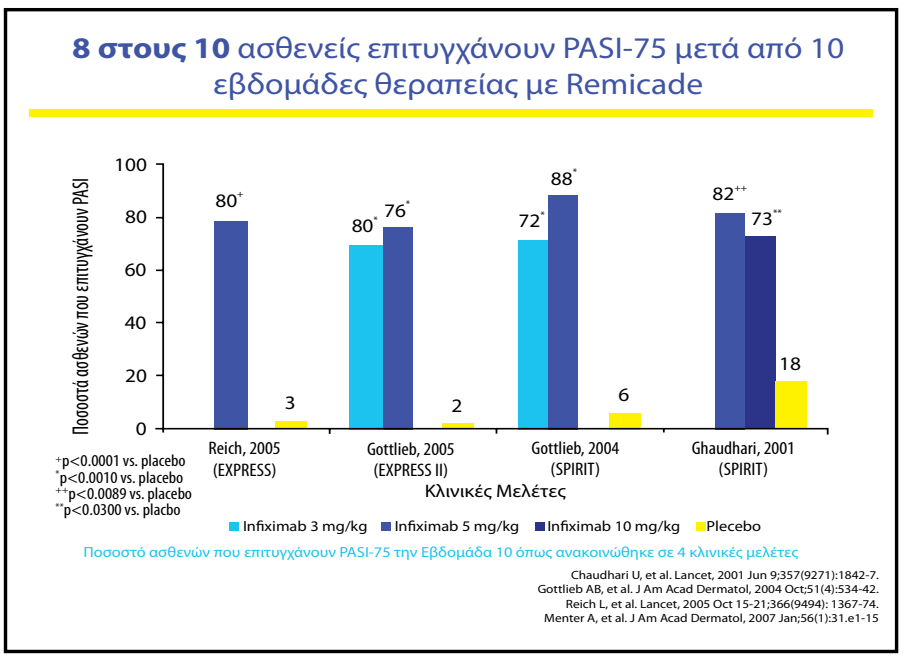
Δεν συνιστάται η χορήγησή τους στην κύηση, στη γαλουχία και στις γυναίκες που βρίσκονται σε προετοιμασία εγκυμοσύνης ή προγραμματισμένης εγχείρησης καθώς και σε περιπτώσεις ενεργού ή λανθάνουσας λοίμωξης. Η συγχορήγηση δύο βιολογικών παραγόντων δεν συνιστάται. Περίοδος έκπλυσης ενός μηνός για τη μετάταξη του ενός βιολογικού παράγοντα σε άλλο κρίνεται εμπειρικά αναγκαία και επαρκής με βάση τους χρόνους ημίσειας ζωής των φαρμάκων.

Σε όλους τους βιολογικούς παράγοντες, πριν από την έναρξη της θεραπείας ο ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε ακ/φία θώρακος και Mantoux για έλεγχο φυματίωσης[9]. Σε περίπτωση λανθάνουσας υπολειμματικής ΤΒ νόσου, συνιστάται η παράλληλη χορήγηση χημειοπροφύλαξης (ισονιαζίδη 300mg p.o. για εννέα μήνες) ώστε να αποφευχθεί ενδεχόμενη αναζωπύρωσή της.

Το σχετικά υψηλό κόστος των αντι-TNF-a παραγόντων δημιουργεί ερωτηματικά για τη σχέση οφέλους/κόστους. Τελευταία η σχέση αυτή έχει υπολογισθεί ως ιδιαίτερα ευνοϊκή σε μεγάλες φαρμακοοικονομικές μελέτες, όταν συνυπολογίζεται σε σχέση πάντα με το κόστος της νόσου αυτής καθεαυτής (απώλεια εργασίας, αναπηρία).

Οι διατιθέμενοι βιολογικοί παράγοντες στην κλινική πράξη είναι τα αντί - TNF-a μονοκλωνικά αντισώματα και ο υποδοχέας του TNF p75 ως πρωτεΐνη σύντηξης, που διακρίνονται κατά σειρά εισαγωγής τους στην ελληνική θεραπευτική πρακτική στην ινφλιξιμάμπη (Remicade), την ετανερσέπτη (Enbrel) και την ανταλιμουμάμπη (Humira) αντίστοιχα.

