

ΣΥΓΧΡΟΝΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΨΩΡΙΑΣΙΚΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ

Παναγιώτης Αθανασίου
Ρευματολογικό Τμήμα, Γ.Ν. Ασκληπιείο Βούλας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια προοδευτική, χρόνια, φλεγμονώδης αρθρίτιδα που παρατηρείται σε ασθενείς με ψωρίαση. Η ψωριασική αρθρίτιδα ανήκει στις σπονδυλαρθροπάθειες και συσχετίζεται με αρθρική καταστροφή, λειτουργική αναπηρία και πιθανότητα πρώιμης θνητότητας. Η νόσος αντιμετωπίζεται μέχρι τώρα με φυσικοθεραπεία, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, κορτικοστεροειδή και τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, όπως η μεθοτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη και η σουλφασαλαζίνη. Πρόσφατα, εισήχθησαν στη θεραπευτική της αντιμετώπιση βιολογικοί παράγοντες που εξασκούν στοχευμένη δράση στο ανοσιακό σύστημα. Έτσι, χορηγήθηκαν σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα οι αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) ετανεροσέπτη και ινφλιξimάμμη. Η ετανεροσέπτη είναι ένας πλήρως ανθρώπιος υποδοχέας του TNF που δεσμεύει τον κυκλοφορούντα TNF και προλαμβάνει την αλληλεπίδρασή του με τον υποδοχέα στην επιφάνεια των κυττάρων και την επαγωγή φλεγμονής. Η ινφλιξimάμμη είναι ένα χημεικό ανθρώπινο-μούσ μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF. Η ετανεροσέπτη και η ινφλιξimάμμη χορηγήθηκαν σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα με επωφελή επίδραση. Ο βιολογικός παράγοντας που έχει εγκριθεί στη χώρα μας για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της ψωριασικής αρθρίτιδας είναι η ετανεροσέπτη. Η χρήση της ετανεροσέπτης και της ινφλιξimάμμης δεν συνοδεύεται από σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Ωστόσο, είναι δυνατό να προδιάθεσει ορισμένους ασθενείς σε βακτηριακές λοιμώξεις ή να οδηγήσει σε ενεργοποίηση τυχόν υπάρχουσας λανθάνουσας φυματίωσης. Για το λόγο αυτό οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται και να αντιμετωπίζονται σε περίπτωση λοίμωξης.

Λέξεις ευρετηρίου: ψωριασική αρθρίτιδα, παράγων νέκρωσης των όγκων-α, αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α, ετανεροσέπτη, ινφλιξimάμμη

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ψωριασική αρθρίτιδα είναι μια προοδευτική, χρόνια, φλεγμονώδης αρθρίτιδα που παρατηρείται σε 7-42% των

ασθενών με ψωρίαση¹. Γενικά θεωρείται ότι η ψωρίαση παρατηρείται σε 2-3% του πληθυσμού. Η ψωριασική αρθρίτιδα ταξινομείται στις σπονδυλαρθροπάθειες. Αν και η κλινική σχέση μεταξύ ψωρίασης και ψωριασικής αρθρίτιδας έχει περιγραφεί από μακρού, η ανοσιακή σχέση μεταξύ των νοσημάτων μόνο τώρα γίνεται σαφής, εν μέρει μέσω νέων θεραπευτικών μεθόδων που στόχο έχουν μόρια που συμμετέχουν στην άνοση απόκριση. Η ψωριασική αρθρίτιδα συσχετίζεται με καταστροφή των αρθρώσεων, λειτουργική διαταραχή και πιθανότητα πρώιμης θνητότητας. Για το λόγο αυτό, είναι αναγκαία η εφαρμογή θεραπευτικών μεθόδων που επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου.

Η ενθεσοπάθεια αναγνωρίζεται όλο και περισσότερο σαν ένα κύριο χαρακτηριστικό της ψωριασικής αρθρίτιδας. Ο McConegale έχει υποθέσει ότι είναι μια κύρια φλεγμονώδης βλάβη στην ψωριασική αρθρίτιδα². Πρόσφατα, διενεργήθηκε μελέτη σε τρανσγονιδιακούς επίμυς HLA-B27 θετικούς που εμφανίζουν σπονδυλαρθροπάθεια με ψωριασικές βλάβες του δέρματος και αρθρίτιδα μετά από 52 περίπου εβδομάδες. Η ενθεσοπάθεια στους επίμυς αυτούς ανιχνεύθηκε με μαγνητική τομογραφία με σκιαγραφικό πριν από την εμφάνιση της ορογονίτιδας.

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει τη χρησιμότητα της μαγνητικής τομογραφίας και των υπερήχων στην ανίχνευση των θέσεων και της ενεργότητας της νόσου, στις αρθρώσεις και τις ενθέσεις, καθώς και δομικές μεταβολές. Καθώς τα εργαλεία εκτίμησης, όπως η μαγνητική τομογραφία ενισχυμένη με σκιαστικό και οι υπέρηχοι βελτιώνονται, η ικανότητα εκτίμησης του αποτελέσματος των νέων θεραπευτικών μεθόδων στην εξέλιξη της αρθρικής βλάβης θα βελτιώνεται.

