



www.ere.gr

Ελληνική ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Τόμος 22 Ιανουάριος-Φεβρουάριος-Μάρτιος 2012 Τεύχος 1



ΠΛΗΡΟΜΕΝΟ
ΤΕΛΟΣ
Τοκ. Γεωργία
Κ.Ε.Μ.Π.
ΚΕΡΚΟΝΕΡΟΥ
Αριθμός Άδειας
4654

ΚΩΔ.ΕΝΤΥΠΟΥ 3697 - ISSN 1105-6452
ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 01-05/2003 ΚΕΜΠΡ.ΚΡ
ΑΓ. ΚΩΝ/ΝΟΥ 40, 151 24 ΜΑΡΟΥΣΙ ΑΤΤΙΚΗΣ

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ ΤΟΥ ACR ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ • Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗΣ ΤΥΠΟΥ I ΚΑΙ ΤΩΝ ΓΕΝΕΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ IRF5 ΚΑΙ STAT4 ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJÖGREN • Η ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΩΝ ΡΕΥΜΑΤΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΤΗΣ ΠΑΙΔΙΚΗΣ ΗΛΙΚΙΑΣ • ΓΥΝΑΙΚΑ 41 ΕΤΩΝ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ ΚΑΙ NEUROMYELITIS OPTICA. ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΕΡΙΠΤΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ • ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΣ; • ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ • ΝΕΑ

Hellenic
rheumatology
QUARTERLY PUBLICATION OF THE HELLENIC RHEUMATOLOGICAL SOCIETY



RoACTEMRA®
tocilizumab

**υψηλή CRP,
αναιμία,
αυξημένος αριθμός SJC και TJC,**

έντονη κόπωση,

**Όταν ο συνδυασμός
δεν είναι η κατάλληλη
επιλογή...**

**Σε ασθενείς με
Ρευματοειδή
Αρθρίτιδα¹**

1. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, ανατρέξτε στη σελίδα 2



Roche (Hellas) A.E.
Αθαλάσσιος 4 ☎ Δεληφών 151 25 Μαρούσι.
Τηλ: 210 6166100



MABTHERA

RITUXIMAB



MabTherapy 2-2011



Γρήγορη
ανταπόκριση

Βελτιωμένη
μακροχρόνια
αποτελεσματικότητα*

Εβδομάδα 1

Εβδομάδα 6

Εβδομάδα 12

Η γρήγορη ανταπόκριση στην θεραπεία με CIMZIA® παρέχει βελτιωμένη αποτελεσματικότητα 1 χρόνο μετά

* (σε ασθενείς που ανταποκρίθηκαν την 6^η εβδομάδα vs ασθενών που ανταποκρίθηκαν την 12^η εβδομάδα)

Το CIMZIA®, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής, ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA) σε ενήλικες ασθενείς, όταν η ανταπόκριση σε τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARD) συμπεριλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης, ήταν ανεπαρκής.

(Keystone et al, The Journal of Rheumatology 2011;38:6 doi 10.3899/jrheum.100935)

Ανατρέξτε εσωτερικά στις συνοπτικές Γενικές Πληροφορίες Συνταγογράφησης



cimzia®
(certolizumab pegol)



ΑΘΗΝΑ: ΑΓ. ΔΗΜΗΤΡΙΟΥ 63, 174 56 ΑΛΙΜΟΣ • ΤΗΛ: 210 99 74 000
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗ: ΜΕΓΑΡΟ ΘΕΡΜΑΙΣ, 12,5 ΧΛΜ ΝΕΑΣ ΕΘΝΙΚΗΣ ΟΔΟΥ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ - Ν. ΜΟΥΔΑΝΙΩΝ
57001 ΘΕΡΜΗ • ΤΗΛ: 210 99 74 121
<http://www.ucbpharma.gr>
<http://www.cimzia.gr>



Tracleer®

ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Tracleer 62,5 mg και Tracleer 125 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 62,5 mg ή 125 mg bosentan (ως μονοϋδρικό).

Για την Περίληψη Χαρακτηριστικών Προϊόντος απευθυνθείτε στην εταιρεία



Actelion Pharmaceuticals Ελλάς Α.Ε.
Αγασιάου 6-8 "Blue Land Center", Αγ. Θωμάς 151 23,
Μαρούσι, Αθήνα, Τηλ.: 210 6752 500, Fax: 210 6752 532
www.actelion.com





 **50 & 25mg**

Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το ÉNBREL απευθυνθείτε στην εταιρεία Pfizer

www.enbrel.gr



Pfizer Hellas A.E.
Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό
Τηλ. 210 6785800



Διεθνή Επιστημονικά Άρθρα

Ρευματολογίας



ΜΠΕΪΤΕ ΣΤΟ **www.iatrikostypos.com**

στην ενότητα **εξειδικευμένα άρθρα** και αποκτήστε πρόσβαση στην αποδελτιοποίηση (**abstracts**) όλων των δημοσιεύσεων από διεθνή και έγκυρα περιοδικά.

- / Bone
- / Journal of Clinical Rheumatology
- / Osteoporosis International
- / The Journal of Rheumatology
- / Rheumatology (Oxford)

Username: **rheumaIT**

Password: **0000**

* Χρησιμοποιήστε τους παραπάνω κωδικούς για άμεση και εύκολη πρόσβαση στα **abstracts** των άρθρων της Ρευματολογίας



Ελληνική ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Τόμος 22
Τεύχος 1
Ιανουάριος-Φεβρουάριος-Μάρτιος 2012

ΔΙΟΙΚΗΤΙΚΟ ΣΥΜΒΟΥΛΙΟ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΠΕΤΡΟΣ Π. ΣΦΗΚΑΚΗΣ
ΑΝΤΙΠΡΟΕΔΡΟΣ ΣΠΥΡΟΣ ΑΣΛΑΝΙΔΗΣ
ΓΕΝ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΓΙΩΡΓΟΣ ΚΑΡΑΝΙΚΟΛΑΣ
ΕΙΔ. ΓΡΑΜΜΑΤΕΑΣ ΕΜΜΑΝΟΥΗΛ ΔΕΡΜΙΤΖΑΚΗΣ
ΤΑΜΙΑΣ ΕΥΑΓΓΕΛΙΑ ΚΑΣΚΑΝΗ
ΣΥΜΒΟΥΛΟΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΤΕΜΠΟΣ

ΔΙΕΥΘΥΝΤΕΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΒΑΪΟΠΟΥΛΟΣ
ΛΑΖΑΡΟΣ ΣΑΚΚΑΣ

ΒΟΗΘΟΣ Δ/ΝΤΗΣ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

ΑΝΤΩΝΙΑ ΕΛΕΖΟΓΛΟΥ

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Α. ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΣ Α. ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ
Σ. ΑΣΛΑΝΙΔΗΣ Χ. ΚΑΤΣΙΑΡΗ
Δ. ΓΟΥΛΕΣ Μ. ΤΕΚΤΟΝΙΔΟΥ
Ε. ΔΕΡΜΙΤΖΑΚΗΣ Κ. ΤΕΜΠΟΣ
Α. ΔΡΟΣΟΣ Κ. ΦΡΑΓΚΙΑΔΑΚΗ

ΙΔΙΟΚΤΗΣΙΑ
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
Μεσογείων 387, 153 43 Αθήνα
Τ. & F. 210 6545243, E. mail@ere.gr,
W. www.ere.gr

OWNERSHIP
HELLENIC SOCIETY OF RHEUMATOLOGY
387 Messogion Ave., 153 43 Athens, Greece
T. & F. +30 210 6545243, E. mail@ere.gr,
W. www.ere.gr

ΕΡΓΑΣΙΕΣ, ΑΛΛΗΛΟΓΡΑΦΙΑ ΚΑΙ
ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΜΕΛΩΝ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ
ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ
Ετήσιες Συνδρομές (συμπεριλαμβάνεται ΦΠΑ)
Ιατροί 15 € ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΙ 30 €
Φοιτητές 6 € ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΕΣ 30 €
Εταιρείες 30 € ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ \$100

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ ΕΚΔΟΣΗΣ
EDILYS A.E.E.
Αγ. Κωνσταντίνου 40, 151 24, Μαρούσι
Τ. 210 6195994, F. 210 6195726,
E. info@edilys.gr
Art D. Εριφύλη Πουλοπούλου (MW)



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ - Contents

ΟΔΗΓΙΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ - guidelines

10

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ - editorial

13

Συστάσεις του ACR για τους δείκτες ενεργότητας της νόσου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Λάζαρος Ι. Σακκάς, Αρετή Βαρνά

American College of Rheumatology recommendations for the disease activity indices in rheumatoid arthritis

Lazaros I. Sakkas, Areti Varna

14

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - review

16

Ο ρόλος της Ιντερφερόνης τύπου I και των γενετικών παραγόντων IRF5 και STAT4 στο σύνδρομο Sjögren

Μαρία. Σ. Χατζηγαπίου, Γεώργιος Βαϊόπουλος, Κλειώ Π. Μαυραγάνη

The role of Interferon type I (IFN-I) and genetic factors IRF5 and STAT4 in the development of Sjögren's syndrome

Maria. S. Hadjiagariou, George Vaiopoulos, Clio P Mavragani

Η μεθοτρεξάτη στη θεραπεία των ρευματικών νοσημάτων της παιδικής ηλικίας

Κ. Τέμπος

Methotrexate in the treatment of rheumatic diseases in children

K.Tempos

25

ΜΕΛΕΤΕΣ - studies

38

Γυναίκα 41 ετών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και neuromyelitis optica. Κλινική περίπτωση και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Θεοδώρα Σιμοπούλου, MD,DM, Αρετή Βαρνά, MD, Χριστίνα Κατσιάρη, MD,DM, Λάζαρος Ι. Σακκάς, MD,DM,PhD

A 41-year-old woman with systemic lupus erythematosus and transverse myelitis. A case and review of the literature.

Theodora Simopoulou, MD,DM, Areti Varna, MD, Christina Katsiari, MD,DM, Lazaros I.Sakkas, MD,DM,PhD

Ποια είναι η διάγνωση σας;

Αρετή Βαρνά, Λάζαρος Ι. Σακκάς

What is your diagnosis?

Areti Barna/Lazaros I Sakkas

44

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ - literature highlights

46

NEA - news

67

Οδηγίες προς τους συγγραφείς

Στην Ελληνική Ρευματολογία δημοσιεύονται Άρθρα Σύνταξης, Σχολιασμένες Περιλήψεις Άρθρων της Διεθνούς Βιβλιογραφίας, Ερευνητικές Εργασίες, Ανασκοπήσεις, Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις, Σεμινάρια, Συμπόσια, Διαλέξεις, Κλινοπαθολογικές Συζητήσεις, Γράμματα προς τη Σύνταξη, Επίκαιρα Θέματα και Γενικά Θέματα Ευρύτερου Ενδιαφέροντος για την Υγεία (π.χ. Φαρμακο-οικονομικές Μελέτες, Μελέτες Εκτίμησης της Συσχετιζόμενης με την Υγεία Ποιότητα Ζωής).

Οι ερευνητικές μελέτες που γίνονται σε ανθρώπους πρέπει να συνοδεύονται από έγκριση της Επιτροπής Δεοντολογίας του δημόσιου φορέα (π.χ. Νοσοκομεία Ε.Σ.Υ. Πανεπιστημιακά Ιδρύματα) στον οποίο διεξάγονται ή από τον οποίο εγκρίνονται και ελέγχονται (π.χ. Ε.Ο.Φ.). Επίσης αν αυτές χρηματοδοτούνται μερικώς ή εξεολοκλήρου από δημόσια πηγή ή Ν.Π.Δ.Δ. ή επιστημονική ιατρική εταιρεία, θα πρέπει να αναφέρεται.

Κάθε άρθρο υποβάλλεται σε κρίση από δύο Συμβούλους Σύνταξης. Εάν υπάρχει διαφωνία, το δημοσίευσιμο ή όχι του άρθρου, αποφασίζεται από τη Συντακτική Επιτροπή. Οι δημοσιευμένες εργασίες αποτελούν πνευματική ιδιοκτησία των συγγραφέων και του περιοδικού. Δεν επιτρέπεται η αναδημοσίευσή τους, μερική ή ολική, χωρίς την έγγραφη άδεια της Συντακτικής Επιτροπής.

Το άρθρο που υποβάλλεται προς δημοσίευση πρέπει να είναι γραμμένο στη δημοτική με μονοτονικό σύστημα, να μην έχει δημοσιευτεί σε άλλο περιοδικό, και αυτό να αναγράφεται στη συνοδευτική επιστολή του υπευθύνου της επικοινωνίας συγγραφέα. Στη συνοδευτική επιστολή, ο υπεύθυνος της επικοινωνίας συγγραφέας θα πρέπει να αναφέρει ότι η εργασία έχει εγκριθεί για δημοσίευση από όλους τους συγγραφείς. Οι συγγραφείς μπορεί να προμηθευτούν ανάτυπα αλλά επιβαρύνονται το κόστος.

Τα άρθρα προς δημοσίευση θα πρέπει να αποστέλλονται σε 2 αντίτυπα και σε ηλεκτρονική μορφή (κείμενο σε Microsoft Word και CD για αρχειοθέτηση) στη διεύθυνση:

Λάζαρος Ι. Σακκάς, MD, PhD

Διευθυντής Σύνταξης

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ

Ρευματολογική Κλινική

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

Λάρισα 41 100

Και ηλεκτρονικά στο e-mail: lsakkas@med.uth.gr ή στο taniaelezoglou@gmail.com

Έκταση άρθρων: Οι Ανασκοπήσεις δεν πρέπει να ξεπερνούν τις 7.500 λέξεις, οι Ερευνητικές Εργασίες τις 4.000 λέξεις, τα Επίκαιρα Θέματα και οι Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις τις 1.500 λέξεις.

Η Συντακτική Επιτροπή διατηρεί το δικαίωμα να δημοσιεύσει εργασίες μεγαλύτερης έκτασης. Μετά την αποδοχή της εργασίας για δημοσίευση, οι συγγραφείς επιτρέπεται να κάνουν τυπογραφικές διορθώσεις και όχι εκτεταμένες μεταβολές ή προσθήκες.

Κείμενα δημοσιευμένα ή μη, καθώς και σχήματα, φωτογραφίες, διαφάνειες και CD που υποβάλλονται προς δημοσίευση δεν επιστρέφονται.

Σύνταξη εργασίας: Η Ελληνική Ρευματολογία ακολουθεί το διεθνές πρότυπο σύνταξης Ιατρικών εργασιών (σύστημα Vancouver) και τις οδηγίες της International Committee of Medical Journal Editors (Uniform requirements of manuscripts submitted to biomedical journals, Br Med J 1982;284: 1766-70).

Τα άρθρα θα πρέπει να είναι γραμμένα σε διπλό διάστημα, σε λευκό χαρτί διαστάσεων 21Χ30 εκ, σε μία όψη και με περιθώρια τουλάχιστον 3,5 εκ. Σε ξεχωριστή σελίδα να αναγράφεται ο τίτλος, η περίληψη με τους όρους ευρετηρίου, το κείμενο, οι ευχαριστίες, η αγγλική περίληψη, η βιβλιογραφία, οι πίνακες, οι εικόνες, και οι λεζάντες των εικόνων. Όλες οι σελίδες αριθμούνται από τη σελίδα με τον τίτλο, στο άνω δεξιό μέρος της σελίδας.

1. **Σελίδα με τον τίτλο:** Σε αυτή αναγράφονται:
 - α) Ο τίτλος του άρθρου, σύντομος και περιεκτικός,
 - β) το όνομα, το αρχικό του πατρικού ονόματος (αν είναι επιθυμητό), το επώνυμο και ο τίτλος του κάθε συγγραφέα,
 - γ) το όνομα της κλινικής ή του εργαστηρίου, Ιδρύματος ή Νοσοκομείου όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία,
 - δ) Το ονοματεπώνυμο, η ταχυδρομική διεύθυνση, το τηλέφωνο, fax, e-mail του συγγραφέα που είναι υπεύθυνος για την αλληλογραφία.
2. **Περίληψη και Όροι Ευρετηρίου:** Η περίληψη στις πρωτότυπες εργασίες και ανασκοπήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 250 λέξεις. Στις υπόλοιπες εργασίες να μην υπερβαίνει τις 150 λέξεις. Στις Ερευνητικές Εργασίες, πρέπει να διαιρείται στα ακόλουθα τμήματα: Σκοπός, Μέθοδοι, Αποτελέσματα, Συμπέρασμα. Στην ίδια σελίδα θα πρέπει

να σημειώνονται 3-10 λέξεις κλειδιά (Όροι Ευρετηρίου) που διευκολύνουν την αναζήτηση βιβλιογραφίας. Οι λέξεις-κλειδιά πρέπει να αντιστοιχούν στους διεθνείς όρους λεξικογράφησης του Index Medicus.

3. **Κείμενο:** Οι Ερευνητικές Εργασίες περιλαμβάνουν τα κεφάλαια: Εισαγωγή, Υλικό και Μέθοδοι, Αποτελέσματα και Συζήτηση. Η Εισαγωγή αναφέρει το λόγο για τον οποίο έγινε η εργασία, η μεθοδολογία περιλαμβάνει το πρωτόκολλο με βάση το οποίο έγινε η εργασία, τον τρόπο επιλογής υλικού ή ασθενών και τις τεχνικές που εφαρμόστηκαν. Εάν η μελέτη διενεργήθηκε σε ανθρώπους θα πρέπει να αναφέρεται ότι υπάρχει έγκριση από την Επιτροπή Δεοντολογίας (Τοπική ή Εθνική) του φορέα στον οποίο διεξάγονται ή από τον οποίο εγκρίνονται και ελέγχονται. Οι φαρμακευτικές ουσίες που τυχόν χρησιμοποιήθηκαν στη μελέτη θα πρέπει να αναγράφονται με την κοινόχρηστη ονομασία τους (και όχι με την εμπορική). Στις Ενδιαφέρουσες Περιπτώσεις ακολουθείται η εξής σειρά: Εισαγωγή, Περιγραφή Περίπτωσης και Συζήτηση. Στα υπόλοιπα είδη άρθρων το κείμενο διαμορφώνεται ανάλογα με τις απαιτήσεις και τους στόχους του συγγραφέα. Ορίσετε τις συντμήσεις την πρώτη φορά που χρησιμοποιούνται.
4. **Ευχαριστίες:** Να απευθύνονται μόνο σε άτομα, οργανισμούς, Ιδρύματα, κλπ που συνέβαλαν ουσιαστικά στην πραγματοποίηση της εργασίας.
5. **Αγγλική περίληψη:** Περιλαμβάνει τον τίτλο της εργασίας, τα ονόματα των συγγραφέων και το κέντρο όπου πραγματοποιήθηκε η εργασία, στα Αγγλικά. Στις Ερευνητικές Εργασίες, η περίληψη πρέπει να διαιρείται σε Objective, Methods, Results, Conclusion. Η περίληψη στις Ερευνητικές Εργασίες και στις Ανασκοπήσεις δεν θα πρέπει να υπερβαίνει τις 250 λέξεις, ενώ στις υπόλοιπες τις 150 λέξεις. Στο τέλος θα πρέπει να παρατίθενται 3-5 όροι ευρετηρίου στην Αγγλική (Key Words), σύμφωνα με το Index Medicus. Εργασίες που δε συνοδεύονται από Αγγλική περίληψη δε δημοσιεύονται στην Ελληνική Ρευματολογία.
6. **Βιβλιογραφικές παραπομπές:** Αριθμούνται με αύξοντα αριθμό ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, ως εκθέτες πριν την τελεία

ή κόμμα. Οι βιβλιογραφικές παραπομπές στις Ανασκοπήσεις δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 100, ενώ στα Άρθρα Σύνταξης τις 6 και χρησιμοποιείται ο τύπος αναγραφής τους που ακολουθείται στο Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (N Engl J Med 1997;336:306). Αναφέρεται το επώνυμο και τα αρχικά του ονόματος όλων των συγγραφέων, όταν αυτοί είναι έως 6. Όταν οι συγγραφείς είναι περισσότεροι από 6, αναγράφονται οι πρώτοι 6 και προστίθεται et al ή και συν. Ακολουθεί ο τίτλος της εργασίας, το όνομα του περιοδικού σε συντομία (όπως προτείνεται στο Index Medicus), το έτος έκδοσης του τεύχους, ο τόμος, η πρώτη και η τελευταία σελίδα του, π.χ. Altman R, Alarcon G, Appelrouth D, Bloch D, Borenstein D, Brandt K, et al. The American College of Rheumatology criteria for the classification and reporting of osteoarthritis of the hand. Arthritis Rheum 1990;33:1601-10.

Η χρησιμοποίηση περιλήψεων ως βιβλιογραφία γενικά θα πρέπει να αποφεύγεται, εάν ωστόσο κρίνεται απολύτως απαραίτητη η παράθεσή της μετά τον τίτλο της εργασίας θα πρέπει να αναγράφεται [abstract].

Εάν το όνομα του συγγραφέα δεν αναφέρεται, αναγράφεται ο τίτλος του άρθρου χωρίς τη λέξη anonymous.

Εργασίες συμπληρωμάτων (supplements) περιοδικών πρέπει να αναφέρουν τον αριθμό του συμπληρώματος μετά τον τόμο, π.χ. Arthritis Rheum 1999;42(Suppl1):238.