Παρακάτω περιγράφεται η ταυτότητα ενός εκάστου των βιολογικών παραγόντων που χρησιμοποιούνται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, την ψωρίαση και την ψωριασική αρθρίτιδα.



Ινφλιξιμάμπη (Remicade)

Η ινφλιξιμάμπη (ΙΝΦΛ) είναι από τους πρώτους αντι - TNF-a βιολογικούς παράγοντας. Πρόκειται για ένα χιμαιρικό (ανθρώπινο και ζωικό) μονοκλωνικό IgG1k αντίσωμα που δεσμεύει το διαλυτό (κυκλοφορούντα) το διαμεμβρανικό καθώς και το δεσμευμένο στον υποδοχέα του TNF-a, με υψηλή χημική συγγένεια και ειδικότητα, εξουδετερώνοντας τις βιολογικές δράσεις του[1-5].

Ενδείκνυται για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδος (ΡΑ), της ψωρίασης, της ψωριασικής αρθρίτιδος, της αγκυλωτικής σπονδυλίτιδας, της ελκώδους κολίτιδας, της Νόσου του Crohn(ΝC) σε ενήλικες και με πρόσφατη απόφαση του ευρωπαϊκού οργανισμού φαρμάκων (EMEA – Ιούνιος 2007) και σε παιδιά με σοβαρή ΝC ηλικίας 6-17 ετών.

Σήμερα η ινφιξιμάμπη θεωρείται ο πιο καλά μελετημένος αντι-TNF–a παράγοντας, αφού έχει χρησιμοποιηθεί σε περισσότερους από 1,000,000 ασθενείς, αριθμός μεγαλύτερος από το άθροισμα της έκθεσης όλων των υπολοίπων βιολογικών παραγόντων μαζί.

Σε όλα τα νοσήματα, η ινφλιξιμάμπη συνδέεται με ένα σχετικά άμεσο θεραπευτικό αποτέλεσμα που εκδηλώνεται με σημαντική μείωση των δεικτών φλεγμονής, άμεση ύφεση των σημείων και συμπτωμάτων στα ρευματικά νοσήματα, με σύγκλιση των συριγγίων στα φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου και λεύκανση του δέρματος στην ψωρίαση. Όμως πολύ σημαντική είναι και η επίδραση του φαρμάκου στην αναστολή της εξέλιξης της αρθρικής καταστροφής και στην επούλωση του εντερικού βλεννογόνου, που φαίνεται να συνδέονται με καλύτερη πρόγνωση των αντίστοιχων νόσων μακροχρόνια[1-5].

Μηχανισμοί δράσης του φαρμάκου:

- Αναστέλλει τη δράση του διαλυτού TNF-a.
- Εξουδετερώνει τον δεσμευμένο με τον διαμεμβρανικό υποδοχέα του, TNF-a.
- Προκαλεί λύση του κυττάρου το οποίο παράγει TNF-a, μέσω καθήλωσης του συμπληρώματος (κυτταροτοξικότητας εξαρτώμενης από το αντιγόνο) και απόπτωσης[1,6].
- Δεν δεσμεύει τον TNF-β ή άλλως LT (λεμφοτοξίνη).
- Μπλοκάρει τον ανοσολογικό καταρράκτη αναστέλλοντας την παραγωγή άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών (IL-1, IL-6, IL-8).
- Εμποδίζει την αγγειογέννεση μέσω αναστολής του VEGF.
- Επαναφέρει την ανοσολογική ομοιοστασία μέσω ανασταλτικής δράσης στα Τ-ρυθμιστικά κύτταρα (Valencia et al, Blood 2006).

Κλινικά αποτελέσματα-ενδείξεις[1-6,12]

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση, ενεκρίθη για πρώτη φορά το 1999 για τη σοβαρή ενεργό Νόσο του Crohn παρουσία ή όχι συριγγίων. Από τότε, έχει λάβει έγκριση σε ένα ευρύ φάσμα χρόνιων φλεγμονωδών ανοσοεξαρτώμενων παθήσεων, όπως είναι η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η αγκυλοποιητική σπονδυλαρθρίτιδα, η ψωριασική αρθρίτιδα και η ελκώδης κολίτιδα, ενώ το 2005 εγκρίθηκε για την θεραπευτική αντιμετώπιση της ψωρίασης κατά πλάκας.