Παραδοσιακά, η ψωριασική αρθρίτιδα αντιμετωπίζεται με φαρμακευτικούς παράγοντες που έχουν δοκιμασθεί και ενδείκνυνται για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Υπάρχουν λίγες ελεγχόμενες μελέτες για την ψωριασική αρθρίτιδα και ελάχιστες έχουν δείξει αποτελεσματικότητα των παλαιότερων φαρμακευτικών μεθόδων. Μελέτες νεότερων φαρμακευτικών παραγόντων, ωστόσο, έχουν δείξει σημαντική

αποτελεσματικότητα και αυξημένη ασφάλεια στην ψωριασική αρθρίτιδα και έχουν αποδείξει ότι η ακτινολογική πρόοδος της ψωριασικής αρθρίτιδας μπορεί να επιβραδύνεται σημαντικά από φάρμακα που τροποποιούν την εξέλιξη της νόσου.

ΠΑΡΑΔΟΣΙΑΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ

Η βαρύτητα της νόσου είναι ο κύριος παράγων που καθορίζει την επιλογή της θεραπευτικής αγωγής στην ψωριασική αρθρίτιδα. Η ήπια ψωριασική αρθρίτιδα με ελάχιστες φλεγμονώδεις αλλοιώσεις, ελάχιστη λειτουργική προσβολή και μικρό αριθμό προσβεβλημένων αρθρώσεων, αντιμετωπίζεται συχνά αρχικά με φυσικοθεραπεία και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα. Η εμφάνιση των εκλεκτικών COX-2 αναστολέων μπορεί να συμβάλλει στην ανακούφιση του άλγους και τη βελτίωση της λειτουργικότητας σε μερικούς ασθενείς, ενώ ταυτόχρονα το πεπτικό σύστημα προστατεύεται από τις ανεπιθύμητες ενέργειες των κλασικών μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει αποτελεσματικότητα της σελεκοξίμπης και της ετορικοξίμπης στην ψωριασική αρθρίτιδα³.

Βαρύτερη νόσος τυπικά απαιτεί τη χρήση κορτικοστεροειδών ή τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων που ελέγχουν επαρκώς τα συμπτώματα της νόσου και αναστέλλουν την εξέλιξη της. Κύρια σημεία που δείχνουν τη βαρύτητα της νόσου είναι ο αριθμός των προσβεβλημένων αρθρώσεων, η αύξηση των πρωτεϊνών οξείας φάσης, η παρουσία ακτινολογικών μεταβολών και ο βαθμός λειτουργικής αναπηρίας. Τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται παραδοσιακά για τη θεραπεία πολλών μορφών αρθρίτιδας, αλλά πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ψωριασική αρθρίτιδα καθώς η απόσυρσή τους μπορεί να προκαλέσει έξαρση της ψωρίασης. Μακροχρόνιες ανοσοτροποποιητικές θεραπείες για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα που χρησιμοποιούνται επίσης για την αντιμετώπιση της ψωριασικής είναι η μεθοτρεξάτη, η κυκλοσπορίνη, ο χρυσός, η σουλφασαλαζίνη, η αζαθειοπρίνη και ανθελονοσιακά φάρμακα. Κλινικές δοκιμές αυτών των θεραπευτικών επιλογών είναι γενικά μικρές και λίγες σε αριθμό. Για τις περισσότερες από τις κλινικές αυτές δοκιμές η ομάδα εικονικού φαρμάκου έχει επίσης ανταποκριθεί και η βελτίωση των συμπτωμάτων της ψωριασικής αρθρίτιδας σπάνια είναι σημαντικά διαφορετική μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Οι Jones et al⁴ διενήργησαν μεταάνάλυση των τυχαιοποιημένων, με ομάδα εικονικού φαρμάκου μελετών των οποίων τα αποτελέσματα ανακοινώθηκαν στην Αγγλική γλώσσα. Συμπέραναν ότι μόνο η μεθοτρεξάτη σε υψηλή δόση, δηλαδή δόσεις που επί του παρόντος

θεωρούνται τοξικές και η σουλφασαλαζίνη συσχετίσθηκαν με σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων της ψωριασικής αρθρίτιδας.

Μεθοτρεξάτη

Η μεθοτρεξάτη χρησιμοποιείται συχνά για την αντιμετώπιση της ψωριασικής αρθρίτιδας παρά το ότι τα περισσότερα δημοσιευμένα δεδομένα όσο αφορά την ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του φαρμάκου αφορούν στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας παρά στην ψωριασική. Οι Wilkens et al⁵ διενήργησαν προοπτική, διπλή-τυφλή μελέτη 12 εβδομάδων στην οποία 37 ασθενείς που είχαν ψωριασική αρθρίτιδα ελάμβαναν είτε 7.5 mg είτε 15 mg μεθοτρεξάτης εβδομαδιαίως είτε εικονικό φάρμακο. Η μεθοτρεξάτη ελάττωσε την επιφάνεια του δέρματος που είχε ψωριασικές βλάβες περισσότερο από το εικονικό φάρμακο και εκτιμήθηκε ως καλύτερη από το εικονικό φάρμακο στην σφαιρική εκτίμηση του ιατρού. Ωστόσο, η μεθοτρεξάτη δεν είχε διαφορετικά αποτελέσματα από το εικονικό φάρμακο όσο αφορά την ευαισθησία, το άλγος και το οίδημα των αρθρώσεων, τη διάρκεια της πρωινής δυσκαμψίας ή τη διήθηση του δέρματος και την απολέπιση.