Εάν η παραπομπή αφορά κεφάλαιο βιβλίου αναφέρονται στη σειρά το επώνυμο με τα αρχικά των συγγραφέων, ο τίτλος του κεφαλαίου, το έτος έκδοσης, η πόλη όπου έγινε η έκδοση, ο εκδοτικός οίκος, το έτος έκδοσης, και οι σελίδες του κεφαλαίου, π.χ. George DL. Arthritis with skin and nail changes. In: Klippel JH, Deppie PA, editors. Practical Rheumatology . London: Mosby;1995. P21-34

Εργασίες που δεν ακολουθούν τις οδηγίες αναγραφής των βιβλιογραφικών παραπομπών δε δημοσιεύονται στην Ελληνική Ρευματολογία.

7. **Πίνακες:** Οι πίνακες θα πρέπει να είναι πρωτότυποι, τυπωμένοι σε διπλό διάστημα και να παρατίθεται ένας πίνακας σε κάθε σελίδα. Αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο, και έχουν σύντομη αλλά περιεκτική

λεζάντα. Οι επεξηγήσεις των συντομογραφιών δε δημοσιεύονται στην Ελληνική Ρευματολογία.

8. **Εικόνες (σχήματα φωτογραφίες):** Τα σχήματα θα πρέπει να είναι καλοφτιαγμένα με σινική μελάνη ή ηλεκτρονικά ή ευκρινώς φωτογραφημένα. Οι φωτογραφίες θα πρέπει να είναι ηλεκτρονικές υψηλής ανάλυσης (τουλάχιστον 300 dpi) ή τυπωμένες σε φωτογραφικό χαρτί (glossy). Στο πίσω μέρος του χαρτιού θα πρέπει να υπάρχει αυτοκόλλητη ετικέτα όπου σημειώνονται ο αριθμός της φωτογραφίας, το όνομα του πρώτου συγγραφέα και ένα βέλος που να δείχνει το άνω μέρος της φωτογραφίας. Τα γράμματα και οι αριθμοί θα πρέπει να είναι κατάλληλου μεγέθους, ώστε όταν σμικρυνθούν να είναι ευανάγνωστα. Οι εικόνες θα πρέπει να αποστέλλονται σε ξεχωριστό φάκελο και ανάμεσα σε δυο χαρτόνια. Οι τίτλοι των εικόνων με τον αριθμό τους θα πρέπει να αναγράφονται σε ξεχωριστή σελίδα. Επεξηγήσεις σχετικές με την εικόνα μπορεί να αναφερθούν στον τίτλο της εικόνας (λεζάντα). Εάν χρησιμοποιηθεί φωτογραφία ασθενούς θα πρέπει το πρόσωπό του να μην είναι αναγνωρίσιμο, αλλιώς θα πρέπει να συνοδεύεται από την έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς για δημοσίευση της φωτογραφίας. Εάν μια φωτογραφία έχει δημοσιευτεί αλλού, θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσης, γραπτή άδεια του εκδότη που έχει το copyright αναδημοσίευσης της φωτογραφίας. Εάν η φωτογραφία έχει παραχρηθεί από άλλη πηγή, θα πρέπει να αναφέρεται η πηγή προέλευσης στο τέλος της λεζάντας ή και τυχόν ευχαριστίες. Οι έγχρωμες φωτογραφίες αποστέλλονται σε δύο αντίτυπα με τα έγχρωμα αρνητικά και θετικά τους ή σε ηλεκτρονική μορφή ως διαφάνεια του power point ή ως jpg. Το κόστος αναπαραγωγής και εκτύπωσης των έγχρωμων εικόνων επιβαρύνει τους συγγραφείς.
9. **Λεζάντες εικόνων:** Τυπώνονται σε ξεχωριστή σελίδα σε διπλό διάστημα και αριθμούνται με αραβικούς αριθμούς, ανάλογα με τη σειρά που εμφανίζονται στο κείμενο. Εάν χρησιμοποιούνται γράμματα, βέλη ή αριθμοί στην εικόνα, θα πρέπει να επεξηγούνται στον τίτλο της εικόνας.
10. Η εργασία θα πρέπει να αποστέλλεται και σε CD σε αρχείο Microsoft Word με τις εικόνες σε ξεχωριστό αρχείο ως power point ή jpg.

Αγαπητοί Συνάδελφοι,

Με το 1ο αυτό τεύχος για το 2012 του περιοδικού Ελληνική Ρευματολογία, ευελπιστούμε στη βελτίωσή του και στην έγκαιρη τακτική έκδοσή του.

Ήδη, από το εξώφυλλο μπορείτε να διαπιστώσετε την αλλαγή που έχει επέλθει. Με τη νέα επιλογή γραμματοσειράς και μεγέθους, καθώς και με τα λιτά χρώματα που έχουν επιλεγεί για το εσωτερικό της έκδοσης στοχεύουμε, εκτός των άλλων, στην άνετη και ευχάριστη ανάγνωση του περιεχομένου.

Το περιεχόμενό του, για ακόμα μία φορά, συνεχίζει να χαρακτηρίζεται από μεθοδικότητα, καθώς αποτελείται από πρόσφατες ανασκοπήσεις, ενδιαφέρουσες μελέτες, κλινικές περιπτώσεις και επιλεγμένες περιλήψεις άρθρων διεθνούς βιβλιογραφίας.

Η ανανέωση αυτή που έχει επέλθει στο περιοδικό Ελληνική Ρευματολογία θα πρέπει να συνεχιστεί και στα επόμενα τεύχη και να εμπλουτιστεί το περιεχόμενό του, πράγμα που μπορεί να επιτευχθεί με την ουσιαστική βοήθειά σας, με την αποστολή από όλους τους συναδέλφους και μέλη της Ελληνικής Ρευματολογικής Εταιρείας διαφόρων ενδιαφερόντων άρθρων.

Η οποιαδήποτε ενδιαφέρουσα συγγραφή συμβάλλει, αναμφίβολα, σε καλύτερη εκπαίδευση.

Κλείνοντας, θα θέλαμε να τονίσουμε πως μαζί με το υλικό αναμένουμε και τις παρατηρήσεις σας, σχετικά με την ανανέωση και τη νέα δομή του περιοδικού.

Ευελπιστούμε, πως η συγκεκριμένη κίνηση θα αναδείξει ακόμα περισσότερο την έγκυρη έκδοσή μας, αλλά και θα συμβάλει ουσιαστικά στην ενημέρωση όλων των Ελλήνων Ρευματολόγων.

Με τιμή
Από τη Σύνταξη

Συστάσεις του ACR για τους δείκτες ενεργότητας της νόσου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας (American College of rheumatology, ACR) δημοσίευσε πρόσφατα δείκτες ενεργότητας νόσου για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) που συστήνει να καταγράφονται στην κλινική πράξη¹.

Είναι χρήσιμο να υπενθυμίσουμε ότι για την εκτίμηση της κατάστασης της νόσου στην παρακολούθηση του ασθενούς με RA χρειάζεται κάτι παραπάνω από ερωτήσεις του τύπου «είστε καλά;». Χρειάζεται η καταγραφή δεικτών ενεργότητας της RA που θα επιτρέψουν με μεγαλύτερη ακρίβεια την τροποποίηση ή αλλαγή της θεραπείας. Όταν σήμερα μιλάμε για χρησιμότητα εισαγωγής υπερήχων για την εκτίμηση της αρθρίτιδας, στερεί από επιχειρήματα η μη τήρηση ενός τουλάχιστον δείκτη ενεργότητας της νόσου. Οι δείκτες ενεργότητας της νόσου στη RA είναι σύνθετοι δείκτες που περιλαμβάνουν σφαιρική εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου από τον ασθενή (patient global assessment of disease activity, ptGA), σφαιρική εκτίμηση της δραστηριότητας της νόσου από τον ιατρό (physician global assessment of disease activity, phGA), TKE(0-100) ή CRP, αριθμό δι-ογκωμένων αρθρώσεων από 28 αρθρώσεις (28swollen joint count, 28SJC), αριθμό ευαίσθητων αρθρώσεων από 28 αρθρώσεις (28 tender joint count, 28TJC), ερωτηματολόγιο εκτίμησης υγείας (health assessment questionnaire, HAQ), και εκτίμηση έντασης πόνου σε αναλογική κλίμακα (visual analogue scale, VAS)

Οι δείκτες ενεργότητας που προτείνει το ACR είναι:

1. Σκορ ενεργότητας νόσου με 28 αρθρώσεις (Disease activity score with 28 joints, DAS28) (<http://www.das-score.nl>)
2. Απλοποιημένος δείκτης ενεργότητας νόσου (Simplified disease activity index, SDAI) (28SJC + 28TJC + ptGA + phGA + CRP)
3. Κλινικός δείκτης ενεργότητας νόσου (Clinical disease activity index, CDAI) (28SJC + 28TJC + ptGA + phGA)

πίνακας. Ταξινόμηση δραστηριότητας της νόσου στους δείκτες ενεργότητας της ΡΑ

ΔΕΙΚΤΗΣ	ΥΦΕΣΗ	ΗΠΙΑ	ΜΕΤΡΙΑ	ΥΨΗΛΗ
DAS28	< 2.6	2.6 έως < 3.2	3.2 έως 5.1	> 5.1
SDAI	≤ 3.3	> 3.3 έως 11	>11 έως 26	> 26
CDAI	≤ 2.8	> 2.8 έως 10	>10 έως 22	> 22

4. Κλίμακα ενεργότητας ασθενούς
(Patient activity scale, PAS)
(HAQ x 3.33 + pain VAS + ptGA VAS)/3
5. Κλίμακα ενεργότητας ασθενούς II
(Patient activity scale II, PAS II)
(HAQ-II x 3.33 + pain VAS + ptGA VAS)/3
6. Εκτίμηση ρουτίνας των σκορ δεικτών του ασθενούς με 3 μετρήσεις
(Routine assessment of patient index data with 3 measures, RAPID3)
(multidimensional HAQ x 3.33 + pain VAS + ptGA VAS)/3

Τα τελευταία 3 εργαλεία είναι εκτιμήσεις από τον ασθενή μόνο:

Το PAS περιλαμβάνει:

HAQ: 0-3; pain VAS: 0-10; pt GA VAS: 0-10.

Το PAS II περιλαμβάνει:

HAQ-II: 0-3; pain VAS: 0-10; pt GA VAS: 0-10

Το RAPID3 περιλαμβάνει:

multidimensional HAQ: 0-3; pain VAS: 0-10;
ptGA VAS: 0-10

Στους σύνθετους δείκτες μέτρησης ενεργότητας της νόσου, η σφαιρική εκτίμηση από τον ασθενή της δραστηριότητας της νόσου (patient's assessment of disease activity, ptGA) μπορεί να χρησιμοποιηθεί αντί της σφαιρικής εκτίμησης από τον ασθενή της γενικής υγείας (patient's assessment of general health, ptGA), και αντίστροφα.

Η ταξινόμηση της ενεργότητας της νόσου ανάλογα με τις τιμές στους πιο συχνά χρησιμοποιούμενους δείκτες ενεργότητας της ΡΑ φαίνονται στον **Πίνακα**.

abstract
American College
of Rheumatology
recommendations for the
disease activity indices in
rheumatoid arthritis

LAZAROS I. SAKKAS / ARETI VARNA
Department of Rheumatology,
University General Hospital of Larissa and
Medical School, Faculty of Health Sciences,
University of Thessaly

Βιβλιογραφία

1. Anderson J, Caplan L, Yazdany J, Robbins ML, Neogi T, Michaud K, et al. Rheumatoid arthritis disease activity measures; American College of rheumatology recommendations for the use in clinical practice. Arthritis Care Res 2012;64:640-47.

Ο ρόλος της Ιντερφερόνης τύπου I και των γενετικών παραγόντων IRF5 και STAT4 στο σύνδρομο Sjögren

Περίληψη

Το σύνδρομο Sjögren (SS) είναι μία συχνή αυτοάνοση πάθηση με κύριο γνώρισμα την καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων των εξωκρινών αδένων και την απώλεια της εκκριτικής τους δράσης με αποτέλεσμα την πρόκληση συμπτωμάτων ξηρότητας. Τα τελευταία χρόνια η συμβολή των μηχανισμών φυσικής ανοσίας και, ιδιαίτερα, του συστήματος της ιντερφερόνης τύπου I στην παθογένεση των αυτοανόσων νοσημάτων έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον των ερευνητών. Επιπλέον, η παρουσία πολυμορφισμών στα αλληλόμορφα γονίδια δύο μεταγραφικών παραγόντων -του IRF5 και STAT4- που ασκούν μεσοληβητική δράση στο μονοπάτι λειτουργίας της ιντερφερόνης τύπου I φαίνεται να συμβάλλουν στη γενετική επιρρέπεια του συνδρόμου Sjögren και άλλων αυτοανόσων παθήσεων.

Όροι ευρετηρίου

Σύνδρομο Sjögren (SS), αυτοάνοση πάθηση, Ιντερφερόνη τύπου I (IFN-I), μεταγραφικοί παράγοντες, IRF5 και STAT4

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το οξύ σύνδρομο Sjögren (SS) είναι μία χρόνια συστηματική αυτοάνοση πάθηση που χαρακτηρίζεται από την καταστροφή των επιθηλιακών κυττάρων των εξωκρινών αδένων και από την απώλεια της εκκριτικής τους δραστηριότητας^{1,2,3}. Οφείλεται τόσο στη λεμφοκυτταρική διήθηση αυτών των αδένων όσο και σε ρυθμιστικές διαταραχές του ανοσολογικού συστήματος, με παρουσία αυτοαντισωμάτων στον ορό. Ως επί το πλείστον επηρεάζονται οι σιελογόνοι και δακρυϊκοί αδένες με αποτέλεσμα την πρόκληση συμπτωμάτων ξηροστομίας και ξηροφθαλμίας^{4,5,6}. Αποτελεί κατά κύριο λόγο τη 2η πιο συχνή αυτοάνοση πάθηση στο σύνολο του πληθυσμού μετά τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, με περισσότερα από τέσσερα εκατομμύρια άτομα να προσβάλλονται στις ΗΠΑ. Προσβάλλει κυρίως γυναίκες κατά την 4η -6η δεκαετία ζωής, ενώ πολύ σπάνια εμφανίζεται στους άντρες και στα παιδιά.^{1,3,7}

Από τον 19ο αιώνα γίνονται αναφορές στην ιατρική βιβλιογραφία για την ύπαρξη ασθενών με χαρακτηριστικά συμπτώματα που εντάσσονται πλέον στο σύνδρομο Sjögren. Αρχικά, ο Σουηδός οφθαλμίατρος Henrik Sjögren μελέτησε την περίπτωση 19 ασθενών οι οποίοι παρουσίαζαν μία ιδιαίτερης μορφής ξηρότητα του κερατοειδούς χιτώνα, ενώ το 50% του συνόλου είχε μειωμένη έκκριση σιέλου και το 40% έπασχε ταυτόχρονα και από μίας μορφής παραμορφωτική αρθρίτιδα^{2,7}. Ο H. Sjögren ήταν ο πρώτος που κατανόησε πως όλα αυτά οφειλόνταν σε μία συστηματική πάθηση του ανοσολογικού συστήματος. Έκτοτε έχουν ενταθεί οι ερευνητικές προσπάθειες που αποσκοπούν στην καλύτερη κατανόηση των κλινικών, ορολογικών και ιστοπαθολογικών πτυχών της νόσου με απώτερο σκοπό την ανεύρεση νέων και αποτελεσματικών θεραπευτικών προσεγγίσεων².

Όπως προαναφέρθηκε, το σύνδρομο Sjögren αναγνωρίζεται από δύο συνήθη συμπτώματα -τη ξηροφθαλμία και τη ξηροστομία- τα οποία πλήττουν σημαντικά την ποιότητα ζωής του ασθενούς^{3,8}. Αφενός, η ξηροφθαλμία μπορεί

να επιφέρει ερεθισμό και φωτοευαισθησία στον ασθενή, ενώ σε πολύ προχωρημένες καταστάσεις ο κερατοειδής χιτώνας υπόκειται σε οφθαλμολογική βλάβη (ξηρά κερατοεπιπεφυκίτιδα). Αφετέρου, η ξηροστομία προκαλεί δυσχέρεια μάσησης και κατάποσης και αυξημένη τερηδόνα δοντιών⁹. Επίσης -εκτός από τους οφθαλμούς και τη στοματική κοιλότητα- ξηρότητα μπορεί να αναπτυχθεί και στο βλεννογόνο της μύτης, στο φάρυγγα ή το λάρυγγα καθώς και στην αναπνευστική οδό προκαλώντας έντονο βήχα^{9,10,11,12}. Πέραν της δυσλειτουργίας των εξωκρινών αδένων, το σύνδρομο χαρακτηρίζεται από συστηματική προσβολή πολλών οργάνων/συστημάτων συμπεριλαμβανομένων των αρθρώσεων, του δέρματος, των νεφρών και του ήπατος, των πνευμόνων και σε λιγότερο βαθμό του νευρικού συστήματος 13. Ακόμη, έχει καταγραφεί αυξημένη πιθανότητα ανάπτυξης κακοήθους λεμφώματος σε ασθενείς με σύνδρομο Sjögren σε σχέση με άλλα άτομα⁸.

Κλασικά, το σύνδρομο Sjögren διαχωρίζεται σε δύο κύριους υποτύπους: **(α) το πρωτοπαθές σύνδρομο:** το οποίο χαρακτηρίζεται από απουσία άλλης υποκείμενης αυτοάνοσης νόσου και **(β) το δευτεροπαθές σύνδρομο:** το οποίο μαζί με τη ξηροστομία και ξηροφθαλμία περιλαμβάνει και την ταυτόχρονη παρουσία μίας άλλης αυτοάνοσης νόσου, όπως της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, του συστηματικού σκληροδέρματος ή του συστηματικού ερυθηματώδη λύκου (ΣΕΛ)^{1,9,11,13}.

ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

Παρά το σημαντικό αριθμό των ερευνητικών εργασιών με στόχο τη μελέτη και την κατανόηση της αιτιοπαθογένειας του συνδρόμου Sjögren, οι μηχανισμοί που οδηγούν στην ανάπτυξη της νόσου δεν έχουν πλήρως αποσαφηνιστεί. Πιστεύεται ότι οφείλεται σ' ένα συνδυασμό παραγόντων κατά τον οποίο η αλληλεπίδραση γενετικών, ορμονικών και περιβαλλοντικών παραγόντων (π.χ. το στρες, ή η παρουσία ιών) οδηγεί σε υπερλειτουργία του ανοσολογικού συστήματος.^{8,16,17}

Ποικίλοι ιοί έχουν ενοχοποιηθεί (ρετροϊοί, HCV, Epstein-Barr, Coxsackie) για την παθογένεση της νόσου. Οι πλείστοι απ' αυτούς - ως παθογόνοι μικροοργανισμοί- εισβάλλουν στον οργανισμό, εγκαθίστανται και πολλαπλασιάζονται στους ιστούς - στόχους τους με συνέπεια να προκαλείται είτε τοπική είτε συστηματική φλεγμονή^{1,4,15}.

Όσο αφορά το ρόλο των ορμονών, αυτός δεν είναι απόλυτα ξεκάθαρος αν και τα επιδημιολογικά στοιχεία, δηλαδή το υψηλό ποσοστό των γυναικών έναντι

των ανδρών που το φέρουν και η προχωρημένη ηλικία εμφάνισης του συνδρόμου παραπέμπουν και σε ορμονική αιτιολογία².

Αρκετά δεδομένα, επίσης, υποδεικνύουν τον αιτιοπαθογενετικό ρόλο του γενετικού υπόβαθρου, αφού πέραν του οικογενειακού ιστορικού, οι ασθενείς φέρουν συγκεκριμένα αλληλόμορφα της MHC τάξης II του συμπλόκου ιστοσυμβατότητας, τα οποία συνδέονται με τη ρύθμιση του ανοσολογικού συστήματος⁷. Ειδικότερα, το αλληλόμορφο HLA-DR3 παρουσιάζει υψηλή συχνότητα εμφάνισης στο πρωτοπαθές σύνδρομο Sjögren και το HLA-DR4 αλληλόμορφο καταγράφηκε σε αυξημένη συχνότητα στο δευτεροπαθές. Ακόμη, η ύπαρξη του αυτοαντισώματος αντί-Ro/SSA συνδέθηκε με το HLA-DRB1*15 ενώ η παρουσία του αντί-La/SSB συσχετίστηκε με το αλληλόμορφο HLA-DRB1*03^{7,18}.

Επιπλέον, ο σημαντικά μεγάλος αριθμός αντιγράφων δύο γονιδίων που συμμετέχουν στον έλεγχο και τη ρύθμιση του ανοσολογικού συστήματος-του FCGR3B και του CCL3L1- φαίνεται να προσδίδει ένα επιπλέον βαθμό επιρρέειας στο σύνδρομο Sjögren, ενώ η απρόσφορη έκφραση ενδογενών μεταθετών στοιχείων στους σιελογόνους αδένες ίσως έχει κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη αυτού του συνδρόμου^{2,19}. Ακόμη, και η μη σωστή ρύθμιση της απόπτωσης μπορεί να διεγείρει τη λεμφοκυτταρική διήθηση και αυτό αποδεικνύεται από τον εντοπισμό των πυρηνικών Ro/SSA και La/SSB -που λειτουργούν και ως ενδογενή αντιγόνα- στην επιφάνεια των αποπτωτικών κυττάρων των σιελογόνων αδένων¹⁰.