Όπως και οι υπόλοιπες εγκεκριμένες για τη ψωρίαση βιολογικές θεραπείες, ενδείκνυται για τη θεραπεία της μέτριας προς σοβαρής ψωρίασης κατά πλάκας σε ενήλικες, οι οποίοι απέτυχαν να ανταποκριθούν ή έχουν δυσανεξία ή αντένδειξη σε άλλη συστηματική θεραπεία, περιλαμβανομένης της κυκλοσπορίνης, της μεθοτρεξάτης ή της PUVA.

Κλινική αποτελεσματικότητα στην ψωριασική αρθρίτιδα:

Στις παρακάτω μελέτες φαίνεται η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της ινφλιξιμάμπης:

Η μελέτη IMPACT έδειξε γρήγορη και παρατεταμένη βελτίωση της αρθρίτιδας για τουλάχιστον 2 έτη με περισσότερο από το 60% των ασθενών να επιτυγχάνουν ανταπόκριση κατά ACR20.Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν 104 ασθενείς με ενεργό πολυαρθρική ψωριασική αρθρίτιδα οι οποίοι έλαβαν 5mg/kg infliximab ή εικονικό φάρμακο κατά τις εβδομάδες 0, 2, 6 και 14 (52 ασθενείς σε κάθε ομάδα). Από την 16η εβδομάδα και έπειτα, οι ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο μεταπήδησαν στη λήψη infliximab και κατόπιν ελάμβαναν όλοι οι ασθενείς 5mg/kg infliximab κάθε 8 εβδομάδες μέχρι την εβδομάδα 46. Μετά τον πρώτο χρόνο της μελέτης, 78 ασθενείς συνέχισαν σε μία ανοικτή επέκταση μέχρι την εβδομάδα 98. Περισσότεροι από το 60% των ασθενών πέτυχαν ανταπόκριση κατά ACR20.

Στη μελέτη IMPACT 2, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του infliximab μελετήθηκαν σε 200 ασθενείς με ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα (≥ 5 διογκωμένες αρθρώσεις και ≥ 5 ευαίσθητες αρθρώσεις). Σαράντα έξι τοις εκατό των ασθενών συνέχισαν με σταθερές δόσεις μεθοτρεξάτης (≤25mg/εβδομάδα). Κατά τη διάρκεια της διπλά-τυφλής

φάσης των 24 εβδομάδων, οι ασθενείς έλαβαν είτε 5mg/kg infliximab ή εικονικό φάρμακο τις εβδομάδες 0, 2, 6, 14 και 22 (100 ασθενείς σε κάθε ομάδα). Την 16η εβδομάδα, 47 ασθενείς υπό εικονικό φάρμακο με <10% βελτίωση από την αρχική κατάσταση και στον αριθμό των διογκωμένων και των ευαίσθητων αρθρώσεων μεταφέρθηκαν σε έφοδο με infliximab (πρώιμη απόδραση). Την εβδομάδα 24, όλοι οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με εικονικό φάρμακο μετέβησαν σε έφοδο με infliximab. Η δοσολογία συνεχίστηκε για όλους τους ασθενείς μέχρι και την εβδομάδα 46.

Η βελτίωση στην ομάδα ενεργού φαρμάκου την 16η εβδομάδα κατά ACR 20, 50, και 70 ήταν 65%, 46% και 29% αντίστοιχα.

Η IMPACT 2 έδειξε ότι η θεραπευτική αντιμετώπιση με το Infliximab οδηγεί στην αναστολή της ακτινολογικής εξέλιξης, με 84% των ασθενών να μην παρουσιάζουν καμιά πρόοδο των ακτινολογικών αλλοιώσεων στο 1 έτος θεραπείας. Αντίστοιχα ήταν τα αποτελέσματα όσον αφορά στη βελτίωση της λειτουργικότητας στα επίπεδα του γενικού πληθυσμού, αλλά και στη θεαματική (>50%) μείωση της ενθεσίτιδας και της δακτυλίτιδας που διατηρούνταν 2 χρόνια μετά την έναρξη της θεραπείας.

