

Σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας



Χ. ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ
 Ρευματολόγος, Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών, Μέλος της Ακαδημίας Αθηνών

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μια χρόνια φλεγμονώδης νόσος των αρθρώσεων. Είναι ίσως από τις συχνότερες αυτοάνοσες νόσους με παγκόσμια κατανομή. Προσβάλλονται όλες οι ηλικίες, αλλά με μεγαλύτερη συχνότητα η νόσος εμφανίζεται μεταξύ των 30-50 ετών.

Η ΡΑ εμφανίζεται ελαφρά συχνότερα στις γυναίκες από τους άντρες (3:1).

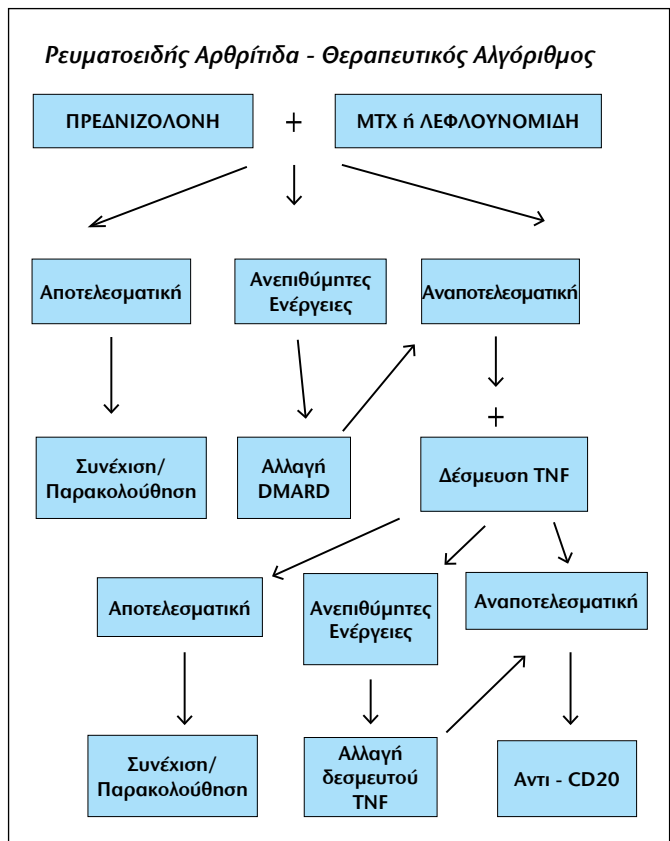
Το κύριο όργανο που προσβάλλεται είναι ο αρθρικός υμένας και δευτερευόντως τα υπόλοιπα στοιχεία της άρθρωσης. Κλινικά εκδηλώνεται με φλεγμονώδη (επώδυνη και οιδηματώδη) συμμετρική αρθρίτιδα των μικρών κυρίως αρθρώσεων, χωρίς όμως να αποκλείεται η προσβολή μεγαλύτερων, όπως το γόνατο ή ο ώμος. Πολλοί ασθενείς εμφανίζουν κόπωση, χαμηλή πυρετική κίνηση και πρωινή δυσκαμψία. Σε ένα ποσοστό ασθενών (αφορά περίπου στο 20% των Ελλήνων ασθενών) εμφανίζονται εξω-αρθρικές εκδηλώσεις που αφορούν σε πλήθος οργάνων και συστημάτων.

Ιστοπαθολογικά, ο αρθρικός υμένας χαρακτηρίζεται από έντονη φλεγμονή με λεμφοκυτταρικές διηθήσεις, αύξηση του αριθμού των υμενοκυττάρων και νεοαγγείωση. Με την πάροδο του χρόνου αναπτύσσονται υπερπλαστικές δομές που απαρτίζονται από κοκκίωδη (φλεγμονώδη) ιστό -πολλαπλασιαζόμενοι ινοβλάστες και λεμφοκύτταρα που προβάλλει στον αρθρικό χόνδρο και το παρακείμενο οστό προκαλώντας διαβρώσεις.

Η ιστοπαθολογική εικόνα αντανακλάται και στην ακτινολογική απεικόνιση των αρθρώσεων. Έτσι, σε πρώιμη νόσο διαπιστώνεται απλώς περιαρθρικό οίδημα, ενώ, καθώς εμμένει η φλεγμονή, εμφανίζονται σταδιακά περιαρθρική οστεοπόρωση, στένωση του μεσαρθρίου διαστήματος, διαβρώσεις και τελικά παραμόρφωση της άρθρωσης.

Πληθώρα μελετών έχουν καταδείξει ότι η ΡΑ είναι μια εν δυνάμει επιθετική νόσος που μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη παραμόρφωση των αρθρώσεων και αναπηρία. Επιπρόσθετα, είναι πλέον πέραν πάσης αμφιβολίας δεδομένο ότι η νόσος έχει αυξημένη θνητότητα και θνησιμότητα σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Όλα αυτά καθιστούν την πρώιμη αναγνώριση της νόσου και τη θεραπευτική παρέμβαση επιτακτική.

Σήμερα, η θεραπευτική φαρέτρα των ιατρών έχει εμπλουτιστεί σε μεγάλο βαθμό. Η βαθύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της ΡΑ σε συνδυασμό με την ανάπτυξη της βιοτεχνολογίας έχουν αναδείξει μοριακούς στόχους και πρωτοποριακές θεραπευτικές λύσεις αντίστοιχα. Ωστόσο, θα πρέπει να γίνει κατανοητό ότι η νόσος δεν είναι ιάσιμη, αιτιολογική θεραπεία δεν υπάρχει, αλλά η μακροπρόθεσμη αναχαίτιση της φλεγμονής και η αναβάθμιση της ποιότητας της ζωής των ασθενών είναι πλέον εφικτοί στόχοι.