Αρκετοί ερευνητές έχουν υποστηρίξει ορισμένες κυτταροκίνες παίζουν καθοριστικό ρόλο στη παθογένεια της νόσου¹⁵. Πιθανόν, ο ρόλος-κλειδί που έχουν να οφείλεται στην ενεργοποίηση είτε της κυτταρικής είτε της χυμικής αυτοάνοσης διαδικασίας²⁰.

Μία απ' αυτές τις κυτοκίνες είναι η BAFF (B-cell survival factor), η οποία ανήκει στους προσδέτες της υπεροικογένειας των TNF παραγόντων και συμμετέχει στη ρύθμιση της επιβίωσης και της ωρίμανσης των B-κυττάρων¹⁰. Είναι ένας από τους σημαντικούς μεσολαβητές της παθογένειας του συνδρόμου Sjögren αλλά και άλλων αυτοάνοσων παθήσεων αφού υπερεκφράζεται τόσο στον ορό όσο και στους εκκριτικούς αδένες των ασθενών και μεσολαβεί στη διατήρηση των σημάτων που προάγουν την αυτο-ενεργοποίηση των B-λεμφοκυττάρων^{2,10,21}.

Μία δεύτερη κυτοκίνη, η ιντερφερόνη τύπου I (IFN-I), αποτελεί ένα σημαντικό επαγωγέα της αυτοάνοσης απόκρισης. Μέσω της σύνδεσης με τον σύστοιχο υπο-

δοχεία, επάγει τη μεταγραφή και την υπερέκφραση διαφόρων γονιδίων κατεξοχήν με αντική δράση, ενώ ενδιαφέρον είναι και το γεγονός ότι προωθεί τη μεταγραφή του BAFF γονιδίου στα σιελογόνα επιθηλιακά κύτταρα υποβοηθώντας έμμεσα την επιβίωση και τη λειτουργία των B-κυττάρων^{21,22}. Επιπλέον, η κύρια πηγή παραγωγής της IFN-I, τα πλασματοκυτταρικά δένδριτικά κύτταρα (PDCs), εντοπίζονται και αυτά σε υψηλές συγκεντρώσεις στα όργανα-στόχους του συνδρόμου Sjögren¹⁸. Πρόσφατα ερευνητικά στοιχεία υποστηρίζουν, ακόμη, ότι η παρουσία των αυτοαντισωμάτων και των ελεύθερων snRNA από τα αποπτωτικά κύτταρα οδηγεί στη δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων, τα οποία δεσμεύονται με τα PDCs και επάγουν την παραγωγή περισσότερης IFN-I^{22,23}. Επιπλέον παράγοντες που συσχετίζονται με τη νόσο, όπως η IL-17, αλλά και διάφοροι πολυμορφισμοί σημαντικών γονιδίων όπως του IRF5 και STAT4 - που συμμετέχουν ενεργά στο IFN-I μονοπάτι και στην IFN-I σηματοδότηση- υποδηλώνοντας πως υπάρχει μία γενετική προδιάθεση στην ανάπτυξη του συνδρόμου Sjögren^{2,22,24}.

ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΕΣ ΤΥΠΟΥ Ι- Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥΣ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΤΟΥ ΣΣ

Οι ιντερφερόνες (IFNs) είναι μία σημαντική ομάδα κυτοκινών, οι οποίες παράγονται και ελευθερώνονται από διάφορους κυτταρικούς πληθυσμούς ως απάντηση σε ενδογενή ή εξωγενή ερεθίσματα όπως π.χ. βακτήρια, και ιούς εμποδίζοντας τον πολλαπλασιασμό των ιών στα κύτταρα-στόχους^{4,11,15}.

Ανακαλύφθηκαν τη δεκαετία του '50 από τους επιστήμονες Isaacs και Lindenmann²⁵ και από τότε όλο και περισσότερα στοιχεία έρχονται στο φως για τον τρόπο παραγωγής και τον τρόπο δράσης τους.

Ανήκουν στην κλασική οικογένεια των κυτοκινών α-έλικας και με βάση τη χρωμοσωμική τους θέση, την αμινοξική ακολουθία αλλά και την ειδικότητα του υποδοχέα τους ταξινομούνται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες ιντερφερονών (IFNs): την IFN τύπου I, την IFN τύπου II και την IFN τύπου III^{16,26,27}.

Ιδιαίτερη προσοχή δόθηκε στην πρώτη κατηγορία (IFN-I), γιατί έχει ανιχνευθεί σε πολλές αυτοάνοσες παθήσεις, ενώ η χρήση μονοκλωνικών αντισωμάτων εναντίον της οδήγησε σε σημαντικές ανοσο-απαντήσεις του οργανισμού^{16,21,25}.

Στον άνθρωπο τα γονίδια που κωδικοποιούν τις ιντερφερόνες τύπου I εντοπίζονται στο μικρό σκέλος του χρωμοσώματος 9 (9p22) και περιλαμβάνουν 20 διαφο-

ρετικά γονίδια για την IFNα από τα οποία τα 13 είναι λειτουργικά καθώς και από ένα γονίδιο για τις IFN-β, IFN-δ, IFN-ε, IFN-κ και IFN-ω^{25,27,28}. Μέχρι στιγμής δεν είναι πλήρως κατανοητή η παρουσία αυτού του μεγάλου αριθμού γονιδίων για τις ιντερφερόνες τύπου I πιθανό να δικαιολογεί το ευρύ φάσμα κλινικών δραστηριοτήτων στο οποίο συμμετέχουν και την προσπάθεια επίτευξης μίας ουσιαστικής αντικής απάντησης των κυττάρων^{23,29,30}.

ΣΥΝΘΕΣΗ ΤΩΝ IFN-I

Αν και πολλά εμπύρνα κύτταρα έχουν εμπλακεί στην παραγωγή των IFN-I, εντούτοις η κύρια πηγή παραγωγής είναι τα πλασματοκυτταρικά δένδριτικά κύτταρα (PDCs), τα οποία καλούνται και «φυσικοί επαγωγείς» αυτής της κατηγορίας κυτοκινών^{6,27,30,31}. Έχουν τη δυνατότητα και την ικανότητα να παράγουν έως και 1000 φορές μεγαλύτερη συγκέντρωση IFNα/IFNβ από οποιονδήποτε άλλο κυτταρικό τύπο με σκοπό την αντιμετώπιση και εξόντωση των παθογόνων μικροοργανισμών^{4,31}. Χαρακτηριστική είναι και η αναφορά των Nordmark et al. (2006), οι οποίοι υποστήριξαν ότι ένα PDC κύτταρο έπειτα από έκθεσή του σε ένα DNA ή RNA ιό μπορεί να συνθέσει μέχρι και 109 μόρια IFN-I σε 12h¹⁵.

Τα PDCs εντοπίζονται κυρίως στο περιφερικό αίμα των φυσιολογικών ατόμων, ενώ στις περιπτώσεις αυτοάνοσων παθήσεων προσλαμβάνονται επιλεκτικά στην περιοχή του ιστού-στόχου και εμφανίζονται σε αυξημένα επίπεδα^{6,33}. Ειδικότερα, στο σύνδρομο Sjögren η χημειοκίνη CXCL-12 - που εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα των σιελογόνων αδένων - επάγει τη συνεχή προσέλευση των PDCs στους συγκεκριμένους αδένες ώστε να παραχθεί και να ελευθερωθεί υψηλή συγκέντρωση IFN-I^{6,15,34} προκαλώντας ενεργοποίηση των λεμφοκυττάρων και αυξημένη δραστηριότητα μεταλλοπρωτεασών (φλεγμονώδεις πρωτεΐνες)²⁴.

Όλα τα κύτταρα που είναι υπεύθυνα για τη σύνθεση των IFN-I εκφράζουν μία συντηρημένη οικογένεια δι-αμεμβρανικών πρωτεϊνών, τους TLR υποδοχείς (Toll-like receptors) οι οποίοι αναγνωρίζουν και δεσμεύουν είτε μικροβιακά μοτίβα (PAMPs) όπως π.χ. λιποπολυσακχαρίτες ή βακτηριακές λιποπρωτεΐνες είτε νουκλεϊνικά οξέα, με απώτερο σκοπό να σηματοδοτήσουν την έναρξη της μεταγραφής των IFN-I γονιδίων^{27,28,35}. Συγκεκριμένα το ενδόσωμα των PDCs εκφράζει τους TLR-7 και TLR-9 υποδοχείς, οι οποίοι αναγνωρίζουν αντίστοιχα ιικά μονοκλωνικά RNA και μη-μεθυλιωμένο DNA^{25,27}. Ακολούθως το σύμπλοκο των TLR υποδοχέ-

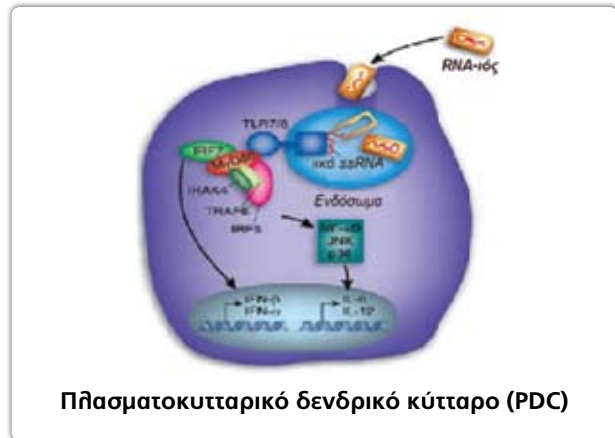
ων με τους προσδέτες τους φωσφορυλιώνει και ενεργοποιεί τους ρυθμιστικούς παράγοντες ιντερφερόνης (IRFs) καθώς και τον πυρηνικό παράγοντα NF-κB ώστε να διμεριστούν και να μετακινηθούν προς τον πυρήνα όπου και θα επάγουν τη μεταγραφή των IFN-γονιδίων²⁵. **(Εικ. 1)**

Αν και δεν έχουν διασαφηνιστεί πλήρως οι παράγοντες που σηματοδοτούν την έναρξη της μεταγραφής των IFN-γονιδίων, θεωρείται ότι οφείλεται στη δράση ενδογενών και εξωγενών στοιχείων, τα οποία συνδέονται στον Fc υποδοχέα των PDCs κυττάρων, ακολουθεί η είσοδος τους στο κύτταρο και η μετέπειτα σύνδεσή τους με τους TLRs ώστε να ξεκινήσει το μονοπάτι σύνθεσης των ιντερφερονών⁵.

Οι Bave et al. (2005) υποστήριξαν πως ο κύριος επαγωγέας για την παραγωγή IFN τύπου Ι στο σύνδρομο Sjögren και σε όλες σχεδόν τις αυτοάνοσες παθήσεις, είναι τα ανοσοσύμπλοκα που δημιουργούνται από την αλληλεπίδραση των αυτοαντισωμάτων και των πυρηνικών μορίων που δρουν ως αντιγόνα, διεγείροντας ουσιαστικά τη TLR-εξαρτώμενη δράση των PDCs κυττάρων^{17,34,36}. Επίσης, σε πειραματική μελέτη ασθενών με σύνδρομο Sjögren, ριβονουκλεοπρωτεϊνικά σωματίδια που περιείχαν snRNA ή τον αντιγονικό στόχο Ro52, έδιναν σήμα για έναρξη της IFNα-σύνθεσης¹⁶. Ενδιαφέρουσες είναι και οι παρατηρήσεις των εργαστηρίων των Nordmark et al (2009) και Bave et al. (2005) σε ορό ασθενών με αυτό το σύνδρομο, ο οποίος αναμειγνυόταν με στοιχεία αποπτωτικών και νεκρωτικών κυττάρων ή περιείχε αντισώματα έναντι των RNA-δεσμευτικών πρωτεϊνών SSA και SSB και λειτουργούσε ως επαγωγέας της IFN-I παραγωγής *in vitro*^{5,17}. Πέρα απ' όλα αυτά, ίσως και η αυτοφαγία να έχει κάποιο ρόλο τόσο στην έναρξη της IFN-μεταγραφής όσο και στην ανοσο-απάντηση του οργανισμού αφού σε πειραματικά μοντέλα στα οποία απουσίαζε το σχετικό γονίδιο με την αυτοφαγία παρατηρήθηκε μειωμένη IFN-α απάντηση και αδυναμία στην εξόντωση των παθογόνων μικροοργανισμών²⁸.

ΤΟ ΜΟΝΟΠΑΤΙ ΔΡΑΣΗΣ ΤΗΣ IFN-I

Η αντική δράση που παρουσιάζει η ιντερφερόνη τύπου Ι έπειτα από την ιογενή λοίμωξη του οργανισμού οφείλεται κυρίως στην ενεργοποίηση του IFN-μονοπατιού στο οποίο συμμετέχει ενεργά και στη μεταγραφή των IFN-ρυθμιζόμενων γονιδίων. Τα προϊόντα των γονιδίων δρουν συνεργατικά με την ιντερφερόνη με σκοπό την άμεση αναστολή του ιικού πολλαπλασιασμού και της μετάφρασης του ιικού mRNA στα όργανα-στόχους,



Πλάσματοκυτταρικό δενδρικό κύτταρο (PDC)

εικόνα 1. TLR-εξαρτώμενη παραγωγή Ιντερφερόνης τύπου Ι έπειτα από ιογενή λοίμωξη

αλλά και την οριοθέτηση της εξάπλωσης των παθογόνων μικροοργανισμών στα γειτονικά κύτταρα^{16,37}.

Όλες οι ιντερφερόνες τύπου Ι αναγνωρίζονται και δεσμεύονται από ένα κοινό επιφανειακό κυτταρικό υποδοχέα, τον IFNAR, ο οποίος είναι το αποτέλεσμα διμερισμού δύο υπο-ομάδων: της IFNAR1 και της IFNAR2^{23,25,29,33}. Η δέσμευση των IFN-I πυροδοτεί το JAK-STAT σηματοδοτικό μονοπάτι, το οποίο αποτελείται από δύο Janus τυροσινικές κινάσες, JAK-1 και Tyk-2, και δύο μέλη της οικογένειας των μετατροπέων σήματος και ενεργοποιητών της μεταγραφής, STAT1 και STAT2. Συγκεκριμένα, το σύμπλοκο IFN-I και IFNAR οδηγεί σε αυτοφωσφορυλίωση τον υποδοχέα, ο οποίος έπειτα συνδέεται - μέσω των κυτταροπλασματικών περιοχών των IFNAR1 και IFNAR2 τμημάτων του - με τις JAK-1 και Tyk-2 κινάσες ώστε να ενεργοποιηθούν και να φωσφορυλιώσουν τις STAT1 και STAT2 πρωτεΐνες^{16,23,29}. Οι τελευταίες δημιουργούν είτε ομοδιμερή είτε ετεροδιμερή σύμπλοκα που θα μετακινηθούν στον πυρήνα και θα συνδεθούν με τον IRF9 παράγοντα ώστε να δημιουργήσουν το ετεροδιμερές σύμπλοκο ISGF3 (IFN- stimulated genetic factor 3) με σκοπό να δεσμευτεί στα IFN απαντητικά στοιχεία του υποκινητή των IFN-ρυθμιζόμενων γονιδίων και να ξεκινήσει η μεταγραφή των τελευταίων^{23,29,33}.

Τα προϊόντα των γονιδίων αυτών, όπως προαναφέρθηκε, εμποδίζουν τον ιικό πολλαπλασιασμό ενώ ταυτόχρονα ενισχύουν την έκφραση των MHC I μορίων ιστοσυμβατότητας και γενικά όλων εκείνων των παραγόντων που προάγουν την δραστηριότητα της ιντερφε-

ρόνης τύπου I και συμβάλλουν στην αντική δράση του ανοσολογικού συστήματος³⁰.

Η ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΟΥ SS ΑΠΟ ΤΗΝ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗ ΤΥΠΟΥ I

Πολλά δεδομένα υποστηρίζουν ότι οι ανοσολογικές απαντήσεις του οργανισμού στα αυτοάνοσα νοσήματα οφείλονται στην παρουσία της Ίσφραγίδας IFNM, δηλαδή την παρουσία υψηλής συγκέντρωσης IFN-I στο πλάσμα και την υπερέκφραση των ρυθμιζόμενων από την ιντερφερόνη γονιδίων. Όπως έγινε αντιληπτό από διάφορα επιστημονικά κέντρα, στο σάλιο και στις βιοψίες σιελογόνου αδένου από ασθενείς που έφεραν το σύνδρομο Sjögren υπήρξε υπερέκφραση πληθώρας τέτοιων γονιδίων που συνδέθηκε με την παρουσία φλεγμονής στο συγκεκριμένο αδένου και την ταυτόχρονη διέγερση των T-λεμφοκυττάρων, την παραγωγή αυτοαντισωμάτων ενάντια στα Ro/SSA και La/SSB ριβονουκλεοπρωτεϊνικά σύμπλοκα καθώς και τα υψηλά επίπεδα IFNa λόγω της διαταραχής ρύθμισης των PDCs κυττάρων^{38,39,40}.

Η ιντερφερόνη τύπου I εμφανίζει πλειοτροπική δράση στους διάφορους κυτταρικούς τύπους επηρεάζοντας αναλόγως και την ανοσολογική ανταπόκριση του οργανισμού^{25,36}. Η πρώτη γνωστή γενετική σύνδεση μεταξύ της IFN-I και του συνδρόμου Sjögren παρουσιάστηκε στα τέλη της δεκαετίας του '70 από την παρατήρηση υψηλών επιπέδων IFNa στον ορό ασθενών και έκτοτε επιβεβαιώθηκε με κυτταρικές και μοριακές αναλύσεις^{27,31}.

Η κυτοκίνη αυτή, πέρα από το σημαντικό ρόλο που έχει στην αντιμετώπιση της ιογενούς λοίμωξης, είναι υπεύθυνη και για ένα ευρύ φάσμα βιολογικών ρυθμιστικών λειτουργιών που επηρεάζονται από τη συνεχή παραγωγή και ελευθέρωση της στον ορό των ασθενών. ΜΕ αυτό τον τρόπο συμβάλλει στην πρόκληση αυτοανοσίας και χρόνιας φλεγμονής εξαιτίας της ικανότητάς της να προσελκύει επιπλέον κύτταρα και χημειοκίνες στους προσβεβλημένους ιστούς^{4,30,40}.

Στο σύνδρομο Sjögren, η IFN-I είναι υπεύθυνη για αρκετά ανοσολογικά φαινόμενα. Προάγει την επιβίωση, ωρίμανση και ενεργοποίηση διαφόρων υποομάδων των δενδριτικών κυττάρων και κυρίως των πλασματοκυτταρικών δενδριτικών κυττάρων ενώ ταυτόχρονα προωθεί και την αντιγονοπαρουσιαστική τους δραστηριότητα^{16,31}. Συμμετέχει έμμεσα στην ενεργοποίηση των B-κυττάρων επάγοντας τη μεταγραφή των BAFF και APRIL γονιδίων, τα προϊόντα των οποίων συμβάλλουν στην επιβίωση των B-λεμφοκυττάρων και την

παραγωγή αντισωμάτων^{42,43}. Επιπλέον, ενισχύει τον πολλαπλασιασμό και τη δράση των T-λεμφοκυττάρων μέσω της IFNa ή της IL-15 ενεργοποίησης^{16,28,44} ενώ συμβάλλει και στην κυτταροτοξική απάντηση των NK κυττάρων (natural killer cells) προς τα παθολόγνα προωθώντας τη σύνθεση και ελευθέρωση IFN-γ απεαυτά^{25,28}.

Το 2005 οι Bave et al. παρατήρησαν αυξημένο αριθμό κυττάρων που παράγουν ιντερφερόνη στους σιελογόγους αδένες ασθενών με σύνδρομο Sjögren. Ως πηγή προέλευσης των αυξημένων αυτών επιπέδων θεώρησαν την παρουσία συμπλεγμάτων ενδογενών νουκλεϊκών οξέων με αντί-Ro/SSA αντισώματα, τα οποία δρουν διεγερτικά σε επίπεδο πλασμακυτταροειδών δενδριτικών κυττάρων.¹⁷

Πειραματικά δεδομένα υπογραμμίζουν ότι η παραγωγή της IFNa μπορεί να μειωθεί με τη χρήση αντισωμάτων εναντίον του BDCA2 αντιγόνου (Blood dendritic cell antigen 2), το οποίο εκφράζεται στα PDCs κύτταρα αναστέλλοντας την ωρίμανση και τη λειτουργία τους¹⁵. Επίσης, η χρήση πρωτεοσωμικών αναστολέων επέφερε τον τερματισμό στη δραστηριότητα των PDCs λόγω μεταβολής της ενδοπλασματικής ομοίωσης ή/και παρεμπόδισης της ενδοκυτταρικής διακίνησης μορίων που συμμετέχουν στο μονοπάτι σύνθεσης της IFN-I. Φυσικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν και ανταγωνιστές της IFN-I για τη δέσμευση στους ιντερφερονικούς υποδοχείς όπως επίσης και αναστολείς της δράσης αυτών των υποδοχέων^{15,27}.