Κλινική αποτελεσματικότητα στην ψωρίαση:

Όμως σημαντική είναι η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου και στο δερματικό εξάνθημα, όπως αυτό είχε φανεί ήδη από τις μελέτες της ψωριασικής αρθρίτιδας αλλά επιβεβαιώθηκε ακόμα περισσότερο σε ασθενείς με ψωρίαση κατά πλάκας.

Έτσι μέσα από μία σειρά τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο μελετών (πίνακας 1), έγινε φανερό ότι η θεραπεία με Infliximab στη μέτρια έως σοβαρή ψωρίαση συνδέεται με:

Υψηλή αποτελεσματικότητα

>80% των ασθενών επιτυγχάνει PASI 75 μέχρι την εβδ. 10

Περίπου 6 στους 10 ασθενείς επιτυγχάνουν βελτίωση του PASI score κατά 90%

Ταχεία έναρξη δράσης

Σημαντικά ποσοστά ανταπόκρισης παρατηρούνται από τις 2 πρώτες εβδομάδες θεραπείας

Μακροχρόνιο έλεγχο

73.6% των ανταποκριθέντων κατά PASI 75 την εβδ. 10, ανταποκρίνονται στο ίδιο επίπεδο* την εβδ. 50

Βελτίωση της ποιότητας ζωής

66% των ασθενών επιτυγχάνουν DLQI 0 ή 1 την εβδ. 50, βαθμολογία που σύμφωνα με την ταξινόμηση κατά Hongbo (Hongbo Y, et al. J Invest Dermatol. 2005 Oct; 125(4):659-64.), συνδέεται με μηδενική επίδραση της νόσου στην ποιότητα ζωής των ασθενών.

Ανεπιθύμητες ενέργειες [5] - Αντενδείξεις

Η ινφλιξιμάμπη έχει σχετιστεί με την πρόκληση ήπιων λοιμώξεων, όπως του ανώτερου αναπνευστικού καθώς και σοβαρών λοιμώξεων. Οι σοβαρότερες λοιμώξεις όπως πνευμονία ή σήψη, είναι σπανιότερες, γι' αυτό και αντενδείκνυται το φάρμακο σε ασθενείς με οξεία, ενεργό ή χρόνια λοίμωξη.

Όπως και με τους άλλους βιολογικούς παράγοντες, πριν από την έναρξη της θεραπείας ο κάθε ασθενής θα πρέπει να υποβάλλεται σε ακ/φία θώρακος και Mantoux για έλεγχο φυματίωσης[9].

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, εξάνθημα και σπανιότερα μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με την ενδοφλέβια έγχυση, είναι συνήθως ήπιες. Σε πρόσφατη δημοσίευση από το μητρώο καταγραφής ασθενών με Νόσο του Crohn που έλαβαν Infliximab [TREAT - Lichtenstein GR, et al. Clin Gastroenterol Hepatol. 2006 May; 4(5):621-30], μεταξύ 20.309 εγχύσεων ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την έγχυση εμφανίστηκαν σε ποσοστό 4,6%, ενώ μόλις 0,12% εξ'αυτών θεωρήθηκαν σοβαρές και ήταν αιτία διακοπής του φαρμάκου. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες κατά την έγχυση μπορεί να περιλαμβάνουν κνίδωση, κνησμό, εξάνθημα, κεφαλαλγία, έξαψη, πυρετό, ρίγος, δύσπνοια ή ταχυκαρδία. Για την αντιμετώπιση τέτοιων αντιδράσεων συνιστάται η μείωση του ρυθμού χορήγησης και/ή η προσθήκη παρακεταμόλης ή κάποιου αντιϊσταμινικού. Το ίδιο ισχύει και για την πρόληψή τους. Σε περίπτωση εμφάνισης σοβαρότερης εκδήλωσης, όπως συσφιγκτικό προκάρδιο άλγος, υπόταση, βρογχόσπασμος ή αναφυλαξία (συχνότητα 1 τοις χιλίοις), η αντιμετώπιση απαιτεί άμεση διακοπή της ινφλιξιμάμπης και αναλόγως της σοβαρότητας της κατάστασης παρεντερική χορήγηση κορτικοειδών, αντιϊσταμινικών ή και αδρεναλίνης [9].