Παρομοίως, μια ανοιχτή μελέτη που σχεδιάστηκε για να εξετάσει την τροποποιητική της νόσου δράση της μεθοτρεξάτης δεν βρήκε ακτινολογικές διαφορές μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν το φάρμακο και της ομάδας ελέγχου. Ωστόσο, σε αναδρομική ανάλυση, όταν η κλινική απάντηση ορίστηκε σαν κατ' ελάχιστο 50% ελάττωση των φλεγμινουσών αρθρώσεων για 6 μήνες ή από την τελευταία επίσκεψη, η μεθοτρεξάτη βρέθηκε να συσχετίζεται περισσότερο με κλινική ανταπόκριση και η θεραπεία ήταν λιγότερο πιθανό να διακοπεί από το χρυσό. Οι Lacaille et al⁶ ανασκόπησαν 87 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που αντιμετωπίζονταν με χρυσό ή μεθοτρεξάτη κατά τη διάρκεια 24 ετών. Η πιθανότητα κλινικής απάντησης ήταν 8.9 φορές μεγαλύτερη με τη μεθοτρεξάτη από τον ενδομυϊκό χρυσό. Οι ασθενείς είχαν 5 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα να διακόψουν τη θεραπεία με τον ενδομυϊκό χρυσό από τη μεθοτρεξάτη. Δεν παρατηρήθηκαν μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες και η συχνότητα ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια για αμφότερα τα είδη θεραπείας.

Μια προοπτική, τυχαιοποιημένη μελέτη από τους Spadaro et al⁷ συμπέρανε ότι η μεθοτρεξάτη ήταν τόσο αποτελεσματική όσο η κυκλοσπορίνη στη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας. Σε 35 ασθενείς που θεραπεύθηκαν για 1 έτος, δόση κυκλοσπορίνης 3-5 mg/kg/ημέρα και μεθοτρεξάτης 7.5-15 mg/εβδομάδα συσχετίσθηκαν με σημαντική κλινική βελτίωση καθώς και με βελτίωση πολλαπλών δεικτών. Η μεθοτρεξάτη είχε σαν αποτέλεσμα μεγα-

λύτερη βελτίωση της ταχύτητας καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων από την κυκλοσπορίνη. Η κυκλοσπορίνη δεν συσχετίστηκε με αύξηση των τράνσαμινασών. Λιγότεροι ασθενείς διέκοψαν τη θεραπεία με μεθοτρεξάτη παρά το πρόβλημα της ηπατοτοξικότητας.

Κυκλοσπορίνη

Η κυκλοσπορίνη συγκρίθηκε με σουλφασαλαζίνη και συμπτωματική θεραπεία -αναλγητικά και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα- σε ανοικτή μελέτη 24 εβδομάδων 99 ασθενών που είχαν ψωριασική αρθρίτιδα. Το κύριο σημείο αξιολόγησης της μελέτης ήταν η ελάττωση του άλγους. Μετά από 6 μήνες οι ασθενείς που ελάμβαναν κυκλοσπορίνη είχαν βελτίωση του άλγους σημαντικά μεγαλύτερη από τους ασθενείς στις άλλες ομάδες. Καθώς δεν υπάρχουν μελέτες ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, η κυκλοσπορίνη φαίνεται να είναι τόσο αποτελεσματική όσο η σουλφασαλαζίνη στη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας, και θα μπορούσε να είναι πιο αποτελεσματική όσο αφορά τον πόνο από τη σουλφασαλαζίνη.

Σουλφασαλαζίνη

Η σουλφασαλαζίνη έχει χρησιμοποιηθεί σε περισσότερες δημοσιευμένες μελέτες σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα από τις περισσότερες άλλες συμβατικές μορφές θεραπείας. Η σουλφασαλαζίνη είχε μεγαλύτερο όφελος από το εικονικό φάρμακο όσο αφορά τη συνολική απάντηση στη θεραπευτική αγωγή σύμφωνα με πολλές μελέτες.

Άλλα φάρμακα

Πολλοί φαρμακευτικοί παράγοντες έχουν εξετασθεί για την αντιμετώπιση της ψωριασικής αρθρίτιδας. Τα ρετινοειδή που παραδοσιακά χρησιμοποιούνται για την ψωρίαση, μπορεί να ωφελούν τους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα, όπως φάνηκε σε μελέτη, στην οποία η ετρετινάτη και η ιβουπροφαίνη είχαν σημαντικό όφελος για τους ασθενείς όσο αφορά τους δείκτες αρθρικής προσβολής. Η ετρετινάτη βελτίωσε επίσης την ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Έχουν χρησιμοποιηθεί επίσης ο χρυσός και τα ανθελονοσιακά φάρμακα.

ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Οι παράγοντες που περιγράφηκαν έχουν χρησιμοποιηθεί επειδή έχουν γενικευμένη ανοσοτροποποιητική δράση

που θα μπορούσε να προσφέρει ωφέλεια στους ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα. Κατ' αντίθεση, έχουν σχεδιασθεί βιολογικοί παράγοντες με στοχευμένη εξειδικευμένη επίδραση στο ανοσιακό σύστημα που επηρεάζουν την ανοσιακή διεργασία των αυτοανώσων νοσημάτων, συμπεριλαμβανομένης της ανοσιακής διεργασίας στην ψωριασική αρθρίτιδα.

Αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων

Από όλους τους υπάρχοντες βιολογικούς παράγοντες, οι αναστολείς του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) ετανερσέπτη και ινφλιξιμάμπη έχουν πολλά κλινικά δεδομένα για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας. Οι παράγοντες αυτοί αναστέλλουν τη φλεγμονώδη διεργασία και έχει αποδειχθεί ότι έχουν επίδραση τροποποιητική της νόσου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, η οποία προλαμβάνει την αρθρική καταστροφή και διατηρεί τη λειτουργικότητα.⁸⁻¹⁰

Ετανερσέπτη

Η ετανερσέπτη, ένας ανθρώπιος, διαλυτός υποδοχέας του παράγοντα νέκρωσης των όγκων-α (TNF-α) δεσμεύει τον κυκλοφορούντα TNF και προλαμβάνει τη δεσμευση του στον υποδοχέα, την αλληλεπίδρασή του με τον υποδοχέα της κυτταρικής μεμβράνης και την επαγωγή φλεγμονής. Η ετανερσέπτη είναι ο πρώτος βιολογικός παράγοντας που έχει εγκριθεί από την Αμερικανική Υπηρεσία Food and Drug Administration (FDA) για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας. Άλλες ενδείξεις της ετανερσέπτης συμπεριλαμβάνουν τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και της ιδιοπαθούς χρόνιας νεανικής αρθρίτιδας. Έχει παρατηρηθεί σταθερή αποτελεσματικότητα στην εξάλειψη των πλακών της ψωρίασης σε κλινικές μελέτες ψωριασικής αρθρίτιδας και ψωρίασης. Η Αμερικανική Υπηρεσία FDA ενέκρινε την ετανερσέπτη για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας με βάση δύο ελεγχόμενες τυχαίοποιημένες μελέτες^{11,12}. Η ετανερσέπτη χρησιμοποιείται επίσης σε μελέτες για τη θεραπεία της ψωρίασης.

Σε τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη 12 εβδομάδων 60 ασθενείς έλαβαν είτε 25 mg δύο φορές εβδομαδιαίως υποδόριες ενέσεις ετανερσέπτης ή εικονικού φαρμάκου¹¹. Οι ασθενείς που είχαν κάποια ωφέλεια από τη μεθοτρεξάτη δεν την διέκοψαν κατά τη διάρκεια της μελέτης. Επιτράπηκε επίσης η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων και πρεδνιζόνης κατά τη διάρκεια της μελέτης, αλλά άλλοι συστηματικοί ή τοπικοί παράγοντες για την αντιμετώπιση της αρθρίτιδας και της ψωρίασης διακόπη-

και. Η ηλικία των ασθενών ήταν από 24 έως 70 έτη, με μέση διάρκεια της ψωριασικής αρθρίτιδας 9-9.5 έτη. Εκτιμήθηκε η συνολική ανταπόκριση της ψωριασικής αρθρίτιδας και ο πόνος και η αναπηρία με βάση το ερωτηματολόγιο Health Assessment Questionnaire (HAQ). Επιπρόσθετα, εκτιμήθηκαν η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η συγκέντρωση της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης του ορού. Όταν η ψωρίαση κάλυπτε 3% ή περισσότερο της επιφάνειας του δέρματος του ασθενούς, οι βλάβες ελέγχονταν με βάση το δείκτη PASI. Ο δείκτης PASI προέρχεται από δημοσίευση των Fredriksson και Petersson το 1978 που αναφέρεται στην εντόπιση, την έκταση και τη βαρύτητα των ευρημάτων¹³. Ο δείκτης αυτός εκτιμά τη βαρύτητα των πλακών, το ερύθημα και τη φλεγμονή ανάλογα με την επιφάνεια της βλάβης και την περιοχή του σώματος. Στις 4 εβδομάδες η ανταπόκριση στην ετανερσέπτη ήταν πολύ στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη από αυτή στο εικονικό φάρμακο. Η βελτίωση αυτή διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων. Στις 12 εβδομάδες 26 από 30 ασθενείς υπό ετανερσέπτη είχαν δείξει θεραπευτική ανταπόκριση, σε σχέση με μόνο 7 από 30 ασθενείς υπό το εικονικό φάρμακο. Η θεραπευτική ανταπόκριση σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας, ήταν επίσης σημαντικά μεγαλύτερη στην ομάδα που λάμβανε ετανερσέπτη. Όλοι οι δείκτες αποτελεσματικότητας έδειξαν βελτίωση στην ομάδα που λάμβανε ετανερσέπτη. Η διάμεση εκατοστιαία βελτίωση παρατηρήθηκε σε 75% των επώδυνων και 72% των εξοιδημένων αρθρώσεων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ετανερσέπτη, σε σχέση με 5% επιδείνωση των ευαίσθητων και 19% βελτίωση των εξοιδημένων αρθρώσεων στους ασθενείς που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η αναπηρία, εκτιμώμενη με το δείκτη HAQ ελαττώθηκε σε 83% των ασθενών υπό ετανερσέπτη αλλά μόνο σε 3% των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο. Παρατηρήθηκε επίσης βελτίωση στην πρωινή δυσκαμψία, την ταχύτητα καθίζησης και την C-αντιδρώσα πρωτεΐνη. Η ταυτόχρονη χρήση μεθοτρεξάτης δεν φάνηκε να επηρεάζει την ανταπόκριση των ασθενών στην ετανερσέπτη. Μεταξύ των ασθενών με σημαντική ψωρίαση, η διάμεση βελτίωση του δείκτη PASI ήταν 46% στην ομάδα ετανερσέπτης και 9% στην ομάδα υπό εικονικό φάρμακο. Οι ψωριασικές βλάβες βελτιώθηκαν σημαντικά στην ομάδα υπό ετανερσέπτη, με διάμεση ανταπόκριση 50% της βλάβης στην ομάδα υπό ετανερσέπτη και 0% στην ομάδα υπό εικονικό φάρμακο.

Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες στην ομάδα υπό ετανερσέπτη ήταν οι τοπικές αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης και λοιμώξεις αναπνευστικού. Οι λοιμώξεις αναπνευστικού δεν απαιτήσαν θεραπεία με ενδοφλέβια αντιβιοτικά ή ενδοσοκομειακή νοσηλεία.

Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη μελέτη αυτή, έλαβαν ετανερσέπτη σε ανοικτή μελέτη ως επέκταση της κλειστής ελεγχόμενης μελέτης¹⁴. Οι ασθενείς που είχαν αρχικά λάβει εικονικό φάρμακο απάντησαν ταχέως στη θεραπεία με ετανερσέπτη. Από τους ασθενείς που ελάμβαναν μεθοτρεξάτη, 12 από 28 ελάττωσαν τη δόση τους και 7 από τους 28 διέκοψαν τη μεθοτρεξάτη. Παρομοίως, 8 από 18 που ελάμβαναν πρεδνιζόνη στην αρχή, διέκοψαν τα κορτικοστεροειδή. Η ετανερσέπτη ήταν καλά ανεκτή κατά τη διάρκεια αυτής της πιο μακροχρόνιας μελέτης.

Μια διπλή τυφλή ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη στην οποία συμμετείχαν 205 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα επιβεβαίωσε τα ευρήματα της προηγούμενης¹². Οι ασθενείς που ελάμβαναν 25 mg υποδόρια ετανερσέπτη 2 φορές εβδομαδιαίως είχαν σημαντική βελτίωση του δείκτη ACR20 και του δείκτη βελτίωσης της ψωριασικής αρθρίτιδας σύμφωνα με το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας στις 12 εβδομάδες σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Η θεραπευτική ανταπόκριση διατηρήθηκε κατά τη διάρκεια των 12 εβδομάδων, με το δείκτη ACR20 στις 24 εβδομάδες 50% για την ομάδα της ετανερσέπτης και 13% στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Ο δείκτης PASI εκτιμήθηκε σε υποομάδα των ασθενών που είχε πλάκες ψωρίασης που προσέβαλλαν 3% ή περισσότερο της επιφάνειας του δέρματος. Ο δείκτης PASI βελτιώθηκε στην ομάδα που λάμβανε ετανερσέπτη αλλά όχι στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Παρομοίως, οι βλάβες στόχοι βελτιώθηκαν στην ομάδα που λάμβανε ετανερσέπτη αλλά όχι στην ομάδα που λάμβανε εικονικό φάρμακο. Στη μεγαλύτερη αυτή μελέτη η ετανερσέπτη έγινε καλά ανεκτή με ασφάλεια παρόμοια με αυτή που παρατηρήθηκε στους ασθενείς που είχαν ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Η ποιότητα της ζωής εκτιμήθηκε σε μελέτη φάσης III. Μετά από 6 μήνες η ποιότητα της ζωής βελτιώθηκε πολύ περισσότερο στους ασθενείς που ελάμβαναν ετανερσέπτη σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο, όπως αυτή εκτιμήθηκε με τη χρήση πολλαπλών δεικτών εκτίμησης της ποιότητας ζωής.

Οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν αυτή την κλειστή μελέτη μπορούσαν να συμμετέχουν σε ανοικτή επέκταση της μελέτης που εξέτασε τη μακροχρόνια επίδραση της θεραπείας στην αρθρική νόσο και την ασφάλεια. Εγιναν ακτινογραφίες χεριών και ποδών στην έναρξη της μελέτης, μετά από 24 εβδομάδες θεραπείας και μετά από 1 έτος. Παρατηρήθηκε σημαντικά μικρότερη πρόοδος της αρθρικής βλάβης με ακτινολογική εκτίμηση στους ασθενείς που έλαβαν ετανερσέπτη καθ' όλη τη διάρκεια της μελέτης. Οι δείκτες διάβρωσης και ελάττωσης του εύρους του αρθρι-

κού διαστήματος ήταν πολύ μικρότεροι στους ασθενείς που ελάμβαναν ετανεροσέπτη. Έτσι, φαίνεται ότι η θεραπεία με ετανεροσέπτη της ψωριασικής αρθρίτιδας αναστέλλει τις δομικές βλάβες των αρθρώσεων¹⁵. Αυτή είναι η πρώτη μελέτη που έδειξε ακτινολογικά πρόληψη της αρθρικής βλάβης στην ψωριασική αρθρίτιδα.

Ινφλιξιμάμπη

Η ινφλιξιμάμπη είναι ένα χειμερινό ανθρώπινο-μυός μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF-α, που έχει μελετηθεί στη θεραπεία της νόσου του Crohn, της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, των σπονδυλαρθροπαθειών και της ψωρίασης. Σε ανοικτή μελέτη 21 ασθενών που είχαν σπονδυλαρθροπάθεια, από τους οποίους 9 είχαν ψωρίαση παρατηρήθηκε ότι η θεραπεία με ινφλιξιμάμπη 5 mg/kg ενδοφλέβια κατά τις εβδομάδες 0, 2 και 6 ελάττωσε σημαντικά τα συμπτώματα της αξονικής και περιφερικής αρθροπάθειας¹⁶ και ότι η συνέχιση του φαρμάκου σε δόση 5 mg/kg χορηγούμενο κάθε 14 εβδομάδες διατήρησε σταθερή την κατάσταση των ασθενών για περισσότερο από 1 έτος, αν και τα συμπτώματα έτειναν να υποτροπιάζουν πριν από την επανάληψη της θεραπευτικής δόσης.