Σχήμα 1. Θεραπευτικός αλγόριθμος για την αντιμετώπιση της ΡΑ.



Ως πρώτης γραμμής θεραπεία χρησιμοποιούνται τα τροποποιητικά αντιρευματικά φάρμακα. Η συγκεκριμένη κατηγορία περιλαμβάνει πληθώρα φαρμάκων που έχουν δοκιμαστεί τα τελευταία χρόνια με ποικίλλουσα αποτελεσματικότητα και αποδεκτή τοξικότητα. Η μεθοτρεξάτη (MTX) σε δόσεις 0,2-0,3 mg/Kg Β.Σ. την εβδομάδα έχει αποδειχτεί ιδιαίτερα αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των κρίσεων της ΡΑ και τη διατήρηση της ύφεσης. Οι κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές, στοματικά έλκη και βλατιδώδες εξάνθημα των άκρων, ενώ οι σοβαρότερες εξ' αυτών είναι η ηπατοτοξικότητα, η πνευμονική τοξικότητα και η μυελοκαταστολή. Οι αιματολογικές, ωστόσο, διαταραχές μπορούν να προληφθούν με τη χορήγηση 2,5 mg την εβδομάδα φολινικού οξέος.

Εναλλακτικά, μπορεί να χρησιμοποιηθεί λεφλουνομίδη (20 mg την ημέρα). Έχει παρόμοια αποτελεσματικότητα με τη MTX, αλλά η θεραπεία έχει μεγαλύτερο κόστος. Οι ανεπιθύμητες ενέργειές της είναι επίσης παρόμοιες με τη MTX με τη διαφορά ότι η λεφλουνομίδη μπορεί να εμφανίσει επιπρόσθετα υπέρταση. Η χρήση, όμως, αυτών των φαρμάκων ως μονοθεραπεία έχει σχετικά περιορισμένη αποτελεσματικότητα. Πολλές μελέτες έχουν καταδείξει ότι η συγχορήγηση είτε μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών (ΜΣΑΦ) είτε χαμηλών δόσεων κορτικοστεροειδών (πρεδνιζολόνη 5-7.5 mg την ημέρα) σε συνδυασμό με DMARD έχει κατά πολύ μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα της μονοθεραπείας.

Πιο συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η πρεδνιζολόνη είναι πιο δραστική στην επιβράδυνση της ακτινολογικής επιδείνωσης των προσβεβλημένων αρθρώσεων με σημαντικά λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες. Απαραίτητη είναι η χορήγηση αγωγής για την πρόληψη της επαγόμενης από κορτικοστεροειδή οστεοπόρωσης.

Περίπου 30% των ασθενών δεν ανταποκρίνονται στη συγχορήγηση MTX ή λεφλουνομίδης με κορτικοστεροειδή. Σε αυτήν την περίπτωση, ένδειξη έχει η χορήγηση βι-

ολογικού παράγοντα που αναχαιτίζει τη δράση του TNFα. Στο εμπόριο είναι διαθέσιμοι 3 παράγοντες. Δε φαίνεται να υπερτερεί κάποιος ως προς την κλινική αποτελεσματικότητα. Ωστόσο, εμφανίζουν κάποιες διαφορές. Πιο συγκεκριμένα, το infliximab φαίνεται να έχει ταχύτερη εμφάνιση κλινικού αποτελέσματος, το entanercept σχετίζεται με λιγότερες λοιμώξεις, ενώ το ανασυνδυασμένο ανθρώπινο μονοκλωνικό αντίσωμα adalimumab προκαλεί σε πολύ μικρότερο βαθμό εμφάνιση αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου. Σε όλες, όμως, τις περιπτώσεις πριν τη χορήγησή τους θα πρέπει να προηγείται σχολαστικός έλεγχος για φυματίωση (αντίδραση Mantoux και ακτινογραφία θώρακος) και χορήγηση προφύλαξης σε ασθενείς υψηλού κινδύνου (ισονιαζίδη 5 mg/kg Β.Σ. την ημέρα για 9 μήνες).

Σε περίπτωση αποτυχίας των παραπάνω στρατηγικών, θέση έχει πλέον η θεραπεία απόλειψης των Β-λεμφοκυττάρων. Η χορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος anti-CD20, μόνο του ή σε συνδυασμό με MTX, οδηγεί στην εξαφάνιση των Β-λεμφοκυττάρων από το περιφερικό αίμα, στην πτώση των επιπέδων των αυτοαντισωμάτων στον ορό και στην επίτευξη κλινικής βελτίωσης της νόσου στο 60% των ασθενών περίπου. Είναι ασφαλές φάρμακο με κύρια ανεπιθύμητη ενέργεια τις αντιδράσεις (τύπου ορονοσίας) υπερευαισθησίας κατά την έγχυσή του. Δε σχετίζεται με εμφάνιση αυξημένου ποσοστού λοιμώξεων και δεν επηρεάζει την ανοσολογική μνήμη έναντι των παθολόγων μικροοργανισμών.

Συμπερασματικά, στη σύγχρονη εποχή πληθώρα φαρμάκων είναι διαθέσιμη για την αντιμετώπιση της ΡΑ. Στην εικόνα παραθέτουμε τα βήματα που ακολουθούμε για τη θεραπεία της ΡΑ. Κλειδί στην αποτελεσματική αντιμετώπιση αποτελεί η πρώιμη διάγνωση και η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας. Λίγοι, όμως, ασθενείς επιτυγχάνουν υψηλού βαθμού βελτίωση, γεγονός που καθιστά την ανάγκη για πληρέστερη κατανόηση της παθογένειας της νόσου και ως εκ τούτου την πλέον ειδική θεραπευτική αντιμετώπισή της. ■