Η χορήγηση από το στόμα μικρής δόσης IFNa για καθορισμένο χρονικό διάστημα είχε ευεργετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση του συνδρόμου Sjögren βελτιώνοντας αρκετά τη λειτουργία των σιελογόγων αδένων^{11,38}. Πρώτος ο Shiozawa και οι συνεργάτες του, το 1993, ανέφεραν τα οφέλη σε ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών με κυριότερο όφελος την αύξηση της ροής σιέλου. Παρατήρησαν ακόμη μείωση του βαθμού διήθησης των λεμφοκυττάρων και βελτίωση της ιστοπαθολογικής εικόνας των επιθηλιακών ιστών^{4,11,48}.

Παρόλα αυτά, ο μηχανισμός με τον οποίο επάγονται αυτές οι ευεργετικές δράσεις δεν έχει πλήρως κατανοηθεί. Οι Ship et al. (1999) πρότειναν πως η είσοδος της κυτοκίνης στη στοματική κοιλότητα πιθανόν να φωσφορυλιώνει και να ενεργοποιεί τους IFN- υποδοχείς που υπάρχουν στα κύτταρα του στόματος και του φάρυγγα, με αποτέλεσμα να σηματοδοτούν την έναρξη ενός καταρράκτη γεγονότων που θα οδηγήσει στη μεταγραφή γονιδίων όπως π.χ. της ακουοπορίνης-5 με στόχο την αυξημένη έκκριση σιέλου^{3,4,49}.

Ο ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΜΕΤΑΓΡΑΦΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ IRF5 ΚΑΙ STAT4 ΣΤΟ SS

Μέσα από τις ερευνητικές μελέτες των Nordmark et al. (2009) αλλά και άλλων επιστημόνων, έγινε αντιληπτό ότι η μεσολαβητική δράση που έχει τόσο ο ρυθμιστικός παράγοντας ιντερφερόνης (IRF5) όσο και ο παράγοντας μεταγωγής σήματος STAT4 στο σύνδρομο Sjögren συνδέεται άμεσα με το μονοπάτι δράσης της ιντερφερόνης τύπου Ι^{5,15}.

Ειδικότερα, η γενετική ευαισθησία που παρουσιάζεται στο σύνδρομο οφείλεται εκτός των άλλων και στην ύπαρξη πολυμορφικών δεικτών στα αλληλόμορφα γονίδια IRF5 και STAT4, οι οποίοι δρώντας είτε ανεξάρτητα είτε αθροιστικά επηρεάζουν τη λειτουργικότητα του IFN-συστήματος στις αυτοάνοσες και φλεγμονώδεις παθήσεις^{16,35,45}.

ΡΥΘΜΙΣΤΙΚΟΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΑΣ ΙΝΤΕΡΦΕΡΟΝΗΣ (IRF5)

Ο ρυθμιστικός παράγοντας ιντερφερόνης IRF5 είναι ένα από τα εννέα μέλη της IRF-οικογένειας των μεταγραφικών παραγόντων οι οποίοι εμπλέκονται στην αντική άμυνα του οργανισμού, στη διαδικασία της απόπτωσης αλλά και στην κυτταρική ανάπτυξη²⁸. Μοριακά χαρακτηρίζονται από την παρουσία μίας συντηρημένης αλληλουχίας 120 αμινοξέων με μορφή έλικας-στροφής-έλικας (DBD) που αναγνωρίζεται και δεσμεύεται με τα αντίστοιχα συντηρημένα ISRE στοιχεία (IFN-stimulated response elements) του υποκινητή των IFN-γονιδίων^{25,35}.

Ο IRF5 θεωρείται ένας από τους πιο σημαντικούς και πολύ καλά μελετημένους γενετικούς παράγοντες του ανοσολογικού συστήματος αφού συμμετέχει τόσο στο μονοπάτι σύνθεσης της IFN-I όσο και στο μονοπάτι δράσης της με σκοπό την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού στην εισβολή των παθογόνων μικροοργανισμών^{16,28,35,46}.

Σε μοριακές αναλύσεις ασθενών με το σύνδρομο Sjögren, εντοπίζεται στα PDCs και Β-λεμφοκύτταρα, ενώ μπορεί να εκφραστεί και σε άλλους κυτταρικούς πλυθυσμούς μέσω της IFN-I δράσης³⁵. Επιπλέον, η IFNα και IFNβ αλλά και προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες όπως π.χ. ο TNFα και η IL-6, μπορούν να ενισχύσουν τη δραστηριότητά του και κυρίως την TLR-εξαρτώμενη μεταγραφή των IFNα και IFNβ γονιδίων καθώς και των φλεγμονωδών κυτοκινών^{28,35}.

Ταυτόχρονα, αρκετοί λειτουργικοί πολυμορφισμοί που εντοπίζονται στο IRF5 γονίδιο προωθούν την αυξη-

μένη έκφρασή του στους ασθενείς με το σύνδρομο Sjögren. Γενετικές αναλύσεις που διεξήγαγαν Γάλλοι επιστήμονες σε Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς, ταυτοποίησαν τέσσερις IRF5-πολυμορφισμούς, από τους οποίους οι δύο -ο rs 204640 και η CGGGG εισαγωγή/διαγραφή- πιστεύεται πως καθορίζουν γονιδιακά την παθογένεια τόσο του SS όσο και άλλων συγγενικών παθήσεων^{16,28}.

Ο rs 204640 πολυμορφισμός εντοπίζεται στη χρωμοσωμική θέση 7q32, δύο βάσεις καθοδικά από τη συντηρημένη GT περιοχή ματίσματος του εξωνίου 1B^{5,16} δημιουργώντας ένα εναλλακτικό εξώνιο 1B στο IRF5 γονίδιο και συνεπώς μία εναλλακτική μορφή IRF5-mRNA. Αργότερα οι Miceli et al. (2007) υποστήριξαν πως η παρουσία της συγκεκριμένης εναλλαγής σε άτομα που έφεραν ένα ή δύο αντίγραφα αυτού του γονιδίου ευθυνόταν για τον υψηλό κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου Sjögren¹⁸.

Ένας άλλος IRF5 πολυμορφισμός που χαρακτηρίζεται και ως 5 bp CGGGG εισαγωγή/διαγραφή, εντοπίστηκε στη γονιδιακή περιοχή του υποκινητή. Συγκεκριμένα τοποθετείται 64 βάσεις ανοδικά του εξωνίου 1A 5.46 δημιουργώντας στο IRF5 αλληλόμορφο μία επιπρόσθετη πλευρά δέσμευσης για μεταγραφικούς παράγοντες όπως π.χ. για την SP1 πρωτεΐνη, με συνέπεια οι τελευταίοι να αλληλεπιδρούν με τα ISRE στοιχεία του DNA αυξάνοντας το ρυθμό μεταγραφής και έκφρασης των γονιδίων που ρυθμίζονται από την ιντερφερόνη τύπου Ι^{25,28,35}.

Επίσης, καλλιέργειες σιελογόνων επιθηλιακών κυττάρων και μονοκύτταρων κυττάρων του περιφερικού αίματος (PBMCs) από SS-ασθενείς που έφεραν τον πιο πάνω πολυμορφισμό, παρουσίασαν υψηλά επίπεδα του IRF5 μεταγράφου^{5,46}. Ουσιαστικά έγινε αντιληπτό ότι η παρουσία των γενετικών πολυμορφισμών επάγει την αύξηση των IRF5 επιπέδων στα κύτταρα-στόχους των αυτοάνοσων παθήσεων έπειτα από τη διέγερση του ανοσολογικού συστήματος από τους λοιμογόνους παράγοντες⁴⁶.

Επιπλέον, δύο άλλοι ταυτοποιημένοι πολυμορφισμοί στο IRF5-γονίδιο, επηρεάζουν και μεταβάλλουν τη βιολογική του δράση στο σύνδρομο Sjögren. Ο rs 2280714 παρουσιάζεται 5 βάσεις καθοδικά του γονιδίου ελέγχοντας και ρυθμίζοντας την έκφραση του τελευταίου ενώ πρόσφατα συνδέθηκε και με την παρουσία αυτοαντισωμάτων στο συγκεκριμένο σύνδρομο και τέλος ο rs 10954213-A ευθύνεται για τη δημιουργία επιπλέον γονιδιακών αντιγράφων του IRF5 αλλά και για την υπερέκφραση των ισομορφών του 1B εξωνίου²⁸.

ΜΕΤΑΓΩΓΕΑΣ ΣΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΤΗΣ ΤΗΣ ΜΕΤΑΓΡΑΦΗΣ STAT4

Ο σηματοδοτικός μεταγωγέας και ενεργοποιητής της μεταγραφής STAT4, είναι ένα από τα 7 μέλη της οικογένειας των STATs μεταγραφικών παραγόντων, ο οποίος ενεργοποιείται από ένα ευρύ φάσμα κυτοκινών συμπεριλαμβανομένων των ιντερλευκινών IL-12 και IL-13 και της ιντερφερόνης τύπου I. Το αποτέλεσμα είναι να δημιουργηθούν STAT4-ομοδιμερή που μετακινούνται στον πυρήνα και δίνουν σήμα για έναρξη της μεταγραφής διαφόρων γονιδίων όπως π.χ. του TNFα και της IFNγ^{16,44}.

Από μεταγραφικής πλευράς, το γονίδιο που κωδικοποιεί τον STAT4 χαρακτηρίζεται και από εναλλακτικό μάτισμα στο οποίο απουσιάζουν τα αμινοξέα της C-τελικής περιοχής. Έτσι οι επιστήμονες ονόμασαν το STAT4-mRNA πλήρους μήκους ως STAT4a και το υποτελής ως STAT4b^{37,45}.

Στοιχεία από πρόσφατες έρευνες των Korman et al. (2008) για τον τρόπο δράσης και τη δομή του STAT4 γονιδίου σε παθήσεις του ανοσολογικού συστήματος, έδειξαν μία κοινή μορφή μετάλλαξης του γονιδίου τόσο στη ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) και το συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (SLE) όσο και στο σύνδρομο Sjögren (SS), ενισχύοντας την άποψη πως οι αυτοάνοσες παθήσεις μοιράζονται αρκετά κοινά γενετικά μονοπάτια και παραλλαγές των μεταγραφικών παραγόντων⁴⁷. Ειδικότερα, στο σύνδρομο Sjögren, ο STAT4 συμμετέχει στην ανάπτυξη των πρόσφατα αναγνωρισμένων TH-λεμφοκυττάρων που ελευθερώνουν την IL-17 και εντοπίζονται στη λεμφοκυτταρική διήθηση του σιελογόνου αδένου ενώ προωθεί τη διαφοροποίηση των CD4+ T-λεμφοκυττάρων στους TH-1 παράγοντες που συνθέτουν ιντερφερόνες²⁹. Επιπλέον, οι Gestermann et al. (2010) παρατήρησαν μία ισχυρή σύνδεση μεταξύ των επιπέδων του STAT4-mRNA και των IFN-I ρυθμιζόμενων γονιδίων, ενώ δεν υπήρξε η αντίστοιχη σύνδεση μεταξύ των STAT4-mRNA επιπέδων και της συγκέντρωσης των PDCs κυττάρων στους ασθενείς, εξηγώντας με αυτό τον τρόπο ότι ο STAT4 παράγοντας μπορεί να συμπεριλαμβάνεται έμμεσα στην IFN-I δράση αλλά όχι στη σύνθεση³⁷.

Δύο STAT4 πολυμορφισμοί που εντοπίζονται στη χρωμοσωμική θέση 2q32 - ο rs 7582694 και ο rs7574865- χαρακτηρίστηκαν ως παράγοντες επικινδυνότητας για την ανάπτυξη του συνδρόμου Sjögren όπως και άλλων συγγενικών παθήσεων του συνδετικού ιστού. Εντοπίζονται στο 3ο ιντρόνιο του γονιδίου STAT4 οδηγώντας στην υπερέκφραση του STAT4 και στην αυξημένη δρά-

ση του^{16,45,47}.

Όλα όσα έχουν αναφερθεί είναι σημαντικά επιτεύγματα στην προσπάθεια μελέτης των γενετικών παραγόντων που συμμετέχουν στην παθογένεια του συνδρόμου Sjögren. Εντούτοις, οι ερευνητικές προσπάθειες βρίσκονται σε πολύ αρχικά στάδια και ίσως οι μελλοντικές έρευνες θα μπορέσουν να εξηγήσουν καλύτερα τη σύνδεση των STAT4 - και IRF5-πολυμορφισμών με τα διακριτά χαρακτηριστικά αυτού του συνδρόμου όπως την παρουσία των αυτοαντισωμάτων ή τις αυξημένες αδενικές εκδηλώσεις⁴⁷.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Ο συνδυασμός παραγόντων όπως το στρες, η είσοδος παθογόνων στον οργανισμό, η υπερέκφραση κυτοκινών συμπεριλαμβανομένης της IFN-I αλλά και η απώλεια της δράσης ρυθμιστικών μορίων φαίνεται να είναι οι κύριοι μηχανισμοί για την ανάπτυξη του συνδρόμου Sjögren καθώς και άλλων συγγενών αυτοάνοσων παθήσεων.

Πρόσφατα, οι επιστήμονες θέλοντας να εφαρμόσουν νέες στρατηγικές θεραπείας με σκοπό την αναστολή της αυξημένης σύνθεσης ή της υπερέκφρασης της ιντερφερόνης τύπου I σε ασθενείς με το σύνδρομο Sjögren, χρησιμοποίησαν στόχους του IFN-συστήματος. Οι προσεγγίσεις βρίσκονται ακόμη σε πολύ αρχικά στάδια και απαιτούνται επιπλέον ερευνητικές προσπάθειες που θα μπορούν να εξηγήσουν επαρκώς την αιτιοπαθογένεια της νόσου ώστε να δημιουργηθούν οι σωστές και άμεσες θεραπευτικές στρατηγικές με επιτυχή αποτελέσματα στην αντιμετώπιση της αυτοανοσίας.

abstract

The role of Interferon type I (IFN-I) and genetic factors IRF5 and STAT4 in the development of Sjögren's syndrome

MARIA. S. HADJIAGAPIOU, GEORGE VAIPOULOS,
CLIO P MAVRAGANI

Laboratory of Experimental Physiology Medical School of Athens

Sjögren's syndrome (SS) is a common autoimmune disease characterized by destruction of epithelial cells of exocrine glands and the loss of their secretory activity, resulting in dry mouth and eyes.

The syndrome is due to a combination of factors in which genetic and hormonal elements interact with environmental factors influencing the immune system. In particular, the high concentration of Interferon type I (IFN-I) and the over expression of genes which are regulated by IFN-I, lead to the cellular or chemical autoimmune process. Moreover, the presence of polymorphisms in both alleles of transcription factors IRF5 and STAT4 -which regulate the IFN-I pathway influence the genetic sensitivity of Sjögren's syndrome as well as other autoimmune related diseases.

Keywords:

Sjögren's syndrome (SS), autoimmune disease, Interferon type I (IFN-I) transcription factors, IRF5 and STAT4

Βιβλιογραφία

1. Hatron PY. Sjögren's syndrome: diagnosis and systemic manifestations. *Rev Prat* 2012; 62: 221-224
2. Mavragani C, Moutsopoulos H. The geoepidemiology of Sjögren's Syndrome. *Autoimmun Rev* 2009; 9: A305-A310
3. Ship J, Fox P, Michalek J, Cummins M, Richards A. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose natural human IFN α . Administered by the oral mucosal route: a phase II clinical trial. *J Interferon Cytokine Res* 1999; 19: 943-51
4. Zheng L, Zhang Z, Yu C, Tu L, Zhong L, Yang C. Association between IFN α and primary Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med* 2009; 107: 12-18
5. Nordmark G, Kristjansdottir G, Theander E, Eriksson P, Brun J, Wang C, et al. Additive effects of the major risk alleles of IRF5 and STAT4 in primary Sjögren's syndrome. *Genes Immun*. 2009; 10: 68-76
6. Gottenberg J, Cagnard N, Lucchesi c, Letourneur F, Mistou S, Lazure T, et al. Activation of IFN-pathway and plasmacytoid dendritic cell recruitment in target organs of primary Sjögren's syndrome. *Proc Natl Acad Sci* 2006; 103: 2770-75
7. Daniels T. Sjögren's Syndrome: Clinical Spectrum and Current Diagnostic Controversies. *Adr Dent Res* 1996; 10: 3-8
8. Al-Hashimi I, Khuder S, Haghighat N, Zipp M. Frequency and predictive value of the clinical manifestations in Sjögren's syndrome. *Oral Pathol Med* 2001; 30: 1-6
9. Hajj-ali R. Sjögren's syndrome. *Merck Manuals Online Medical Library* 2008
10. Larche M. A short review of the pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Autoimmun Rev* 2006; 5: 132-135
11. Cummins M, Papas A, Kammer G, Fox P. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low dose human interferon-alfa administered by oromucosal route: Combined phase III results. *Arthritis Care Res* 2003; 49: 585-93
12. Emamian E, Tobon L, Leon J, Leiran A, Meyer C, Baechler E, et al. Gene expression profiling of Sjögren's patients is distinctly different from sicca patients. *Arthritis Rheum*. 2005; 52: 277-78
13. Α. Τζιούφας «Σύνδρομο Sjögren: αυτοάνοση επιθηλιτίδα» 2008
14. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons S, et al. Classification criteria of Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-58
15. Nordmark G, Alm G, Rönnblom L. Mechanisms of disease: primary Sjögren's syndrome and the type-I interferon. *Nat. Clin. Pract. Rheumat*. 2006; 2: 262-269
16. Mavragani C, Crow M. Activation of type I interferon pathway in primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 2010; 35: 225-31
17. Bave U, Nordmark G, Lovgren T, Ronnelid J, Cajander S, Eloranta M, et al. Activation of the type I interferon system in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1185-95
18. Miceli C, Comets E, Loiseau P, Puechal X, Hachulla E, Mariette X. Association of an IRF5 gene functional polymorphism with Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3989-94
19. Mamtani M, Anaya J-M, He W, Ahuja S. Association of copy number variation in the FCGR3B gene with risk of autoimmune diseases. *Gene Immun* 2010; 11: 155-60

20. Szodoray P, Alexy P, Brunz J, Centolay M, Jonsson R. Circulating cytokines in primary Sjögren's syndrome determined by a multiplex cytokine array system. *Scand J Immunol* 2004; 59: 592-99
21. Mavragani C, Niewold T, Moutsopoulos N, Pillemer S, Wahl S, Crow M. Augment interferon- α pathway activation in patients with Sjögren's syndrome Treated With Etanercept. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3995-4004
22. Nordmark G. The type I interferon system in SLE and SS. *Small review* 2009
23. Tovey N, Lallemand C. Tolerability and Immunogenicity of interferons. *Pharmaceuticals* 2010; 3: 1162-86
24. Voulgaris M, Tzioufas A. Pathogenetic mechanisms in the initiation and perpetuation of Sjögren's syndrome. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 529-37
25. Kristjansdottir G. Genetic Variation and Expression of the IRF5 gene. *Faculty of Medicine* 2009; 434
26. Pestka S, Krause C, Walter MR. Interferons, interferon-like cytokines and their receptors. *Immunol Rev* 2004; 202: 8-32
27. Vakaloglou K, Mavragani C. Activation of type I interferon pathway in primary Sjögren's syndrome: an update 2011
28. Delgado A, Alarcón M, Kozyrev S. Genetic association in type I IFN related pathway with autoimmunity. *Arthritis Res Ther* 2010; 12 (Suppl. 1) 52
29. Urosevic N. Is flavivirus resistance interferon type I independent? *Immun Cell Biol* 2003; 81: 224-9
30. Cantaert T, Baeten D, Tak P, van Baarsenet L. Type I IFN and TNF α cross regulation in immunomediated inflammatory disease: basic concepts and clinical relevance. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 219
31. Montoya M, Schiavoni G, Mattei F, Gresser I, Belardelli F, Borrow P, et al. Type I interferons produced by dendritic cells promote their phenotypic and functional activation. *Blood* 2002; 99: 3263-71
32. Wildenberg M, van Helden-Meeuwssen C, van de Merwe J, Drexhage H, Versnel M. Systemic increase in the type I interferon activity in Sjögren's syndrome: a putative role for plasmacytoid dendritic cells. *J Immunol* 2008; 38: 2024-33
33. Trinchieri C. Type I interferon: friend or foe? *J Exp Med* 2010; 207: 2053-63
34. Lande R, Gilliet M. Plasmacytoid dendritic cells: key players in the initiation and regulation of immune responses. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1183: 89-103
35. Sandling J. Genetic analyses of Multiple Sclerosis and Systemic Lupus Erythematosus. *Faculty of Medicine* 2010; 528
36. Biggiogero M, Gabbriellini L, Meroni P. Type I interferon therapy and its role in autoimmunity. *Autoimmunity* 2010; 43: 248-254
37. Gestermann N, Mekinian A, Comets E, Loiseau P, Puechal X, Hachulla E, et al. STAT4 is a confirmed genetic risk factor for Sjögren's syndrome and could be involved in type I interferon pathway signaling. *Genes Immun* 2010; 11: 432-8
38. Hu S, Wang J, Meijer J, leong S, Xie Y, Yu T, et al. Salivary proteomic and genomic biomarkers from primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3588-3600
39. Nordmark G, Eloranta ML, Rönnblom L. Primary Sjögren's syndrome and the type I interferon system. *Curr Pharm Biotechnol* 2012 (Abstract)
40. Low HZ, Witte T. Aspects of innate immunity in Sjögren's syndrome. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: 218
41. Nikolov N, Illei G. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Curr Opin Rheumatol* 2009; 21: 465-70
42. Litinskiy M, Nardelli B, Hilbert D, He B, Schaffer A, Casali P, et al. DCs induce CD40-independent immunoglobulin class switching through Blys and APRIL. *Nat Immunol* 2002; 3: 822-9
43. Szodoray P, Jonsson R. The BAFF/APRIL system in systemic autoimmune diseases with a special emphasis on Sjögren's syndrome. *Scand J Immunol* 2005; 62: 421-8
44. Marrack P, Kappler J, Mitchell T. Type I interferons keep activated T cells alive. *J Exp Med* 1999; 189: 521-30
45. Palomino-Morales R. Influence of STAT4 polymorphism in primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2010; 37: 1016-19
46. Miceli-Richard C. The CGGGG insertion/deletion polymorphism of IRF5 promoter is a strong risk factor for primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1991-97
47. Korman B, Alba M, Le J, Alevizos I, Smith J, Nikolov N, et al. Variant form of STAT4 is associated with primary Sjögren's syndrome. *Genes Immun* 2008; 9: 267-70
48. Shiozawa S, Shiozawa K, Shimizu S, Tanaka Y, Morimoto I, Yoshihara R, et al. Immunoreactive circulating alpha-interferon is low in Sjögren's syndrome. *Brit J Rheum* 1990; 29: 50-52
49. Baroukas D, Hiscock J, Gannon B, Jonsson R, Gordon T, Waterman S. Selective down-regulation of aquaporin-1 in salivary glands in primary Sjögren's syndrome. *Lab Invest* 2008; 82: 1547-52

Η μεθοτρεξάτη στη θεραπεία των ρευματικών νοσημάτων της παιδικής ηλικίας

Εισαγωγή

Η μεθοτρεξάτη (MTX) είναι ένα από τα συχνότερα χρησιμοποιούμενα φάρμακα στα ρευματικά νοσήματα της παιδικής ηλικίας. Επειδή χορηγείται σε μικρές δόσεις, έχει λιγότερες επιπλοκές, είναι αποτελεσματική και φθηνή¹. Η MTX μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε όλους τους τύπους της νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (NAI), αλλιλά είναι το φάρμακο 1ης εκλογής σε ασθενείς με πολυαρθρική και συστηματική νόσο.