Τέλος έχουν αναφερθεί όψιμες ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που υποβλήθηκαν ξανά σε αγωγή με Infliximab μετά από χρονικό διάστημα 2 έως 4 ετών, 3-12 ημέρες μετά την έγχυση. Αυτές συνίστανται σε αρθραλγίες, μυαλγίες, πυρετό, εξανθήματα, κνίδωση, οίδημα χεριών-χειλέων και δυσφαγία.

Η χορήγηση ινφλιξιμάμπης τόσο στη νόσο του Crohn όσο και στη ΡΑ χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη αντιχιμαιρικών αντισωμάτων HACA ή ATI σε ποσοστό 13% και 8,3% αντίστοιχα, τα οποία όμως δε φαίνεται να επηρεάζουν την κλινική ανταπόκριση, με την προϋπόθεση ότι το φάρμακο χορηγείται σε τακτά χρονικά διαστήματα.

Στη ΡΑ και τη ΝC έχει φανεί ότι η συγχορήγηση μεθοτρεξάτης (MTX), ή αζαθειοπρίνης, ελαχιστοποιεί την πιθανότητα ανάπτυξης HACA. Μάλιστα στη ΡΑ η συγχορήγηση MTX σε δοσολογία 7,5-12,5mg αποτελεί θεραπεία εκλογής.

Επίσης, έχει περιγραφεί και ανάπτυξη anti-dsDNA αντισωμάτων, χωρίς όμως κλινικές ενδείξεις συστηματικού ερυθηματώδους λύκου[20].

Η διακοπή της θεραπείας με Infliximab πιθανότατα μπορεί να προκαλέσει έξαρση της νόσου σε διάστημα 12-20 εβδομάδων. Για τον λόγο αυτό είναι απαραίτητη η συνεχής χορήγηση του φαρμάκου, προκειμένου να διατηρηθεί το θεραπευτικό αποτέλεσμα.

Δοσολογία

Το φάρμακο χορηγείται ενδοφλεβίως σε χρονικό διάστημα τουλάχιστον 2 ωρών.Η συνιστώμενη δόση για την θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας είναι 3-7,5mg/Kg και οι εγχύσεις γίνονται στις εβδομάδες 0, 2, 6 και ακολούθως κάθε 8 εβδομάδες.

Στις οροαρνητικές σπονδυλίτιδες (αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα) η συνιστώμενη δόση είναι 5mg/kg στις εβδομάδες 0, 2, 6 και στη συνέχεια κάθε 6 έως 8 εβδομάδες.

Ενδεχομένως η χορήγηση υψηλότερων δόσεων είναι πιο αποτελεσματική για μερικούς ασθενείς, ενώ σε άλλες περιπτώσεις συνιστάται η χορήγηση της ίδιας δόσης σε βραχύτερα των 8 εβδομάδων χρονικά διαστήματα.

Αντίστοιχα για την ψωρίαση το εγκεκριμένο δοσολογικό σχήμα είναι 5mg/Kg τις εβδομάδες 0, 2, 6 και ακολούθως κάθε 8 εβδομάδες.

Το βέλτιστο θεραπευτικό αποτέλεσμα επιτυγχάνεται με την προγραμματισμένη (κάθε 8 εβδομάδες) θεραπεία αφού η επι υποτροπής χορήγηση συνδέεται με μειωμένη θεραπευτική ανταπόκριση και παράλληλη αύξηση των ανεπιθύμητων ενεργειών, λόγω αυξημένης ανοσοποίησης.

*Ο δείκτης ACR 20, 50, 70 (American College of Rheumatology) ορίζεται ως το ποσοστό μείωσης των ευαίσθητων ή φλεγμαινουσών αρθρώσεων κατά 20%, 50% ή 70% και επιπλέον βελτίωση 20%, 50% ή 70% σε 3 από τα παρακάτω 5 κριτήρια: Εκτίμηση του πόνου από τον ασθενή, συνολικές εκτιμήσεις από τον ιατρό και τον ασθενή, (αυτοεκτίμηση του ασθενή για ανικανότητα) και μετρήσεις δεικτών οξείας φάσης (ΤΚΕ, CRP).