Σε διπλή-τυφλή μελέτη 40 ασθενείς με ενεργό σπονδυλαρθροπάθεια τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε 5 mg/kg ινφλιξιμάμπη είτε εικονικό φάρμακο ενδοφλέβια κατά τις εβδομάδες 0, 2 και 6. Σημεία αξιολόγησης της μελέτης ήταν η σφαιρική εκτίμηση της νόσου από τον ασθενή και τον ιατρό με βάση κλίμακα οπτικών αναλόγων. Η ομάδα που ελάμβανε ινφλιξιμάμπη βελτιώθηκε σημαντικά μετά από 2 εβδομάδες και η θεραπευτική ανταπόκριση διατηρήθηκε μέχρι το τέλος της μελέτης στις 12 εβδομάδες. Στη μελέτη αυτή παρατηρήθηκε μια περίπτωση ασθενούς που εμφάνισε γενικευμένη φυματίωση ενώ κατά τα άλλα το φάρμακο ήταν καλά ανεκτό¹⁷.

Σε μελέτη στην οποία συμπεριελήφθησαν ασθενείς που είχαν προοδευτική ψωριασική αρθρίτιδα και ψωρίαση, ασθενείς με νόσο ανθεκτική στη μεθοτρεξάτη, σε πολλές περιπτώσεις ανταποκρίθηκαν καλά στην ινφλιξιμάμπη. Σε ανοικτή μελέτη 54 εβδομάδων παραγορικής χρήσης 10 ασθενείς έλαβαν ινφλιξιμάμπη. Όλοι οι ασθενείς είχαν ανταπόκριση ACR20 τη 2η εβδομάδα. Τη 10η εβδομάδα, 8 από τους 10 ασθενείς είχαν επιτύχει θεραπευτική ανταπόκριση ACR70 που διατηρήθηκε σε 6 από τους ασθενείς μετά από τις 54 εβδομάδες της μελέτης. Εγινε εκτίμηση της φλεγμονής με μαγνητική τομογραφία που έδειξε μέση ελάττωση της κατά 82.5% από την έναρξη της μελέτης. Ο δείκτης PASI βελτιώθηκε επίσης. Κατά τη μελέτη αυτή

Με βάση τα αποτελέσματα των μικρότερων αυτών μελετών, διενεργήθηκε μια μεγαλύτερη μελέτη σε 102 ασθενείς που είχαν ενεργό ψωριασική αρθρίτιδα με 5 ή περισσότερες προσβεβλημένες αρθρώσεις. Οι ασθενείς σε αυτή την τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή μελέτη έλαβαν ινφλιξιμάμπη σε δόση 5 mg/kg ή εικονικό φάρμακο στην αρχή της μελέτης και κατά τις εβδομάδες 2, 6 και 14. Στη μελέτη αυτή επιτρεπόταν η ταυτόχρονη χορήγηση με άλλα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα με την προϋπόθεση ότι η δοσολογία διατηρούνταν σταθερή. Ανταπόκριση ACR20 παρατηρήθηκε σε 51 από 71 ασθενείς που ελάμβαναν ινφλιξιμάμπη και σε 5 από τους 51 ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο. Θεραπευτική ανταπόκριση ACR50 επιτεύχθηκε σε 27 και ACR70 σε 13 από τους ασθενείς που ελάμβαναν ινφλιξιμάμπη στις 16 εβδομάδες. Είκοσι από τους ασθενείς που έλαβαν ινφλιξιμάμπη που είχαν δείκτη PASI 2.5 κατά την έναρξη της μελέτης εκτιμήθηκαν για βελτίωση. Η μέση ελάττωση του δείκτη PASI στην ομάδα που ελάμβανε ινφλιξιμάμπη ήταν 80.9% και 70% των ασθενών είχαν βελτίωση τουλάχιστον 75%. Η θεραπεία ήταν γενικά καλά ανεκτή¹⁹.

Αναστολείς του TNF-α στην ψωριασική αρθρίτιδα

Οι αναστολείς του TNF-α ετανεροσέπτη και ινφλιξιμάμπη είναι γενικά καλά ανεκτοί. Οι πλέον κοινές ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η αντίδραση στο σημείο της ένεσης και η αντίδραση στην έγχυση, είναι γενικά ήπιες και αυτοπεριοριζόμενες. Ατυχώς, παράγοντες που τροποποιούν την άνοση απόκριση, παρά το ότι έχουν στοχευμένη δράση, τελικά μπορεί να σχετίζονται με σπάνιες αλλά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες. Η χρήση των αναστολέων του TNF έχει αναφερθεί ότι προδιαθέτει ορισμένους ασθενείς σε βακτηριακές λοιμώξεις, φυματίωση ή άλλες άτυπες λοιμώξεις και σπάνια σε απομυελινωτικές νόσους ή φαρμακογενή λύκο. Η κατάλληλη παρακολούθηση των ασθενών είναι απαραίτητη για την έγκαιρη θεραπεία των λοιμώξεων.