Η MTX συντέθηκε το 1940 σαν ειδικός ανταγωνιστής του φυλλικού οξέος με σκοπό την αναστολή της διϋδροφολικής ρεδοκτάσης (dihydrofolate reductase), για την θεραπεία των κακοήθων νοσημάτων, όπως η λευχαιμία, το λέμφωμα, το οστεοσάρκωμα και το χοριοκαρκίνωμα.

Τις τελευταίες δεκαετίες, σε χαμηλές εβδομαδιαίες δόσεις (5-30mg/m²), η MTX χρησιμοποιείται και στη θεραπεία πολλών ρευματικών νοσημάτων, όπως ο ΣΕΛ, η συστηματική σκληροδερμία, η δερματομυοσίτιδα κ. ά., όπως και άλλων, μη ρευματικών νοσημάτων, όπως οι φλεγμονώδεις εντεροπάθειες και η ραγοειδίτιδα^{2,3}.

ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΣ ΔΡΑΣΗΣ

Η MTX είναι ένα ανάλογο του φυλλικού οξέος και αναστολέας της διϋδροφολικής ρεδοκτάσης και, επομένως, παρεμβαίνει στην σύνθεση του DNA μειώνοντας την προσφορά πουρίνης και πυριμιδίνης στα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα. Η αντι-πολλαπλασιαστική αυτή δράση επιτυγχάνεται μέσω των σχημάτων που χρησιμοποιούν μεγάλες δόσεις για την θεραπεία των κακοήθων όγκων. Σε χαμηλές δόσεις, η MTX έχει επίσης ανοσοτροποιστικές και αντιφλεγμονώδεις δράσεις. Αν και ο μηχανισμός των δράσεων αυτών είναι άγνωστος, η μεθοτρεξάτη πιστεύεται ότι δρα στην παραγωγή κυτταροκινών παραγόμενων από διάφορα κύτταρα και, επομένως, αναστέλλει την κυτταρο-επαγόμενη ανοσία.

ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΑ

Η φαρμακοκινητική της MTX εξαρτάται σημαντικά από άτομο σε άτομο. Μετά την per os χορήγησή της, η MTX απορροφάται από τον γαστρεντερικό σωλήνα. Μετά την απορρόφησή της, τα επίπεδα της κορυφώνονται στον ορό περίπου σε 1.5 ώρα, με ημίσεια ζωή αποβολής 7 ώρες. Η μέση per os βιοδιαθεσιμότητα της μεθοτρεξάτης είναι 0.7, αλλά μπορεί να κυμαίνεται από 0.25 έως 1.49⁴. Η βιοδιαθεσιμότητα της μεθοτρεξάτης επηρεάζεται από ορισμένους παράγοντες, όπως η ηλικία, το φύλο, η δόση του φαρμάκου, η κάθαρση της κρεατινίνης και η λήψη τροφής⁵.

Στους ενήλικες, η απορρόφηση της per os χορηγούμενης MTX ελαττώνεται όταν οι δόσεις της υπερβαίνουν τα 15 mg^{1,6}, γι' αυτό και, πάνω από τις δόσεις αυτές, μερικοί κλινικοί γιατροί χρησιμοποιούν την παρεντερική οδό. Στα παιδιά, η μεθοτρεξάτη απορροφάται με διαφορετικούς ρυθμούς^{7,8} και η απορροφώμενη ποσότητα της ποικίλλει ευρέως από ασθενή σε ασθενή⁷. Μετά την έναρξη της θεραπείας με MTX, απαιτούνται τουλάχιστον 2-3 μήνες για να προκύψει ικανοποιητική ανταπόκριση. Η MTX αποβάλλεται κυρίως μέσω των νεφρών και τα

επίπεδα του κυκλοφορούντος φαρμάκου υποχωρούν ταχέως μετά την κατανομή και αποβολή του.

Μετά την χορήγησή της, η MTX έχει σχετικά βραχύ χρόνο ημίσειας ζωής στο πλάσμα και το 80-90% του φαρμάκου καθαίρεται από τους νεφρούς σε λιγότερο από 24 ώρες. Η ελάττωση της πειραματικής διήθησης μπορεί να παρατείνει την έκθεση των ιστών στη MTX και να αυξήσει τον κίνδυνο της τοξικότητας⁹. Η MTX εισέρχεται ταχέως στα κύτταρα, όπου και υφίσταται πολυγλουταμινοποίηση από τα ηπατοκύτταρα, τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τους ινοβλάστες, τα πρόδρομα μυελοειδή κύτταρα του μυελού των οστών και πιθανώς άλλα κύτταρα. Αν και η MTX αποκαθαίρεται ταχέως από τους νεφρούς, η πολυγλουταμινοποιημένη MTX αθροίζεται μέσα στα κύτταρα. Οι δόσεις της MTX που χρησιμοποιούνται στα παιδιά (0.3mg/kg ή 10-30 mg/m²) είναι σημαντικά μεγαλύτερες από τις εβδομαδιαίες δόσεις που χρησιμοποιούνται στους ενήλικες. Τα παιδιά συνήθως ανέχονται πολύ μεγαλύτερες δόσεις MTX σε σχέση με τους ενήλικες¹⁰.

ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ - ΤΡΟΠΟΣ ΔΡΑΣΗΣ ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ - ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΗ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Η MTX δεν είναι γνωστό κατά πόσον δρα σαν ανοσοκατασταλτικό ή/και σαν αντιφλεγμονώδες ή απεευθείας στα ταχέως αναπτυσσόμενα κύτταρα του αρθρικού υμένα. Πάντως, επειδή συνοδεύεται από σχετικά ταχεία κλινική ανταπόκριση, φαίνεται ότι έχει περισσότερο αντιφλεγμονώδη, παρά ανοσοκατασταλτική, δράση.

Μηχανισμός δράσης MTX στη ΝΙΑ

Η MTX είναι ανταγωνιστής του φολικού οξέος με μία αμινο-ομάδα (NH₂), μία μεθυλομάδα (CH₃) και έναν πλήρως οξειδωμένο δακτύλιο πτεριδίνης, ο οποίος καθιστά το μόριο ανενεργό ως συμπράγοντα. Σε χαμηλές δόσεις (7.5-30 mg/m²), η MTX έχει τις ακόλουθες δράσεις^{9,11,12,13}:

1. Μείωση προφλεγμονώδους κυτταρικής σηματοδότησης. Η MTX μειώνει την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών από τα μονοκύτταρα/μακροφάγα (IL1, IL6 και TNFα). Η δράση αυτή οδηγεί σε αύξηση της γονιδιακής έκφρασης των αντιφλεγμονωδών Th2 κυτταροκινών (IL4 και IL10) και μείωση της γονιδιακής έκφρασης των προφλεγμονωδών Th1 κυτταροκινών (IL2 και INFα), προκαλώντας έτσι τις αντιφλεγμονώδεις δράσεις.
2. Ανοσοκατασταλτικές και λεμφοτοξικές δράσεις. Η πολυγλουταμίωση της MTX αναστέλλει το ένζυμο

5-αμινοϊμιδαζολ-καρβοξαμιδο-ριβονουκλεοτιδο-τρανσφορμυλάση (5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucleotide transformylase) (AICAR). Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των επιπέδων του AICAR, ο οποίος αναστέλλει την αποδόμηση της αδενοσίνης-5-p και της αδενοσίνης από την απαμινάση της AMP και την απαμινάση της αδενοσίνης (ADA), αντίστοιχα. Συνέπεια της δράσης αυτής είναι αυξημένη άθροιση ενδοκυττάριας και εξωκυττάριας αδενοσίνης-5p και αδενοσίνης στην περιοχή της φλεγμονής. Η αδενοσίνη συνδέεται με τον υποδοχέα A2 της επιφάνειας της αδενοσίνης οδηγώντας σε αναστολή της συγκόλλησης των ουδετεροφίλων στα ενδοθηλιακά κύτταρα και τους ινοβλάστες, προκαλώντας αντιφλεγμονώδεις δράσεις και σε αύξηση της ενδοκυττάριας cAMP. Η ενδοκυττάρια cAMP με την σειρά της οδηγεί σε ανοσοκαταστολή αναστέλλοντας την φαγοκυττάρωση, την έκκριση TNF, INFα, IL2 και πολλών άλλων.

3. Αναστολή ουδέτερων μεταλλοπρωτεϊνών. Μέσω της δράσης αυτής η MTX παρεμποδίζει την καταστροφή του αρθρικού χόνδρου και του υμένα.
4. Ελάττωση πολλαπλασιασμού των λευκοκυττάρων: Η MTX συνδέεται ισχυρότερα με την διϋδροφολική ρεδοκτάση (dihydrofolate reductase; DHFR), οδηγώντας σε σημαντική ελάττωση της παραγωγής τετραϋδροφολικού οξέος (tetrahydrofolate), DNA και RNA¹¹.

Σε ασθενείς θεραπευόμενους με μεγάλες δόσεις μεθοτρεξάτης (500-80.000 mg/m²/εβδ.) για κακοήθη νοσήματα, η μεγάλη μείωση του φολικού οξέος αναστέλλει την παραγωγή DNA και RNA προκαλώντας τον θάνατο των κυττάρων, ιδιαίτερα των ταχέως διαιρούμενων.

ΟΔΟΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

1. Από το στόμα (per os)

Η MTX συνήθως χορηγείται από το στόμα, αλλά μπορεί να χορηγηθεί και παρεντερικά (υποδόρια, ενδομυϊκά ή ενδοφλέβια). Η απορρόφησή της εξαρτάται από παράγοντες, όπως η ποσότητα της τροφής στον στομάχο (εάν χορηγηθεί από το στόμα), η δόση και η οδός χορήγησης⁷. Η οδός χορήγησης παίζει σημαντικό ρόλο στη θεραπεία των παιδιών, δεδομένου ότι μερικές φορές, για να επιτευχθεί το μέγιστο της θεραπευτικής ανταπόκρισης, χρειάζονται πολύ μεγαλύτερες δόσεις (>0.3mg/kg, >10 mg/m²), οι οποίες όμως δεν απορροφώνται πολύ καλά εάν χορηγηθούν από το στόμα.

2. Παρεντερική οδός

Εάν δεν έχει αποτέλεσμα από το στόμα, η MTX μπορεί να χορηγηθεί παρεντερικά (ενδομυϊκά, υποδόρια ή ενδοφλέβια)¹⁴. Η παρεντερική χορήγηση της MTX είναι περισσότερο αποτελεσματική από την per os, δεδομένου ότι αυξάνει την απορρόφηση του φαρμάκου κατά 10-12% και έχει μικρότερη τοξικότητα. Παρεντερική χορήγηση συνιστάται εάν χρειάζονται δόσεις >15mg/m² /εβδομάδα επειδή η MTX, μέσω της οδού αυτής, έχει καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και γαστρεντερική ανοχή. Πάντως, μίση έρευνα έδειξε ότι δεν υπάρχει επιπρόσθετο όφελος από την χορήγηση παρεντερικών δόσεων >15 mg/m²¹⁵. Η παρεντερική οδός συνιστάται επίσης σε παιδιά με πτωχή ανταπόκριση στην από το στόμα χορηγούμενη MTX ή όταν η πτωχήσυνεργασία του ασθενούς στη θεραπεία επηρεάζει τον έλεγχο της νόσου.

2.1 Ενδομυϊκή οδός

Οι περισσότερες μελέτες δεν έχουν δείξει διαφορά στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια μεταξύ υποδόριας και ενδομυϊκά χορηγούμενης MTX^{16,17}. Παρόμοια, δεν υπάρχει διαφορά στη βιοδιαθεσιμότητα μεταξύ υποδόριας και ενδομυϊκά χορηγούμενης MTX¹⁸. Για τους λόγους αυτούς, είναι προτιμότερη η υποδόρια οδός.

2.2 Υποδόρια οδός

Η υποδόρια χορηγούμενη MTX, εκτός του ότι έχει παρόμοια βιοδιαθεσιμότητα, αποτελεσματικότητα και ασφάλεια με την ενδομυϊκά χορηγούμενη MTX, έχει τα εξής πλεονεκτήματα:

- Η χορήγηση της είναι εύκολη και σχετικά ανώδυνη, γιατί χρησιμοποιείται σύριγγα και βελόνα ινσουλίνης
- Μπορεί να γίνει από τον ίδιο τον ασθενή
- Δεν συνοδεύεται από τοπικές αντιδράσεις.

2.3 Ενδοφλέβια οδός

Η MTX χρησιμοποιείται σε αρκετά χαμηλές δόσεις στην ΝΙΑ, γι' αυτό και δεν συστήνεται η ενδοφλέβια χορήγηση.

ΑΛΛΗΛΕΠΙΔΡΑΣΕΙΣ

Φάρμακα - παράγοντες που δεν πρέπει να συγχρησιμοποιούνται με την MTX

- Ασπιρίνη
- Αλδεσλευκίνη

- Δυσσπορρόφητα per os χορηγούμενα αντιβιοτικά
- Θειαζιδικά διουρητικά
- Κοτριμοξαζόλη, γιατί μπορεί να προκαλέσει σοβαρή καταστολή του μυελού και δερματικά έλκη
- Λεφλουνομίδη
- Οινοπνευματώδη
- Προβενεσίδη
- Προϊόντα που περιέχουν σαλικυλικά
- Τριμεθοπρίμη-σουλφαμεθοξαζόλη

Παράγοντες που αυξάνουν την βιοδιαθεσιμότητα της MTX

- Φαινοτυϊνη
- Per os αντισυλληπτικά
- Τετρακυκλίνη
- Βαρβιτουρικά
- Ηρεμιστικά

ΜΣΑΦ αλληλεπιδρώντα με την MTX:

- Αζαπροπαζόνη
- Ιβουπροφαίνη
- Ινδοβεθακίνη
- Ναπροξένη
- Σουλινδάκη
- Τολβετίνη

Άλλες αλληλεπιδράσεις

- Οι πενικιλίνες και η κυκλοσπορίνη μπορεί να περιορίσουν την αποβολή της MTX μειώνοντας την νεφρική κάθαρση.
- Η χλωροκίνη μπορεί να ελαττώσει την ηπατοτοξικότητα της MTX¹⁹.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- Σε ασθενείς θεραπευόμενους με ΜΣΑΦ, η δόση της MTX πρέπει να καθορίζεται με προσοχή και να αυξάνεται κάτω από στενή παρακολούθηση για ενδεχόμενες εκδηλώσεις τοξικότητας.
- Όταν η δόση του ΜΣΑΦ αυξάνεται, η δόση της MTX πρέπει να μειώνεται
- Η νεφρική λειτουργία πρέπει να παρακολουθείται τακτικά μετά από την προσθήκη οποιουδήποτε φαρμάκου που αναστέλλει την νεφρική απέκκριση της MTX, όπως π.χ. τα ΜΣΑΦ, η κυκλοσπορίνη και η προβενεσίδη.
- Από τα ΜΣΑΦ που αλληλεπιδρούν με την MTX, οι σοβαρότερες αλληλεπιδράσεις παρατηρούνται με την ασπιρίνη. Γι' αυτό και οι ασθενείς που παίρνουν MTX είναι προτιμότερο να αποφεύγουν την ασπιρίνη 2 ημέρες πριν και 1 ημέρα μετά από την

λήψη της MTX.

- Τα ΜΣΑΦ μπορούν να διακόπτονται ή να χορηγούνται σε μικρότερη δόση την ημέρα που χορηγείται η MTX ή σε διαστήματα ανάλογα με το χρόνο ημίσιας ζωής τους.

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

- Ανεπαρκής ανταπόκριση στα ΜΣΑΦ ή άλλα TNAPΦ.
- Κλινικές ή ακτινολογικές ενδείξεις προοδευτικών παραμορφώσεων ή ανεπάρκειας της ανάπτυξης.
- Σοβαρές επιπλοκές από τα κορτικοειδή ή άλλα φάρμακα.
- Σημαντική δυσκολία στην εκτέλεση των σχολικών ή ανάλογων με την ηλικία του παιδιού καθημερινών δραστηριοτήτων
- Μακροχρόνια νόσος με αναιμία, αυξημένους δείκτες οξείας φάσης και ιδιαίτερα ακτινολογική απεικόνιση οστεοπενίας, στένωσης του μεσάρθριου διαστήματος, διαβρώσεων και παραμορφώσεων.

Νεανική δερματομυοσίτιδα

- Απειλητική για την ζωή εξασθένηση της κατάποσης ή της αναπνευστικής λειτουργίας
- Καρδιακές ή πνευμονικές επιπλοκές ανθεκτικές στη θεραπεία
- Προοδευτική ή αναπηρική μυϊκή αδυναμία
- Σοβαρές επιπλοκές - μείωση της δόσης των κορτικοειδών
- Σοβαρό εξάνθημα ή βλεννογονίτιδα ανθεκτική σε εναλλακτικές θεραπείες
- Υποτροπιάζουσες γαστρεντερικές κρίσεις

Ψωριασική αρθρίτιδα

- Ανεπαρκής ανταπόκριση στα ΜΣΑΦ
- Αποτυχία ανταπόκρισης σε άλλα DMARD (χρυσός, πενικιλλαμίνη, υδροξυκλωροκίνη)
- Σοβαρή, μακροχρόνια, κορτικοειδο-εξαρτώμενη ή ταχέως εξελισσόμενη νόσος.

Άλλα νοσήματα που έχουν ανταποκριθεί στη MTX

- Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
- Αντιδραστική αρθρίτιδα
- Αρθρίτιδα Takayasu
- Εντεροπαθητική αρθρίτιδα
- Κοκκιωμάτωση Wegener
- Σύνδρομο Reiter
- Σύνδρομο Αδαμαντιάδης-Bechet
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

- Συστηματικό - γραμμικό σκληρόδερμα

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ MTX

Απόλυτες

- Ενεργός βακτηριακή λοίμωξη
- Ενεργός φυματίωση
- Ενεργός λοίμωξη από ιό του έρπητα ζωστήρα
- Ενεργείς απειλητικές για την ζωή μυκητιασικές λοιμώξεις
- Οξεία ηπατίτιδα Β ή C
- Προγραμματισμός ή υπάρχουσα κύηση
- Γαλουχία

Σχετικές

- Χρόνια ηπατίτιδα Β ή C
- Ηπατικά νοσήματα
- Νεφρικά νοσήματα

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ

Νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα

Η MTX είναι αποτελεσματική στις αρθρικές, εξωαρθρικές και εργαστηριακές εκδηλώσεις στο 33-100% των παιδιών με ΝΙΑ, και βοηθά στην μείωση της δόσης ή την διακοπή των κορτικοειδών και έχει τροποποιητική δράση^{14,20,21,22}. Το 2001, έγινε μία συστηματική ανασκόπηση Cochrane με σκοπό να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα της MTX στη λειτουργική ικανότητα, τον πόνο, το εύρος κίνησης, την ποιότητα της ζωής και την συνολική ευεξία των ασθενών. Μόνον 2 μελέτες^{22,23}, που περιελάμβαναν συνολικά 165 ασθενείς με ΝΙΑ, πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου στην ανασκόπηση αυτή, σε σχέση με placebo-ελεγχόμενες, τυχαιοποιημένες κλινικές μελέτες. Με βάση τις μελέτες αυτές, ο Takken και συν. αποφάνθηκαν ότι η MTX βελτιώνει την αναπηρία²⁴. Το 2004, ο Οργανισμός Διεθνών Μελετών στην Παιδιατρική Ρευματολογία (Paediatric Rheumatology International Trials Organisation; PRINTO) δημοσίευσε τα αποτελέσματα μιας μελέτης, η οποία συνέκρινε την αποτελεσματικότητα ενδιάμεσων δόσεων MTX με υψηλές δόσεις σε ασθενείς που δεν είχαν ανταποκριθεί στις βασικές δόσεις του φαρμάκου. Η αρχική φάση περιελάμβανε συνολικά 633 ασθενείς με ΝΙΑ, εκ των οποίων το 72% ανταποκρίθηκε στις βασικές δόσεις MTX (8-2.5 mg/m²/εβδ.) μετά από 6 μήνες θεραπείας¹⁵.