Βιβλιογραφία

1. Elliott MJ, Maini RN, Feldman M et al. Treatment of rheumatoid arthritis with chimeric monoclonal antibodies to tumor necrosis factor a. Arthritis Rheum 1993; 36:1681-1690.
2. Elliott MJ, Maini RN, Feldman M et al. Randomised double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor α (Ca2) versus placebo in rheumatoid arthritis. Lancet 1994; 344:1105-1110.
3. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR et al. Therapeutic efficacy of multiple intravenous infusions of anti-tumor necrosis factor a monoclonal antibody combined with low-dose weekly methotrexate in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 1998; 41:1552-1563.
4. Kavanaugh A, St Clair EW, McCune JW et al. Chimeric antitumor necrosis factor-a monoclonal antibody treatment of patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate therapy. J Rheumatol 2000; 27:841-850.
5. Lipsky PE, van der Heijde DMFM, St Clair EW et al., Anti-Tumor Necrosis Factor .Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Croup. Infliximab and methotrexate in the treatment of rheumatoid arthritis. N Engl J Med 2000; 343:1594-1602.
6. Van Deventer et al. Transmembrane TNF-α, induction of apoptosis, and the efficacy of TNF-targeting therapies in Crohn's disease. Gastroenterology 2001; 121:1242-1246.
7. Puchner TC, Kugathasan S, Kelly K, Binion DG. Successful desensitization and therapeutic use of infliximab in adult and pediatric Crohn's disease patients with prior anaphylactic reaction. Inflammatory Bowel Dis 2001; 7:34-37.
8. Hansen KE, Cush J, Singhal A et al. The safety and efficacy of leflunomide(LEF) in combination with infliximab(INF) in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2001; 44(suppl):S84.
9. American Thoracic Society and Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161L:S221-S227.
10. Stone M, Salonen D, Lax M et al. Clinical and imaging correlates of response to treatment with infliximab in patients with ankylosing spondylitis. J Rheumatol 2001; 28:1605-1614.
11. Braun J, Brandt J, Listing J el al. Treatment of active ankylosing spondylitis with infliximab: a randomized controlled multicentre trial. Lancet 2002; 359:1187-1193.
12. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS 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(4):1051-1065.
13. Wong JB, Branco JC, Cobrado N, Nero P. Cost-effectiveness of lifelong infliximab for rheumatoid arthritis in Portugal. Ann Rheum Dis 2003; 62 (suppl. 1):Abstr. No SAT0260.
14. Kobelt G, Andlin-Sobocki P. Jonsson L, Brophy S, Calin A, Braun J. The burden of AS and the cost-effectiveness of treatment. ACR 2003; Abstr. No. 1719.
15. Wong JB. Singh G, Kavanaugh A. Estimating the cost-effectiveness of 54 weeks of infliximab for rheumatoid arthritis. Am J Med 2002; 113:400-408. Johnson & Johnson Press Release, June 2003.
16. Rutgeerts P. Maintenance infliximab for Crohn's disease: theACCENT I randomized trial. Lancet 2002; 359:1541-1549.
17. Harriman G, Harper LK, Schaible TF. Summary of clinical trials in rheumatoid arthritis using infliximab, an anti-TNFα treatment . Ann Rheum Dis. 1999; 58(suppl 1):161-164. J Rheumatol. 1990; 17:994-1002.
18. Maini RN, St Clair EW, Breedveld F et al. Infliximab (chimeric anti- tumor necrosis factor monoclonal antibody) versus placebo in rheumatoid arthritis patients receiving concomitant methotrexate : a randomized phase III trial. ATTRACT study group. Lancet. 1999; 354:1932-1939.
19. Infliximab package insert.
20. Elliott MJ, Maini RN, Feldman M et al. Repeated therapy with monoclonal antibody to tumor necrosis factor a (cA2) in patients with rheumatoid arthritis. Lancet 1994; 344:1125-1127.