Η ετανεροσέπτη και η ινφλιξιμάμπη θέτουν το πρότυπο για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας. Νεότεροι αναστολείς του TNF δοκιμάζονται. Η ανταλιμουμάμπη είναι ένα πλήρως ανθρώπινο αντι-TNF-α μονοκλωνικό αντίσωμα που δείχνει σημαντική αποτελεσματικότητα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, όταν χορηγείται υποδόρια εβδομάδα παρά εβδομάδα. Η ανταλιμουμάμπη δοκιμάζεται στην ψωριασική αρθρίτιδα. Η ονεροσέπτη είναι μια ανασυνδυασμένη ανθρώπιος p-55 πρωτεΐνη που δεσμεύει τον TNF που δοκιμά-

Άλλοι τύποι βιολογικών παραγόντων

Η πρόοδος στην έρευνα μπορεί να επιτρέψει τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας μέσω καταστολής άλλων φλεγμονωδών κυτταροκινών, αναστολής της δέσμευσης στον υποδοχέα της ιντερλευκίνης-2 ή με αποκλεισμό των αλληλεπιδράσεων μεταξύ των T κυττάρων. Η ιντερλευκίνη-10 διατηρεί την ομοιοστασία του ανοσιακού συστήματος, αναστέλλοντας τον TNF-α και την ιντερλευκίνη-1. Έχει αποδειχθεί ότι η ανασυνδυασμένη ιντερλευκίνη-10 μπορεί να συνοδεύεται από κλινική ωφέλεια στη θεραπεία της ψωρίασης. Περαιτέρω ερευνητικές προσπάθειες μπορεί να δείξουν εάν η ιντερλευκίνη-10 έχει κάποια επίδραση στις αρθρώσεις.

Υπάρχουν παράγοντες που αποκλείουν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ των T κυττάρων. Η αλεφασέπτη είναι μια πρωτεΐνη συνδεδεμένη με το αντιγόνο-3 που σχετίζεται με τη λειτουργία των λεμφοκυττάρων. Η πρωτεΐνη αυτή προλαμβάνει την αλληλεπίδραση μεταξύ των T κυττάρων και των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων και τελικά την ενεργοποίηση των T κυττάρων. Σε μικρή, ανοικτή μελέτη χορηγήθηκε η αλεφασέπτη σε ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα με καλό αποτέλεσμα. Η αλεφασέπτη ιδανικά στοχεύει τα παθογόνα T κύτταρα χωρίς να αναστέλλει την πρωτοπαθή και δευτεροπαθή ανοσιακή απόκριση, αλλά μπορεί να παρατηρηθεί παροδική ελάττωση των CD4 κυττάρων.

Το LFA αντιγόνο 1 αποτελείται από τις υποομάδες CD11a και CD18 και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην ενεργοποίηση των T κυττάρων και τη μετανάστευση των λευκοκυττάρων. Η εφαιλτσουμάμπη είναι ένα εξανθρωποποιημένο αντίσωμα στην CD11 υποομάδα του LFA-1. Αναστέλλει την αλληλεπίδραση μεταξύ του LFA-1 και ICAM-1 και έχει δείξει σημαντική κλινική και ιστολογική βελτίωση σε ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ψωρίαση. Η εφαιλτσουμάμπη δοκιμάζεται στη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας.

Η λεφλουνομίδη, ένας αναστολέας της σύνθεσης των πυριμιδινών που λαμβάνεται από το στόμα, έχει δείξει ότι έχει αποτέλεσμα στη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας και της ψωρίασης.

Το subreum, ένα λυσοφιλοποιημένο εκχύλισμα που περιέχει ανοσοδραστικά πεπτιδία του E. coli, έχει δείξει να έχει αποτέλεσμα στη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και μπορεί να είναι αποτελεσματικό και στις σπονδυλαρθροπάθειες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

Ο ορισμός της ψωριασικής αρθρίτιδας εκλεπτύνεται

συνεχώς, όπως και η κατανόηση των γενετικών και ανοσιακών παραγόντων που συμβάλλουν στην παθοφυσιολογία της νόσου. Καθώς η γνώση των ανοσιακών αιτιών της ψωριασικής αρθρίτιδας εξελίσσεται, έτσι μεταβάλλονται και οι θεραπευτικές επιλογές για τη νόσο. Οι συμβατικές θεραπευτικές μέθοδοι με ευρεία ανοσοκατασταλτική δράση ήταν η σταθερή μορφή θεραπείας, αλλά η κλινική ωφέλεια των παραγόντων αυτών είναι συχνά απρόβλεπτη και μπορεί να περιορίζεται από ανεπιθύμητες ενέργειες. Νεότεροι παράγοντες με μηχανισμό δράσης που κατευθύνεται έναντι ειδικών στοιχείων της ανόσου αντίδρασης φαίνεται ότι μπορεί να παρέχουν πλέον αξιόπιστες αποκρίσεις με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες από τους συμβατικούς παράγοντες. Αντι-TNF παράγοντες όπως η ετανερσέπτη, ο μόνος βιολογικός παράγων που έχει εγκριθεί στη χώρα μας για τη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας, είναι μια πρόοδος στη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας. Χρησιμοποιείται επίσης με καλά αποτελέσματα η ινφλιξιμάμπη στη θεραπεία της ψωριασικής αρθρίτιδας. Άλλοι βιολογικοί παράγοντες αναπτύσσονται που θα συνεχίσουν να συμβάλλουν στην κατανόηση της ανοσοπαθογένειας της νόσου και στην αποτελεσματική θεραπεία της.