Αποτελεσματικότητα μεταξύ των υποομάδων της ΝΙΑ

Σε χαμηλές δόσεις, η MTX είναι αποτελεσματική σε παιδιά με ολιγοαρθρική ΝΙΑ μη ανταποκρινόμενη στις

ενδαρθρικές εγχύσεις κορτικοειδών²⁵. Παρόμοια, οι Ravelli και συν. διεπίστωσαν ότι, συγκριτικά με την συστηματική και πολυαρθρική ΝΙΑ, η επεκτεινόμενη ολιγοαρθρική ΝΙΑ ανταποκρίνεται καλύτερα στη μεθοτρεξάτη²⁶, και άλλοι ότι η αποτελεσματικότητά της είναι μικρότερη στη συστηματική ΝΙΑ απ' ό, τι σε παιδιά με ANA θετική πολυαρθρίτιδα²⁷. Η Woo και συν. (2000) δεν παρατήρησαν διαφορά στην ανταπόκριση μεταξύ ασθενών με ολιγοαρθρική και συστηματική ΝΙΑ, αν και διεπίστωσαν συνολικά σημαντική βελτίωση και στις 2 ομάδες συγκριτικά με placebo²².

Αποτελεσματικότητα της MTX συγκριτικά με DMARDs

Σύμφωνα με μετα-ανάλυση 520 ασθενών με ΝΙΑ, η MTX, σε δόση 10 mg/m², είναι περισσότερο αποτελεσματική από την υδροξυχλωροκίνη, την πενικιλλαμίνη και την azurogopfin²⁸. Σε τυχαίοποιημένη, ελεγχόμενη μελέτη, 94 ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ είχαν σημαντική βελτίωση με την MTX και την λεφλουνομίδη, και η MTX ήταν περισσότερο αποτελεσματική από την λεφλουνομίδη²⁹.

Αποτελεσματικότητα συνδυασμού της μεθοτρεξάτης με άλλους παράγοντες

Μεθοτρεξάτη + ετανεροσέπτη: Είναι αποτελεσματικός σε ασθενείς με πολυαρθρική ΝΙΑ που δεν ανέχονται ή δεν ανταποκρίνονται στη μεθοτρεξάτη ή άλλα DMARDs³⁰⁻³².

ΕΦ ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης (30 mg/kg/24ωρο X 3 συνεχείς ημέρες) κάθε 3 μήνες + IV κυκλοφωσφαμίδη (0.4 gr/m²) την 3η ημέρα + μεθοτρεξάτη per os (10 mg/m²/εβδ.) μετά την 3η ώση: Είναι πολύ αποτελεσματικός στη συστηματική ΝΙΑ^{33,34}.

Μεθοτρεξάτη + κορτικοειδή per os + κυκλοσπορίνη: Μπορεί να βελτιώσει την πολυαρθρίτιδα και την χρόνια ραγοειδίτιδα³⁵. Σε ασθενείς με ΝΙΑ ανθεκτικούς στη MTX, η προσθήκη κυκλοσπορίνης προκάλεσε σημαντική κλινική βελτίωση στο 50% των ασθενών³⁶.

Τα αποτελέσματα αυτά δείχνουν ότι η MTX είναι ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος 2ης γραμμής παράγοντας στη θεραπεία της ΝΙΑ. Η αποτελεσματικότητα και ασφάλειά της έχει αποδειχθεί σε πολλές τυχαίοποιημένες, placebo-ελεγχόμενες, μελέτες, όπως και σε πολυάριθμες αναδρομικές και μη ελεγχόμενες μελέτες και έχει τεκμηριωθεί μετά από πολλά χρόνια κλινικής χρήσης.

Διακοπή Θεραπείας

Ο κατάλληλος χρόνος διακοπής της θεραπείας με MTX

μετά από ύφεση της νόσου δεν έχει προσδιορισθεί. Οι Gottlieb και συν. παρατήρησαν ότι μετά από 8 μήνες πλήρους ύφεσης πριν από την διακοπή της MTX, υποτροπές παρουσιάστηκαν στο 52% των ασθενών και η ολιγοαρθρική ένεργη έκανε υποτροπή ενωρίτερα από τις άλλες μορφές^{26,37}. Οι περισσότεροι ασθενείς βελτιώθηκαν μετά την επανέναρξη της MTX³⁷.

Οφθαλμικές επιπλοκές ΝΙΑ

Η MTX είναι αποτελεσματική στον καταρράκτη και το γλαύκωμα³⁸ και στη ραγοειδίτιδα/οξεία ιρίτιδα³⁹⁻⁴³.

Αρθρίτιδα Takayasu

Η MTX, σε συνδυασμό με μεγάλες δόσεις πρεδνιζόνης, βελτιώνει τις αγγειακές αλλοιώσεις και επιτρέπει την μείωση της δόσης των κορτικοειδών⁴⁴.

Νεανική δερματομυοσίτιδα

Σε ασθενείς με νεανική δερματομυοσίτιδα (JDM) που δεν ανταποκρίνονται σε μεγάλες δόσεις κορτικοειδών, η MTX βελτιώνει γενικά την έκβαση της νόσου, και την μυϊκή ισχύ, και περιορίζει τον κίνδυνο των μακροπρόθεσμων επιπλοκών, όπως οι ασβεστώσεις, βοηθώντας στη μείωση της δόσης των κορτικοειδών⁴⁵⁻⁴⁸. Σε ασθενείς με JDM και δερματικά έλκη ή/και δυσφαγία, σε συνδυασμό με ενδοφλέβιες εγχύσεις μεθυλπρεδνιζολόνης, βελτίωσε την έκβαση της νόσου⁴⁹. Μετά την διακοπή της MTX, η νόσος αναζωπυρώνεται, ένδειξη ότι η MTX έχει κατασταλτική μάλλον, παρά θεραπευτική, δράση⁴⁶.

Η μεθοτρεξάτη είναι ο συχνότερα χρησιμοποιούμενος ανοσοκατασταλτικός παράγοντας στη θεραπεία της JDM. Πάντως, δεν έχουν γίνει προοπτικές τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και οι ενδείξεις για την χρήση της στην JDM προέρχονται μόνον από μελέτες παρατήρησης.

Νεανικός συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Η MTX βελτιώνει την νεφρική προσβολή και μερικές από τις εξωνεφρικές εκδηλώσεις του ΣΕΛ 50-52. Σε συνδυασμό με πρεδνιζόνη μπορεί να επιτρέψει την μείωση της δόσης της κορτιζόνης και την οριστική διακοπή της κυκλοφωσφαμίδης⁵³. Οι εκδηλώσεις νεανικού ΣΕΛ που έχουν ανταποκριθεί σε χαμηλές εβδομαδιαίες δόσεις μεθοτρεξάτης (5-10 mg/εβδομάδα) είναι:

- Αρθρίτιδα
- Εξάνθημα
- Προσβολή νεφρών - κεντρικού νευρικού συστήμα-

τος(ΚΝΣ)

- Πορφύρα/θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα
- Πλευρομυοκαρδίτιδα
- Σπασμοί

ΣΥΣΤΑΣΗ

Η μεθοτρεξάτη, αν και η αποτελεσματικότητά της δεν έχει εκτιμηθεί επαρκώς στο νεανικό ΣΕΛ, μπορεί να είναι αποτελεσματική εάν προστεθεί στην θεραπεία με πρεδνιζόνη ή/και κυκλοφωσφαμίδη, ιδιαίτερα στην αρθρίτιδα και το εξάνθημα, σε ασθενείς με σοβαρή, ανθεκτική νόσο, ή να βοηθήσει στη μείωση της δόσης των κορτικοειδών.

Σκληροδερμία

Η MTX είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του νεανικού τοπικού σκληροδέρματος^{54,55}. Σε συνδυασμό με μεγάλες δόσεις πρεδνιζόνης (2 mg/kg/24ωρο) βελτιώνει τις γαστρεντερικές και δερματικές εκδηλώσεις της συστηματικής σκληροδερμίας.

Ψωριασική αρθρίτιδα

Η MTX βελτιώνει το ψωριασικό εξάνθημα ή/και την αρθρίτιδα^{38,56-58}. Άλλες σπονδυλαρθροπάθειες που έχουν ανταποκριθεί στη μεθοτρεξάτη είναι:

- Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα
- Εντεροπαθητική αρθρίτιδα.
- Επίμονη αντιδραστική αρθρίτιδα⁵⁸
- Σύνδρομο Reiter⁵⁸

Κοκκιωμάτωση Wegener

Ο συνδυασμός της MTX με πρεδνιζόνη είναι αποτελεσματικός στη νεανική κοκκιωμάτωση Wegener⁵⁹.

Νόσος Kawasaki

Η MTX είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με νόσο Kawasaki ανθεκτική σε ΕΦ εγχύσεις ανοσοσφαιρίνης⁶⁰.

Πορφύρα Henoch-Schonlein

Η MTX βοηθά στη μείωση της δόσης της κορτιζόνης⁶¹.

ΔΟΣΕΙΣ ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗΣ

Δόση MTX. Στα παιδιά, σε αντίθεση με τους ενήλικες, η δόση της MTX συνήθως προσδιορίζεται με βάση την επιφάνεια, και όχι το βάρος, του σώματος, γιατί έτσι υπολογίζεται ακριβέστερα στα αναπτυσσόμενα παιδιά. Η μεθοτρεξάτη, επειδή αποβάλλεται από το σώμα ταχύτερα στα παιδιά απ' ό,τι στους ενήλικες, είναι καλύτερα ανεκτή στα παιδιά σε πολύ μεγαλύτερες δόσεις. Πολλά παιδιά με ανθεκτική ΝΙΑ έχουν θεραπευθεί με μεθοτρεξάτη σε δόσεις 20-25 mg/m²/εβδομαδιαίως¹³. Σε τυχαίοποιημένη μελέτη ασθενών με πολυαρθρική ΝΙΑ που δεν ανταποκρίθηκαν στη βασική δόση MTX (10mg/m²/εβδομάδα) μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της MTX σε μέσες δόσεις (15mg/m²/εβδ.) συγκριτικά με υψηλές δόσεις (έως 30mg/m²/εβδομάδα). Στη μελέτη αυτή η αποτελεσματικότητα της MTX κορυφώθηκε όταν η δόση της έφθασε τα 15 mg/m²/εβδομάδα, ενώ η περαιτέρω αύξηση της δόσης της δεν προσέφερε κανένα επι πλέον όφελος¹⁵.

Δοσολογικά σχήματα.

- Συνήθης δόση έναρξης: 10-15mg/m²/1φορά/εβδομάδα
- Μέγιστη δόση: 25 mg/m²/1 φορά την εβδομάδα.

Παράδειγμα δοσολογικού σχήματος: Αρχική δόση 10 mg/m²/εβδομάδα, αυξανόμενη μέχρι 15 mg/m²/εβδομάδα 9, εφάπαξ ή σε 2 διηρημένες δόσεις (π.χ. 5 mg Κυριακή πρωί - 5 mg Κυριακή βράδυ). Σε μακροχρόνιες ή ανθεκτικές περιπτώσεις έχουν χορηγηθεί μεγαλύτερες δόσεις (20-25 ή και έως 50 mg/m² ή 1 mg/kg/εβδομάδα), χωρίς σοβαρές βραχυπρόθεσμες επιπλοκές, αλλά ενδείξεις για την αποτελεσματικότητα δόσεων >15 mg/m² δεν υπάρχουν¹⁵. Η MTX μπορεί να χορηγηθεί per os, υποδόρια, ενδοφλέβια ή ενδομυϊκά. Η δόση της δεν μεταβάλλεται με την οδό χορήγησης. Η per os και η υποδόρια οδός είναι οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες. Η υποδόρια οδός έχει μεγαλύτερη βιοδιαθεσιμότητα από την per os, ιδιαίτερα σε μεγαλύτερες δόσεις⁶² και προτιμάται. Η ενδομυϊκή ένεση της MTX είναι περισσότερο επώδυνη από την υποδόρια και δεν συνιστάται. Η per os χορηγούμενη MTX πρέπει να λαμβάνεται πριν από το φαγητό δεδομένου ότι οι τροφές μειώνουν την βιοδιαθεσιμότητά της.

Ενδοφλέβια οδός.

Δόση 1.1 mg/kg/εβδομάδα (εύρος 0.9-1.9 mg/kg/εβδ.).

Συμπληρωματική χορήγηση φολικού οξέος

Η ανεπάρκεια του φολικού οξέος φαίνεται ότι παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των ανεπιθύμητων ενεργειών της MTX, γι' αυτό και οι περισσότεροι Παιδο - Ρευματολόγοι χορηγούν συμπληρωματικό φολικό οξύ για την πρόληψη ή θεραπεία των επιπλοκών της. Πάντως, αν και στους ενήλικες φαίνεται ότι το φολικό οξύ μπορεί να περιορίσει ή προλάβει τις ανεπιθύμητες ενέργειες της MTX⁶³, παρόμοιες ενδείξεις στον παιδι-

ατρικό πληθυσμό δεν υπάρχουν.

Δόση συμπληρωματικού φολικού - φολινικού οξέος. Ανεξάρτητα από την οδό χορήγησης της MTX, το φολικό οξύ χορηγείται σε δόση 1-2 mg per os /ημερα, και το φολινικό οξύ, 2.5-5 mg per os την εβδομάδα (σε διαφορετική ημέρα από την εβδομαδιαία χορήγηση της MTX).

Η συμπληρωματική χορήγηση φυλλικού οξέος μπορεί να περιορίσει τις γαστρεντερικές και βλεννογονοδερματικές επιπλοκές της μεθοτρεξάτης, χωρίς όμως να μειώσει τις θεραπευτικές της δράσεις. Πάντως, υπάρχουν αρκετές διαφορετικές απόψεις όσον αφορά την ιδανική δόση και την συχνότητα χορήγησης του φολικού οξέος το οποίο απαιτείται για την εξουδετέρωση των ανεπιθύμητων ενεργειών και τις πιθανές επιπτώσεις τους στην αποτελεσματικότητα της MTX⁶⁴. Μία προσέγγιση είναι να χορηγηθεί συμπληρωματικό φολικό οξύ καθημερινά σε όλα τα παιδιά που αρχίζουν θεραπεία με MTX από το στόμα ή υποδόρια.

Άλλες επιλογές είναι:

1. Να μην χορηγηθεί φολικό οξύ, εκτός εάν ο ασθενής αναπτύξει επιπλοκές, όπως στοματικά έλκη
2. Να χορηγηθεί 2.5-5 φολικό οξύ 1 φορά την εβδομάδα 2 ημέρες μετά την χορήγηση της MTX.

Διάρκεια θεραπείας με μεθοτρεξάτη

Ο κατάλληλος χρόνος για την διακοπή της MTX σε παιδιά με NIA που έχουν επιτύχει πλήρη έλεγχο της νόσου με την θεραπεία δεν έχει προσδιορισθεί. Πάντως, η MTX συνιστάται να συνεχίζεται επί πολλούς μήνες έως χρόνια μετά την ύφεση της νόσου, γιατί, εάν διακοπεί ενωρίτερα, οδηγεί σε έξαρση της νόσου στο 30-50% των ασθενών μέσα σε διάστημα 6 μηνών^{65,66}.

Άλλοι συνιστούν η μεθοτρεξάτη να συνεχίζεται μετά την κλινική ύφεση της νόσου κάθε εβδομάδα 65 ή κάθε 2 εβδομάδες⁶⁷ και να διακόπτεται εφ' όσον η νόσος είναι σε ύφεση επί ένα συνεχή χρόνο, για να προληφθούν οι μακροπρόθεσμες επιπλοκές της⁶⁸.

Τελικά φαίνεται ότι η παραμένουσα, παρά την θεραπεία, φλεγμονή του υμένα είναι αυτή που καθορίζει την συχνότητα των εξάρσεων μετά την διακοπή της MTX⁶⁹.

ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΤΗΣ ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗΣ

Η MTX είναι γενικά καλά ανεκτή στα παιδιά και ίσως περισσότερο απ' ό, τι στους ενήλικες με RA, αν και έχει μερικές δυνητικά σοβαρές επιπλοκές. Κατά τον

Reiff²⁰, οι επιπλοκές της είναι παρόμοιες με των ΜΣΑΦ και πιθανώς δοσοεξαρτώμενες. Κατ' άλλους, η τοξικότητα της MTX σχετίζεται περισσότερο με την διάρκεια της έκθεσης, παρά με την δόση του φαρμάκου². Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες της MTX είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές, παρατηρούμενες στο 13% των ασθενών¹⁰. Οι παρενέργειες της MTX είναι:

Απο το ΓΕΣ (11.9%)

- Ανορεξία
- Γαστρικό έλκος
- Κοιλιακά ενοχλήματα και ναυτία (οι συχνότερες γαστρεντερικές επιπλοκές)
- Στοματίτιδα/έλκη στόματος (3.2%)

Απο το ήπαρ

- Ινωση (σπάνια)^{70,71}.
- Σοβαρή ηπατίτιδα, σ' ένα παιδί με NIA θεραπευόμενο με ναπροξένη⁷².
- Τρανσαμινασαιμία. Υποχωρεί με την διακοπή ή με την χορήγηση της μεθοτρεξάτης σε χαμηλότερη δόση, μετά από προσωρινή διακοπή της.

Απο το αναπνευστικό σύστημα

- Διαταραχές πνευμονικής λειτουργίας⁷³.
- Πνευμονίτιδα^{2,74}.

Λοιμώξεις

Είναι πολύ ασυνήθιστες σε παιδιά με NIA θεραπευόμενα με μικρές εβδομαδιαίες δόσεις μεθοτρεξάτης.

- Ανεμειλογία⁷⁰
- Έρπητας ζωστήρας⁷⁰
- Ιστοπλάσμωση^{75,76}
- Λοίμωξη στο σημείο της εισόδου καθετήρα Hickman⁷⁰
- Μονοπυρήνωση⁷⁰
- Οστεομυελίτιδα⁷⁰
- Παρουχία του μεγάλου δακτύλου του ποδιού⁵⁸
- Υποτροπιάζουσα κυτταρίτιδα⁷⁰

Απο το αιμοποιητικό σύστημα

- Ηωσινοφιλία
- Λευκοπενία²⁷
- Μακροκυτταρική αναιμία⁷⁰
- Σύνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων, σε παιδιά με συστηματική NIA⁷⁷ και δερματομυοσίτιδα⁷⁸

Απο το δέρμα - εξαρτήματα

- Αλωπεκία

- Επιταχυνόμενη οζιδίωση. Έχει περιγραφεί σε παιδιά με πολυαρθρική οροθετική και συστηματική ΝΙΑ⁷⁹⁻⁸¹. Τα οζίδια μπορεί να υποχωρήσουν με την διακοπή ή/και παρά την συνέχιση της μεθοτρεξάτης ή με την χορήγηση υδροξυκλωροκίνης⁸².

Απο το ΚΝΣ

- Κεφαλαλγίες
- Μεταβολές της διάθεσης
- Αλλαγή των χαρακτήρων του ύπνου
- Ευερεθιστότητα
- Κόπωση
- Μειωμένη σχολική απόδοση

Κακοήθη νεοπλασμάτα

- Λεμφώματα συνδεδόμενα με EBV^{83,84}
- Λέμφωμα Hodgkin^{85,86}
- Μη-Hodgkin λέμφωμα⁸⁷
- Στα παιδιά με ρευματικά νοσήματα, η μεθοτρεξάτη, χορηγούμενη σε μικρές έως μέτριες δόσεις per os, υποδόρια ή ενδομυϊκά, δεν φαίνεται να συνδέεται με αυξημένη συχνότητα κακοήθων νοσημάτων.

Άλλες

- Συστηματική αγγειίτιδα⁸⁸

Οι περισσότερες από τις επιπλοκές αυτές είναι ήπιες και αναστρέψιμες.