ABSTRACT

Current therapeutic management of psoriatic arthritis P. Athanassiou

Department of Rheumatology, Asclepeion Hospital, Voula, Athens, Greece

Psoriatic arthritis is a progressive, chronic, inflammatory arthritis observed in patients with psoriasis, classified as one of the spondyloarthritides. Psoriatic arthritis is correlated with joint destruction, functional disability and possibility of early mortality. Psoriatic arthritis was treated until recently with physiotherapy, non steroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids and disease modifying agents, such as methotrexate, cyclosporine and sulphasalazine. Recently, biological agents, which exert a targeted effect on the immune system, have been introduced in the therapeutics of psoriatic arthritis. The tumor necrosis factor-α (TNF-α) inhibitors etanercept and infliximab have been administered to patients with psoriatic arthritis. Etanercept is a fully human TNF receptor which binds to the circulating TNF and prevents its cross reaction with the cell surface receptor and the induction of inflammation. Infliximab is a mouse-human chimeric monoclonal antibody to TNF. Etanercept has been approved for the treatment of psoriatic arthritis. Etanercept and infliximab have been administered to patients with psoriatic arthritis with beneficial effects. Their use is not followed by

10. Bondeson J, Maini RN. Tumour necrosis factor as a therapeutic target in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases: the clinical experience with infliximab (REMICADE). *Int J Clin Pract* 2001; 55: 211-216

11. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Finck B, Burge DJ. Etanercept in the treatment of psoriatic arthritis and psoriasis: a randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 385-390

12. Mease P, Kivitz A, Burch F, Siegel E, Cohen S, Burge D. Improvement in disease activity in patients with psoriatic arthritis receiving etanercept (ENBREL): results of a phase 3 multicenter clinical trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44(suppl 9):S90

13. Fredriksson T, Pettersson U. Severe psoriasis-oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica* 1978; 157: 238-244

14. Mease PJ, Goffe BS, Metz J, VanderStoep A, Burge DJ. Enbrel (etanercept) in patients with psoriatic arthritis and psoriasis. *Arthritis Rheum* 2000; 43(suppl 9):S403

15. Ory P, Sharp JT, Salonen D, Rubenstein J, Mease PJ, Kivitz AJ, et al. Etanercept (ENBREL) inhibits radiographic progression in patients with psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 2002; 46(suppl 9):S196

16. Van den Bosch F, Kruijthof E, Baeten D, Herssens A, De Keyser F, Mielants H, Veyts EM. Effects of a loading dose regimen of three infusions of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) in spondylarthropathy: an open pilot study. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 428-433

17. Van den Bosch F, Kruijthof E, Baeten D, Herssens A, De Keyser F, Mielants H, et al. Randomized double-blind comparison of chimeric monoclonal antibody to tumour necrosis factor alpha (infliximab) versus placebo in active spondylarthropathy. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 755-765

18. Antoni C, Dechant C, Hanns-Martin Lorenz PD, Wendler J, Ogilvie A, et al. Open-label study of infliximab treatment for psoriatic arthritis: clinical and magnetic resonance imaging measurements of reduction of inflammation. *Arthritis Rheum* 2002; 47: 506-512

19. Antoni C, Kavanaugh A, Kirkham B, Burmeister G-R, Weisman M, Keystone E, et al. The infliximab (IMFACT). *Arthritis Rheum* 2002; 46(suppl 9): S381

10. Bondeson J, Maini RN. Tumour necrosis factor- α , tumor necrosis factor- α inhibitors, etanercept, infliximab infection. followed up and treated accordingly in the event of an lead to the activation of tuberculosis. Patients should be patients to the development of bacterial infections and can serious adverse effects. However, it can predispose some

1. Salvarani C, Lo SG, Macchioni P, Cremonesi T, Rossi F, Mantovani W, et al. Prevalence of psoriatic arthritis in Italian psoriatic patients. *J Rheumatol* 1995; 22: 1499-1503

2. McConagle D, Gibbon W, Emery P. Classification of inflammatory arthritis by enthesitis. *Lancet* 1998; 352: 1137-1140

3. Mellan A, Van der Heijde D, James MK, Gailin A, Gabbella KM, Reich AS, et al. Etoricoxib in the treatment of ankylosing spondylitis (AS). *Arthritis Rheum* 2002; 46(suppl 9): S432

4. Jones G, Grotty M, Brooks P. Interventions for treating psoriatic arthritis (Cochrane Review). Oxford: The Cochrane Library; 2001

5. Wilkens RF, Williams HJ, Ward JR, Egger MJ, Reading JC, Clements PJ, et al. Randomized, double-blind, placebo controlled trial of low-dose pulse methotrexate in psoriatic arthritis. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 376-381

6. Lacaille D, Stein HB, Raboud J, Klinkhoff AV. Longterm methotrexate therapy in psoriatic arthritis: intramuscular gold or methotrexate? *J Rheumatol* 2000; 27: 1922-1927

7. Spadaro A, Riccieri V, Silli-Scavalli A, Sensi F, Tacconi E, Zoppini A. Comparison of cyclosporin A and methotrexate in the treatment of psoriatic arthritis: a one-year prospective study. *Clin Exp Rheumatol* 1995; 13: 589-593

8. Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, Keystone MH, et al. A comparison of etanercept and methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1586-1593

9. Genovese MC, Bathon JM, Martin RW, Fleischmann RM, Tesser JR, Schiff MH, et al. Etanercept versus methotrexate in patients with early rheumatoid arthritis: a two-year radiographic and clinical outcomes. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 1443-1450

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