Ηπατοτοξικότητα. Η ηπατοτοξικότητα είναι μία από τις δυνητικά σοβαρές επιπλοκές της μεθοτρεξάτης, αλλά ο ακριβής μηχανισμός της δεν είναι γνωστός⁸⁹. Πάντως, ο κίνδυνος της ηπατοτοξικότητας από την μεθοτρεξάτη στα παιδιά είναι μικρότερος από ό,τι στους ενήλικες, δεδομένου ότι τα παιδιά έχουν λιγότερες συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις και λιγότερους επιβαρυντικούς παράγοντες, όπως η χρήση οίνοπνεύματος. Οξείες, αλλά ήπιες, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας παρατηρούνται στο 9% περίπου των παιδιών που θεραπεύονται με χαμηλές δόσεις μεθοτρεξάτης⁵⁸. Τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων μπορεί να αυξηθούν 2-3 φορές πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια. Πάντως, στην πλειοψηφία τους, η αύξηση αυτή είναι παροδική και συνήθως επιστρέφει σε φυσιολογικά όρια μέσα σε 2-3 εβδομάδες.

Η ηπατοτοξικότητα είναι δύσκολο να εκτιμηθεί κατά πόσον οφείλεται στη MTX, δεδομένου ότι οι ασθενείς που θεραπεύονται με MTX συχνά παίρνουν και ΜΣΑΦ ή άλλα αντιρευματικά φάρμακα (π.χ. βιολογικούς πα-

ράγοντες), τα οποία μπορεί να συμβάλλουν στην αύξηση των τρανσαμινασών. Η πιθανότητα ανάπτυξης μακροπρόθεσμης ηπατικής βλάβης (ίνωσης ή κίρρωσης) από την μακροχρόνια χρήση της MTX στα παιδιά είναι ανησυχητική, αν και έχουν αναφερθεί μερικές μόνο περιπτώσεις ηπατικής ίνωσης και καμμία περίπτωση κίρρωσης σε παιδιά με ΝΙΑ θεραπευόμενα με MTX^{90,91}. Αρκετές μικρές μελέτες δεν έχουν δείξει σοβαρές ανωμαλίες στη βιοψία του ήπατος παιδιών με ΝΙΑ θεραπευόμενων με MTX επί 2.3-6 χρόνια^{2,9}.

Η μακροπρόθεσμη ηπατοτοξικότητα της μεθοτρεξάτης στα παιδιά με ΝΙΑ δεν έχει διευκρινισθεί, δοθέντος ότι έχουν γίνει λίγες μόνο ηπατικές βιοψίες σε παιδιά θεραπευόμενα με μεθοτρεξάτη, συγκριτικά με τους ενήλικες. Οι διαδοχικές βιοχημικές διαταραχές συνδέονται σημαντικά με την κλίμακα Roenigk και την ύπαρξη ηπατικής ίνωσης, γι' αυτό και οι οδηγίες για την παρακολούθηση της ηπατοτοξικότητας σε ασθενείς με ΡΑ που θεραπεύονται με MTX ισχύουν και για τα παιδιά με ΝΙΑ⁷¹.

Αιματολογικές επιπλοκές. Αιματολογικές επιπλοκές είναι σπάνιες με την χρήση της MTX. Οι κυριότερες είναι μακροκυτταρική αναιμία, λευκοπενία, θρομβοπενία και παγκυτταροπενία. Η συχνότητά τους στους ενήλικες είναι 1-3%, ενώ στα παιδιά είναι σπάνιες⁹². Η καταστολή του μυελού των οστών, εάν είναι ήπια, συνήθως αποκαθίσταται αυτομάτως σε διάστημα 2 εβδομάδων.

Κακοήθη νοσήματα. Η συσχέτιση της MTX με κακοήθη νοσήματα παραμένει αμφιλεγόμενη. Μερικά παιδιά με ΝΙΑ θεραπευόμενα με μεθοτρεξάτη έχουν αναπτύξει Hodgkin και μη-Hodgkin λέμφωμα^{86,93,94}.

Γεννητικό σύστημα. Η MTX δεν έχει βλαπτικές δράσεις στη γοναδική λειτουργία και στην αναπαραγωγή. Πάντως, τόσο οι άρρενες, όσο και οι θήλεις πρέπει να περιμένουν 3 τουλάχιστον μήνες μετά την διακοπή της MTX πριν επιχειρήσουν να τεκνοποιήσουν γιατί η μεθοτρεξάτη έχει δυνητικά τερατογόνο δράση⁹.

ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ - ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Πριν από την έναρξη της θεραπείας με μεθοτρεξάτη πρέπει να γίνεται σχολαστικός κλινικός και εργαστηριακός έλεγχος. Οι ασθενείς που επιλέγονται για θεραπεία με μεθοτρεξάτη πρέπει να έχουν φυσιολογικό αριθμό λευκών αιμοσφαιρίων, αιμοπετάλια >150.000/μL και αιμοσφαιρίνη, >10 gr%.

ΠΡΟΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Εργαστηριακές εξετάσεις

- Γενική αίματος
- Γενική ούρων
- γGT
- Αλκαλική φωσφατάση
- Τρανσαμινάσες ορού
- Χολερυθρίνη ορού
- Ουρία-κρεατινίνη ορού

Δερμοαντίδραση Mantoux

- Σε ασθενείς με μεγάλο κίνδυνο ανάπτυξης φυματίωσης.

Εμβολιασμοί

- Εμβολιασμοί κατά της ανεμευλογίας εάν δεν έχουν γίνει συνιστάται να γίνονται προθεραπευτικά, εάν η συστηματική ανοσοκαταστολή μπορεί να καθυστερήσει
- Εμβολιασμοί κατά της ιλαράς.

ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

- Επανάληψη των παραπάνω εργαστηριακών εξετάσεων κάθε 4 εβδομάδες τους πρώτους 2-3 μήνες και μετά, κάθε 4-6 εβδομάδες σε όλη την διάρκεια της θεραπείας.
- Έλεγχος για δύσπνοια, βήχα, πυρετό, συστηματικά συμπτώματα, εξάνθημα, στοματίτιδα ή γαστρεντερικά ενοχλήματα σε κάθε επίσκεψη του ασθενούς.

Πρόβλημα

- SGOT ή SGPT > 3πλάσιο των ανώτερων φυσιολογικών ορίων ή ανεξήγητη πτώση της λευκωματίνης
- Λευκά αιμοσφαίρια <3.0X10⁹/L (ή σταθερή πτώση)
- Ουδετερόφιλα <1.5X10⁹/L (ή σταθερή πτώση)
- Λεμφοκύτταρα 0.5X10⁹/L (ή σταθερή πτώση)
- Αιμοπετάλια <150X10⁹/L (ή σταθερή πτώση)

Σύσταση

- Εάν εμφανισθούν οι παραπάνω επιπλοκές διακόψτε την MTX και επανάλαβετε εν ευθέτω χρόνω τις εργαστηριακές εξετάσεις
- Μπορεί να χρειασθεί μείωση της δόσης ή, σπανιότερα, διακοπή του φαρμάκου
- Μην διακόψετε απότομα την MTX, γιατί η νόσος μπορεί να υποτροπιάσει
- Αναζητήστε άλλα, συχνότερα, αίτια των παθολογικών αυτών ευρημάτων

Π.χ. η αύξηση των ηπατικών ενζύμων μπορεί να οφείλεται σε παράγοντες άλλους εκτός της μεθοτρεξάτης⁶² ή, όπως συμβαίνει συχνά, σε ενδογενείς λοιμώξεις⁹⁵.

Πρόβλημα

- Νέα ή επιδεινούμενη ανεξήγητη δύσπνοια ή βήχας

Σύσταση

- Διακόψτε προσωρινά την μεθοτρεξάτη και διερευνήστε τα αίτια

Πρόβλημα

- Αύξηση της κρεατινίνης (ελάττωση της κάθαρσης κρεατινίνης)

Σύσταση

- Συμβουλευθείτε Παιδο-Νεφρολόγο
- Μείωση της δόσης ή, σπάνια, διακοπή του φαρμάκου

Πρόβλημα

- Εξάνθημα ή ανεξήγητοι μώλωπες
- Πυρετός >38.5 °C
- Επαφή με ανεμευλογία

Σύσταση

- Εξέταση από ειδικούς πριν από την συνέχιση της MTX.

ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΕΙΣ - ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ

Νεογνά: Η MTX δεν πρέπει να χρησιμοποιείται στα νεογνά.

Παιδιά: Η MTX μπορεί να χορηγηθεί στα ρευματικά νοσήματα της παιδικής ηλικίας αλλά η ασφάλεια της δεν έχουν τεκμηριωθεί.

Κύηση: Η MTX αντενδείκνυται στη διάρκεια της κύησης, δοθέντος ότι μπορεί να προκαλέσει τον θάνατο του εμβρύου και συγγενείς ανωμαλίες. Η κύηση πρέπει να αποφεύγεται τουλάχιστον 3 μήνες μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με MTX στους άνδρες και έναν ωορρηκτικό κύκλο, στις γυναίκες. Ακόμα, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας, εκτός εάν αυτές ακολουθούν επαρκή αντισυλληπτικά μέτρα και το αναμενόμενο όφελος υπερφαλαγγίζει τους κινδύνους.

Γαλουχία: Η MTX, αν και εισδύει σε πολύ μικρές ποσότητες στο μητρικό γάλα, αντενδείκνυται στη διάρκεια της γαλουχίας.

Εξασθένιση ανοσίας: Η MTX πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με ενεργό λοίμωξη και συνήθως αντενδείκνυται σε πάσχοντες από σύνδρομο ανοσοανεπάρκειας.

Εμβολιασμοί: Μπορεί να αποδειχθούν αναποτελεσματικοί σε ασθενείς θεραπευόμενους με MTX. Εμβολιασμοί με ζώντες ιούς γενικά δεν συνιστώνται. Μερικοί ασθενείς θεραπευόμενοι με MTX ανέπτυξαν διάχυτες λοιμώξεις μετά από εμβολιασμό κατά της ευλογιάς και υπογαμμασφαιριναιμία.

Πλευριτικές συλλογές - ασκίτης: Εάν οι συλλογές είναι μεγάλες, πρέπει να παροχετεύονται πριν από την έναρξη της θεραπείας με μεθοτρεξάτη και να παρακολουθούνται τα επίπεδα του φαρμάκου στο πλάσμα.

Δερματικές αλλοιώσεις: Σε ασθενείς με ψωρίαση θεραπευόμενους με MTX, οι ψωριασικές αλλοιώσεις μπορεί να επιδεινωθούν εάν εκτεθούν σε υπεριώδη ακτινοβολία. Η δερματίτιδα από ακτινοβολία και τα ηλιακά εγκαύματα μπορεί να αναζωπυρωθούν στη διάρκεια της θεραπείας με MTX.

Αιματολογικές επιπλοκές: Η MTX δεν συνιστάται ή πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με κακοήθη νοσήματα ή προϋπάρχουσα καταστολή του μυελού. Εάν τα κύτταρα του περιφερικού αίματος σημειώσουν απότομη πτώση, η MTX πρέπει να διακόπτεται.

Νεφρική ανεπάρκεια: Η MTX αποβάλλεται βραδέως, γι' αυτό και πρέπει να χορηγείται με εξαιρετική προσοχή και σε μικρότερες δόσεις.

Ηπατοτοξικότητα: Η MTX συχνά προκαλεί απότομη αύξηση των ηπατικών ενζύμων, η οποία είναι συνήθως παροδική και ασυμπτωματική. Σε αντίθεση με τους ενήλικες, στα παιδιά σπάνια επιπλέκεται με ηπατική ίνωση, ενώ κίρρωση δεν έχει αναφερθεί. Επίμονες διαταραχές των ηπατικών λειτουργικών δοκιμασιών ακριβώς πριν από την χορήγηση της MTX ή/και ελάττωση των επιπέδων της λευκωματίνης του ορού μπορεί να προμηνύουν σοβαρή ηπατοτοξικότητα και απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση. Οι ενήλικες που παίρνουν MTX επί 5 συνεχή χρόνια ή έχουν πάρει αθροιστική δόση 1.5 gr πιθανώς χρειάζονται ηπατική βιοψία. Στα παιδιά, ο χρόνος εκτέλεσης ηπατικής βιοψίας δεν έχει προσδιορισθεί.

Πνευμονοτοξικότητα: Στα παιδιά, οι πνευμονικές επιπλοκές της MTX, ιδιαίτερα η πνευμονίτιδα, είναι πολύ σπάνιες⁷⁴. Εάν εμφανίσουν πνευμονικά συμπτώματα (ιδιαίτερα ξηρό, μη παραγωγικό, βήχα) ή μη ειδική πνευμονίτιδα πρέπει να διακόπτουν το φάρμακο και να ελέγχονται με προσοχή. Η πνευμονίτιδα από MTX εκδηλώνεται τυπικά με πυρετό, βήχα, δύσπνοια, υπο-

ξαιμία και πνευμονικές διηθήσεις στην απλή ακτινογραφία και πρέπει να διαχωρίζεται από πνευμονικές λοιμώξεις.

Γαστρεντερικά νοσήματα: Η MTX πρέπει να χρησιμοποιείται με εξαιρετική προσοχή σε ασθενείς με πεπτική ελκωτική νόσο ή ελκώδη κολίτιδα.

ΣΥΣΤΑΣΕΙΣ

- Η MTX πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο από ειδικούς γιατρούς, με γνώσεις και εμπειρία στη χρήση των αντιμεταβολιτών
- Η MTX πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε καταστάσεις που μπορεί να μειώσουν την νεφρική της αποβολή (π. χ. αφυδάτωση λόγω γαστρεντερίτιδας ή πυρετού, ελάττωση νεφρικής διάχυσης λόγω υπο-ογκαιμίας, μειωμένης καρδιακής εξόδου ή απότομης διακοπής των κορτικοειδών, κ.ά.)
- Η MTX συνιστάται να διακόπτεται στη διάρκεια οξέων λοιμώξεων και πριν και μετά από χειρουργικές επεμβάσεις.
- Οι ασθενείς που έχουν έλθει σε επαφή με πάσχοντες από ανεμυελογία ή πάσχουν από φλυκταινώδη ή φυσαλιδώδη νόσο συνιστάται να αποφεύγουν την εβδομαδιαία δόση της MTX.
- Οι περισσότερες επιπλοκές της MTX είναι αναστρέψιμες, εάν ανιχνευθούν πρόωρα. Εάν εμφανισθούν, η MTX πρέπει να μειώνεται σε δόση ή να διακόπτεται και να εφαρμόζονται κατάλληλα μέτρα για την αντιμετώπισή τους. Εάν χρειάζεται, μπορεί να χορηγηθεί λευκοβορίνη.
- Η επαναχορήγηση της MTX, εάν θεωρηθεί απαραίτητη, πρέπει να γίνεται με προσοχή και με αυξημένη επιφυλακή για πιθανή υποτροπή των επιπλοκών.
- Οι υποψήφιοι για θεραπεία με MTX πρέπει να ενημερώνονται για το δυνητικό όφελος και τους κινδύνους με την χρήση του φαρμάκου και τις πιθανές επιπτώσεις της στην αναπαραγωγή.

Ο θεράπων ιατρός, όσο και ο φαρμακοποιός που εκτελεί την συνταγή, πρέπει να τονίζει και να θυμίζει στους ασθενείς ότι η MTX πρέπει να λαμβάνεται μόνο 1 ή 2 ημέρες την εβδομάδα, ενώ η κατά λάθος καθημερινή χορήγηση της μπορεί να έχει σοβαρές συνέπειες, ακόμα και τον θάνατο.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ

- Η MTX είναι ένα αποτελεσματικό και σχετικά ασφαλές φάρμακο στη θεραπεία της ΝΙΑ. Επειδή έχει καλό και ευέλικτο δοσολογικό σχήμα (1-2 φορές

εβδομαδιαίως) εξασφαλίζει πολύ καλή συνεργασία με τον άρρωστο

- Εάν χορηγηθεί πρώιμα σε ασθενείς με ΝΙΑ καθυστερεί ή αναστέλλει τις αρθρικές αλλοιώσεις και επομένως βελτιώνει την ποιότητα της ζωής. Η υποδόρια οδός είναι περισσότερο αποτελεσματική γιατί έχει καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες
- Η MTX συνδέεται με ορισμένες δυννητικά σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, γι' αυτό και πρέπει να χρησιμοποιείται κάτω από παρακολούθηση με τακτικές εργαστηριακές εξετάσεις και στενή κλινική εποπτεία από γιατρούς εξοικειωμένους με την χρήση της και την αντιμετώπιση των επιπλοκών της. Εάν δεν υπάρχουν αυτές οι προϋποθέσεις, η χρήση της δεν συνιστάται στα ρευματικά νοσήματα της παιδικής ηλικίας

abstract

Methotrexate in the treatment of rheumatic diseases in children

K. TEMPOS

Rheumatologist

Director of Rheumatology Clinic, KAT Hospital Athens

Methotrexate (MTX) has been recognized as an effective disease modifying anti-rheumatic drug. MTX is the drug of first choice for polyarticular and systemic onset types, but can be used for all types of JIA. Early use of appropriate dose of MTX in JIA patients results in slowing or inhibiting joint damage and thereby improving the quality of life. Subcutaneous route of MTX is more effective because of more bioavailability and fewer side effects. Moreover, it is cheap and given once weekly has good compliance. MTX has minimum short-term and long-term side effects than any other drugs with similar efficacy.

Βιβλιογραφία

1. Hamilton RA and Kremer JM. Why intramuscular methotrexate may be more efficacious than oral dosing in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol.* 1997;36(1):86-90.
2. Wallace CA. The use of methotrexate in childhood rheumatic diseases. *Arthritis Rheum.* 1998; 41(3):381-91.
3. Lovell DJ, Ruperto N, Goodman, S, Reiff A, Jung L, Jarosova, K. et al. Adalimumab with or without methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2008; 359(8):810-20.
4. Ravelli A, Di Fuccia G, Molinaro M, Ramenghi B, Zonta L, Regazzi MB et al. Plasma levels after oral methotrexate in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1993; 20(9):1573-7.
5. Godfrey C, Sweeney K, Miller K, Hamilton R, and Kremer J. The population pharmacokinetics of long-term methotrexate in rheumatoid arthritis. *Br J Clin Pharmacol.* 1998 Oct; 46(4):369-76.
6. Hoekstra M, Haagsma C, Neef C, Proost J, Knuijff A, and van de Laar M. Bioavailability of higher dose methotrexate comparing oral and subcutaneous administration in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2004; 31(4):645-8.
7. Dupuis LL, Koren G, Silverman ED and Laxer RM. Influence of food on the bioavailability of oral methotrexate in children. *J Rheumatol.* 1995; 22(8):1570-3.
8. Alsufyani K, Ortiz-Alvarez O, Cabral DA, Tucker LB, Petty RE and Malleson PN. The role of subcutaneous administration of methotrexate in children with juvenile idiopathic arthritis who have failed oral methotrexate. *J Rheumatol.* 2004; 31(1):179-82.
9. Wallace CA. Current management of juvenile idiopathic arthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2006; 20(2):279-300.
10. Jennifer EW and Norman TI. Juvenile Idiopathic Arthritis. 2005(52): 413-442.
11. Cronstein BN. Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanism of action. *Arthritis Rheum.* 1996; 39(12):1951-60.
12. Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Serio B and Straub RH. Anti-inflammatory mechanisms of methotrexate in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60(8):729-35.
13. Ramanan AV, Whitworth P and Baildam EM. Use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child.* 2003; 88(3):197-200.
14. Ravelli A, Viola S, Ramenghi B, Beluffi G, Zonta LA and Martini A. Radiologic progression in patients with juvenile chronic arthritis treated with methotrexate. *J Pediatr.* 1998; 133(2):262-5.
15. Ruperto N, Murray KJ, Gerloni V, Wulffraat N, de Oliveira SK, Falcini F et al. A randomized trial of parenteral methotrexate comparing an intermediate dose with a higher dose in children with juvenile idiopathic arthritis who failed to respond to standard doses of methotrexate. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(7):2191-201.
16. Brooks PJ, Spruill WJ, Parish RC and Birchmore DA. Pharmacokinetics of methotrexate administered by intramuscular and subcutaneous injections in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1990; 33(1):91-4.
17. Arthur V, Jubb R and Homer D. A study of parenteral use of methotrexate in rheumatic conditions. *J Clin Nurs.* 2002; 11(2):256-63.
18. Jundt JW, Browne BA, Fiocco GP, Steele AD and Mock DA. Comparison of low dose methotrexate bioavailability: oral solution, oral tablet, subcutaneous and intramuscular dosing. *J Rheumatol.* 1993; 20(11):1845-9.
19. Seideman P, Albertioni F, Beck O, Eksborg S and Peterson C. Chloroquine reduces the bioavailability of methotrexate in patients with rheumatoid arthritis. A possible mechanism of reduced hepatotoxicity. *Arthritis Rheum.* 1994; 37(6):830-3.
20. Reiff A, Shaham B, Wood BP, Bernstein BH, Stanley P and Szer IS. High dose methotrexate in the treatment of refractory juvenile

- rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1995; 13(1):113-8.
21. Ravelli A, Ballardini G, Viola S, Villa I, Ruperto N and Martini A. Methotrexate therapy in refractory pediatric onset systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1998; 25(3):572-5.
 22. Woo P et al. Randomized, placebo-controlled, crossover trial of low-dose oral methotrexate in children with extended oligoarticular or systemic arthritis. *Rheumatology* 2000; 43(8):1849-57.
 23. Giannini EH, Brewer EJ, Kuzmina N, Shaikov A, Maximov A, Vorontsov I et al. Methotrexate in resistant juvenile rheumatoid arthritis. Results of the U.S.A.-U.S.S.R. double-blind, placebo-controlled trial. The Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group and The Cooperative Children's Study Group. *N Engl J Med.* 1992; 326:1043-9.
 24. Takken T, Van Der Net J and Helders PJ. Methotrexate for treating juvenile idiopathic arthritis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; (4):CD003129.
 25. Brik R, Gepstein V and Berkovitz D. Low-dose methotrexate treatment for oligoarticular juvenile idiopathic arthritis nonresponsive to intra-articular corticosteroids. *Clin Rheumatol.* 2005; 24(6):612-4.
 26. Ravelli A, Viola S, Migliavacca D, Ruperto N, Pistorio A and Martini A. The extended oligoarticular subtype is the best predictor of methotrexate efficacy in juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr.* 1999; 135(3):316-20.
 27. Halle F and Prieur AM. Evaluation of methotrexate in the treatment of juvenile chronic arthritis according to the subtype. *Clin Exp Rheumatol.* 1991; 9(3):297-302.
 28. Giannini EH and Cassidy JT. Methotrexate in juvenile rheumatoid arthritis. Do the benefits outweigh the risks? *Drug Saf.* 1993; 9(5):325-39.
 29. Silverman E, Mouy R, Spiegel L, Jung LK, Saurenmann RK, Lahdenne, P et al. Leflunomide or methotrexate for juvenile rheumatoid arthritis. *N Engl J Med.* 2005; 352:1655-66.
 30. Lovell DJ, Giannini EH, Reiff A, Cawkwell GD, Silverman ED, Nocton JJ et al. Etanercept in children with polyarticular juvenile rheumatoid arthritis. Pediatric Rheumatology Collaborative Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 342:763-9.
 31. Schmeling H, Mathony K, John V, Keysser G, Burdach S and Horneff GA combination of etanercept and methotrexate for the treatment of refractory juvenile idiopathic arthritis: a pilot study. *Ann Rheum Dis.* 2001; 60(4):410-2.
 32. Horneff G, De Bock F, Foeldvari I, Girschick HJ, Michels H, Moebius D et al. Safety and efficacy of combination of etanercept and methotrexate compared to treatment with etanercept only in patients with juvenile idiopathic arthritis (JIA): preliminary data from the German JIA Registry. *Ann Rheum Dis.* 2009; 68(4):519-25.
 33. Shaikov AV, Maximov AA, Speransky AI, Lovell DJ, Giannini EH and Solovyev SK. Repetitive use of pulse therapy with methylprednisolone and cyclophosphamide in addition to oral methotrexate in children with systemic juvenile rheumatoid arthritis-preliminary results of a longterm study. *J Rheumatol.* 1992; 19(4):612-6.
 34. Wallace CA and Sherry DD. Trial of intravenous pulse cyclophosphamide and methylprednisolone in the treatment of severe systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(10):1852-5.
 35. Kotaniemi K. Late onset uveitis in juvenile-type chronic polyarthritis controlled with prednisolone, cyclosporin A and methotrexate. *Clin Exp Rheumatol.* 1998; 16(4):469-71.
 36. Ravelli A, Moretti C, Temporini F, Rossi F, Magni-Manzoni S, Pistorio A et al. Combination therapy with methotrexate and cyclosporine A in juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2002; 20(4):569-72.
 37. Gottlieb BS, Keenan GF, Lu T and Ilowite NT. Discontinuation of methotrexate treatment in juvenile rheumatoid arthritis. *Pediatrics.* 1997; 100(6):994-7.
 38. Hillson JL and Furst DE. Pharmacology and pharmacokinetics of methotrexate in rheumatic disease. Practical issues in treatment and design. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997; 23(4):757-78.
 39. Weiss AH, Wallace CA and Sherry DD. Methotrexate for resistant chronic uveitis in children with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1998; 133(2):266-8.
 40. Shetty AK, Zganjar BE, Ellis GS Jr, Ludwig IH and Gedalia A. Low-dose methotrexate in the treatment of severe juvenile rheumatoid arthritis and sarcoid iritis. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1999; 36(3):125-8.
 41. Malik AR and Pavesio C. The use of low dose methotrexate in children with chronic anterior and intermediate uveitis. *Br J Ophthalmol.* 2005; 89(7):806-8.
 42. Foeldvari I and Wierk A. Methotrexate is an effective treatment for chronic uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2005; 32(2):362-5.
 43. Heiligenhaus A, Mingels A, Heinz C and Ganser G. Methotrexate for uveitis associated with juvenile idiopathic arthritis: value and requirement for additional anti-inflammatory medication. *Eur J Ophthalmol.* 2007; 17(5):743-8.
 44. Shetty AK, Stopa AR and Gedalia A. Low-dose methotrexate as a steroid-sparing agent in a child with Takayasu's arteritis. *Clin Exp Rheumatol.* 1998; 16(3):335-6.
 45. Niakan E, Pitner SE, Whitaker JN and Bertorini TE. Immunosuppressive agents in corticosteroid-refractory childhood dermatomyositis. *Neurology.* 1980; 30(3):286-91.
 46. Miller LC, Sisson BA, Tucker LB, DeNardo BA and Schaller JG. Methotrexate treatment of recalcitrant childhood dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 1992; 35(10):1143-9.
 47. Fisler RE and et al. Aggressive management of juvenile dermatomyositis results in improved outcome and decreased incidence of calcinosis. 2002;47: 505-511.
 48. Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, Parker S, Tran D, Tyrrell PN et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2005; 52:3570-8.
 49. Al-Mayouf S, Al-Mazyed A and Bahabri S. Efficacy of early treatment of severe juvenile dermatomyositis with intravenous methylprednisolone and methotrexate. *Clin Rheumatol.* 2000; 19(2):138-41.
 50. Walz LeBlanc BA, Dagenais P, Urowitz MB and Gladman DD. Methotrexate in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1994; 21(5):836-8.
 51. Valesini G, Priori R, Francia A, Balestrieri G, Tincani A, Airo P et al. Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a new therapeutic approach with intrathecal dexamethasone and methotrexate. *Springer Semin Immunopathol.* 1994; 16(2-3):313-21.
 52. Wise CM, Vuyyuru S and Roberts WN. Methotrexate in nonrenal lupus and undifferentiated connective tissue disease--a review of 36 patients. *J Rheumatol.* 1996; 23(6):1005-10.
 53. Abud-Mendoza C, Sturbaum AK, Vazquez-Compean R and Gonzalez-Amaro R. Methotrexate therapy in childhood systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993;20(4):731-3.
 54. Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, Yeung RS and Laxer RM. Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr.* 2000; 136(1):91-5.
 55. Fitch PG, Rettig P, Burnham JM, Finkel TH, Yan AC, Akin E et al. Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J Rheumatol.* 2006; 33(3):609-14.
 56. Kumar B, Dhar S, Handa S and Kaur I. Methotrexate in childhood

- psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 1994; 11(3):271-3.
57. Kalla G and Goyal AM. Juvenile generalized pustular psoriasis. *Pediatr Dermatol.* 1996; 13(1):45-6.
 58. Singsen BH and Goldbach-Mansky R. Methotrexate in the treatment of juvenile rheumatoid arthritis and other pediatric rheumatoid and nonrheumatic disorders. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997; 23(4):811-40.
 59. Gottlieb BS, Miller LC and Ilowite NT. Methotrexate treatment of Wegener granulomatosis in children. *J Pediatr.* 1996; 129(4):604-7.
 60. Ahn SY and Kim DS. Treatment of intravenous immunoglobulin-resistant Kawasaki disease with methotrexate. *Scand J Rheumatol.* 2005; 34(2):136-9.
 61. Rettig P and Cron RQ. Methotrexate used as a steroid-sparing agent in non-renal chronic Henoch-Schonlein purpura. *Clin Exp Rheumatol.* 2003; 21(6):767-9.
 62. Tukova J, Chladek J, Nemcova D, Chladkova J and Dolezalova P. Methotrexate bioavailability after oral and subcutaneous administration in children with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009; 27(6):1047-53.
 63. Prey S and Paul C. Effect of folic or folinic acid supplementation on methotrexate-associated safety and efficacy in inflammatory disease: a systematic review. *Br J Dermatol.* 2009; 160(3):622-8.
 64. Ortiz Z, Shea B, Suarez-Almazor ME, Moher D, Wells GA and Tugwell P. The efficacy of folic acid and folinic acid in reducing methotrexate gastrointestinal toxicity in rheumatoid arthritis. A metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol.* 1998; 25(1):36-43.
 65. Ravelli A, Viola S, Ramenghi B, Aramini L, Ruperto N and Martini A. Frequency of relapse after discontinuation of methotrexate therapy for clinical remission in juvenile rheumatoid arthritis. *J Rheumatol.* 1995; 22(8):1574-6.
 66. Ravelli A and Martini A. Methotrexate in juvenile idiopathic arthritis: answers and questions. *J Rheumatol.* 2000; 27(8):1830-3.
 67. Cimaz R, Corona F, Scarazatti M, Cohen E, and Bardare M. Methotrexate treatment every other week in patients with juvenile chronic arthritis. *Br J Rheumatol.* 1996; 35(10):1030-1.
 68. Iliowite NT. Current treatment of juvenile rheumatoid arthritis. 2002; 109: 109-115.
 69. Foell D, Frosch M, Schulze zur Wiesch A, Vogl T, Sorg C and Roth J. Methotrexate treatment in juvenile idiopathic arthritis: when is the right time to stop? *Ann Rheum Dis.* 2004; 63(2):206-8.
 70. Graham LD, Myones BL, Rivas-Chacon RF and Pachman LM. Morbidity associated with long-term methotrexate therapy in juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1992; 120(3):468-73.
 71. Hashkes PJ. The relationship of hepatotoxic risk factors and liver histology in methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1999; 134(1):47-52.
 72. Ting TV and Hashkes PJ. Methotrexate/naproxen-associated severe hepatitis in a child with juvenile idiopathic arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2007; 25(6):928-9.
 73. Camiciottoli G, Trapani S, Castellani W, Ginanni R, Ermini M and Falcini F. Effect on lung function of methotrexate and non-steroid anti-inflammatory drugs in children with juvenile rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int.* 1998; 18(1):11-6.
 74. Cron RQ, Sherry DD and Wallace CA. Methotrexate-induced hypersensitivity pneumonitis in a child with juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1998; 132(5):901-2.
 75. Hunstad DA and French AR. Histoplasmosis in a child with JRA on low-dose methotrexate. *Rheumatology* 2007; 46(1):177-8.
 76. Kleiman, M. B.; Wheat, L. J., and Bowyer, S. Histoplasmosis in a child with JRA on low-dose methotrexate. *Rheumatology* 2007; 46(7):1215-6.
 77. Ravelli A, De Benedetti F, Viola S and Martini A. Macrophage activation syndrome in systemic juvenile rheumatoid arthritis successfully treated with cyclosporine. *J Pediatr.* 1996; 128(2):275-8.
 78. Sterba G, Rodriguez C, Sifontes S and Vigilanza P. Macrophage activation syndrome due to methotrexate in a 12-year-old boy with dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2004; 31(5):1014-5.
 79. Muzaffer MA, Schneider R, Cameron BJ, Silverman ED and Laxer RM. Accelerated nodulosis during methotrexate therapy for juvenile rheumatoid arthritis. *J Pediatr.* 1996; 128 (5Pt 1):698-700.
 80. Falcini F, Taccetti G, Ermini M, Trapani S, Calzolari A, Franchi A et al. Methotrexate-associated appearance and rapid progression of rheumatoid nodules in systemic-onset juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(1):175-8.
 81. Agarwal V, Aggarwal A and Misra R. Methotrexate induced accelerated nodulosis. *J Assoc Physicians India.* 2004; 52:538-40.
 82. Berris B, Houpt JB and Tenenbaum J. Accelerated nodulosis in a patient with psoriasis and arthritis during treatment with methotrexate. *J Rheumatol.* 1995; 22(12):2359-60.
 83. Kamel OW, van de Rijn M, Weiss LM, Del Zoppo GJ, Hench PK, Robbins BA et al. Brief report: reversible lymphomas associated with Epstein-Barr virus occurring during methotrexate therapy for rheumatoid arthritis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993; 328:1317-21.
 84. Bittar B and Rose CD. Early development of Hodgkin's lymphoma in association with the use of methotrexate for the treatment of dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 1995; 54(7):607-8.
 85. Kamel OW, Weiss LM, van de Rijn M, Colby TV, Kingma DW and Jaffe E S. Hodgkin's disease and lymphoproliferations resembling Hodgkin's disease in patients receiving long-term low-dose methotrexate therapy. *Am J Surg Pathol.* 1996; 20(10):1279-87.
 86. Padeh S, Sharon N, Schiby G, Rechavi G and Passwell JH. Hodgkin's lymphoma in systemic onset juvenile rheumatoid arthritis after treatment with low dose methotrexate. *J Rheumatol.* 1997; 24(10):2035-7.
 87. Cleary AG, McDowell H and Sills JA. Polyarticular juvenile idiopathic arthritis treated with methotrexate complicated by the development of non-Hodgkin's lymphoma. *Arch Dis Child.* 2002; 86(1):47-9.
 88. Yoruk A, Cizmecioglu F, Yukselgungor H, Timur C, Baydilli H and Ozcay S. Methotrexate-induced systemic vasculitis. *Med Pediatr Oncol.* 2002; 38(2):139-40.
 89. West SG. Methotrexate hepatotoxicity. *Rheum Dis Clin North Am.* 1997; 23(4):883-915.
 90. Kugathasan S, Newman AJ, Dahms BB and Boyle JT. Liver biopsy findings in patients with juvenile rheumatoid arthritis receiving long-term, weekly methotrexate therapy. *J Pediatr.* 1996; 128(1):149-51.
 91. Hashkes PJ, Balistreri WF, Bove KE, Ballard ET and Passo MH. The long-term effect of methotrexate therapy on the liver in patients with juvenile rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(12):2226-34.
 92. Niehues T and Lankisch P. Recommendations for the use of methotrexate in juvenile idiopathic arthritis. *Paediatr Drugs.* 2006; 8(6):347-56.
 93. Londino AV Jr, Blatt J, and Knisely AS. Hodgkin's disease in a patient with juvenile rheumatoid arthritis taking weekly low dose methotrexate. *J Rheumatol.* 1998; 25(6):1245-6.
 94. Takeyama J, Sato A, Nakano K, Abukawa D, Ichinohazama R and Imaizumi M. Epstein-Barr virus associated Hodgkin lymphoma in a 9-year-old girl receiving long-term methotrexate therapy for juvenile idiopathic arthritis. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2006; 28(9):622-4.
 95. Ortiz-Alvarez O, Morishita K, Avery G, Green J, Petty RE, Tucker LB et al. Guidelines for blood test monitoring of methotrexate toxicity in juvenile idiopathic arthritis. *J Rheumatol.* 2004; 31(12):2501-6.

Γυναίκα 41 ετών με συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο και neuromyelitis optica. Κλινική περίπτωση και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας

Περίληψη

Παρουσιάζεται η περίπτωση ασθενούς με συστηματικό ερυθρηματώδη λύκο (ΣΕΛ) και neuromyelitis optica. Η neuromyelitis optica χαρακτηρίζεται από εγκάρσια μυελίτιδα, οπτική νευρίτιδα και παρουσία θετικών α-NMO αντισωμάτων. Είναι μία σπάνια, αλλά ιδιαίτερα σοβαρή εκδήλωση του ΣΕΛ. Η εμφάνιση αιφνίδιας εγκατάστασης παραισθησίας κάτω άκρων, μείωσης της μυϊκής ισχύος, με/ή χωρίς δυσλειτουργία των σφιγκτήρων καθώς και προσβολή των άνω άκρων και σπανιότερα και των αναπνευστικών μυών, αποτελούν τις εκδηλώσεις της εγκάρσια μυελίτιδας. Η εγκάρσια μυελίτις μπορεί να είναι μόνη της ή μέρος της neuromyelitis optica. Η επείγουσα έναρξη επιθετικής θεραπείας με τη χορήγηση κορτικοστεροειδών και κυκλοφωσφαμίδης και συχνά π्लाσμαφαίρεσης αποτελεί μονόδρομο.

Όροι ευρετηρίου

α-NMO αντισώματα, εγκάρσια μυελίτις, θυμεκτομή, μυασθένεια, neuromyelitis optica, π्लाσμαφαίρεση, συστηματικός ερυθρηματώδης λύκος

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ

Γυναίκα 41 ετών, με ιστορικό συστηματικού ερυθρηματώδους λύκου (ΣΕΛ) και μυασθένειας, προσήλθε στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών λόγω αιφνίδιας έναρξης αιμωδίας και μυϊκής αδυναμίας κάτω άκρων.

Από το ατομικό αναμνηστικό σημειώνεται προ 13ετίας διάγνωση μυασθένειας (myasthenia gravis), η οποία κλινικά έχει εκδηλωθεί με βλεφαρόπτωση, δυσκαταποσία, αδυναμία άνω και κάτω άκρων και ακράτεια ούρων, ενώ από τον εργαστηριακό έλεγχο είχαν βρεθεί θετικά αντισώματα έναντι του υποδοχέα της ακετυλοχολίνης (AChR). Μετά ένα έτος η ασθενής υπεβλήθη σε θυμεκτομή.

Από 10ετίας η ασθενής παρακολουθείται στο Ρευματολογικό Ιατρείο της κλινικής μας με διάγνωση του ΣΕΛ. Οι αρχικές εκδηλώσεις της νόσου περιελάμβαναν πολυαρθρίτιδα, φωτοευαισθησία και φαινόμενο Raynaud, ενώ από τον εργαστηριακό έλεγχο η ασθενής παρουσίαζε θετικά ANA και α-dsDNA. Η ασθενής βρισκόταν σε αγωγή με χαμηλές δόσεις κορτιζόνης και υδροξυχλωροκίνη από 5 ετίας, ενώ προφυλακτικά ελάμβανε και χαμηλές δόσεις ασπιρίνης λόγω θετικών APs (α-CL IgM και IgG καθώς και α-β2GPI IgM +). Κατά την περίοδο της 2ης εγκυμοσύνης παρουσίαζε ήπια λευκωματουρία και 6 ημέρες μετά φυσιολογικό τοκετό εμφάνισε σπειραματονεφρίτιδα με μικροσκοπική αιματοουρία, λευκωματουρία και οιδήματα κάτω άκρων, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και χαμηλό συμπλήρωμα, ενώ λίγους μήνες αργότερα στην συμπτωματολογία προστέθηκε και χονδρίτιδα των αυτιών. Τότε η ασθενής αντιμετωπίστηκε με υψηλές δόσεις κορτιζόνης, υδροξυχλωροκίνη και αζαθειοπρίνη. Προ 3 ετών παρουσίασης εξέλκωση του ρινικού διαφράγματος που αντιμετωπίστηκε μόνο με ενδοφλέβιες ώσεις ανοσοσφαιρινών (IVIg) για 6 μήνες, λόγω συχνών λοιμώξεων. Η εξέλκωση του ρινικού διαφράγματος υποχώρησε, όμως η ασθενής συνέχισε να παρουσιάζει φλεγμονές δέρματος και συχνές λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού και παραρρινοκολπί-

πίνακας 1. Εργαστηριακές εξετάσεις κατά το πρώτο 24ωρο

ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΕΣ - ΒΙΟΧΗΜΙΚΕΣ		ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΕΣ	
Ht/Hb	45,5/15,4	C3(90-180)/C4(10-40)	90,4/4,3
MCV/MCH	94/32	ANA	1:320 ομοιογενής φθορισμός
WBC	5400	a-dsDNA	αρνητικά
Τύπος (N/L/M/E)	68/23/9	a-ENA	αρνητικά
PLT(x 10 ³ /μL)	226		
ΤΚΕ	6		
CRP(<0.5 g/dL)	0,4	ΑΜΕΣΗ COOMBS	θετική (++) , IgG ++, C3d +
Σάκχαρο	81		
ουρία /κρεατινίνη	30/0,84		
AST/ALT(<40U/mL)	14/16	ΓΕΝ.ΟΥΡΩΝ	
γGT(<35 U/mL)	14	EB/pH	>1030/6
ALP(<104U/mL)	48	Protein	Ίχνη
Χολερυθρίνη-άμεση	1,18/0,57	Hb	-
CPK(<190 U/mL)	61	WBC/RBC	0-1/0-1
LDH(<225 U/mL)	171		
Πρωτεΐνες/αλβουμίνη	7,8/4,91	Κάθαρση κρεατινίνης	180ml/min
Na/K	138/4,5	Λεύκωμα 24ώρου	240mg
Ca/P/Mg	10,2/3/2,4		
INR/APTT	0,77/22,1		
Ινωδογόνο	525		

τιδες και αποφασίστηκε η αντικατάσταση της αζαθειοπρίνης από μυκοφαινολικό οξύ. Η ασθενής βρισκόταν σε σταθερή κλινική κατάσταση, όμως προ μηνών παρουσιάστηκε πτώση στις τιμές των λευκών αιμοσφαιρίων και συχνές λοιμώξεις ανώτερου αναπνευστικού. Αποφασίστηκε η διακοπή του μυκοφαινολικού, λόγω των νέων μέτρων συνταγογράφησης, και η επανέναρξη αζαθειοπρίνης η οποία έγινε 6 εβδομάδες πριν την παρούσα εισαγωγή της.

Κατά την εισαγωγή της η ασθενής παρουσίαζε δυσχέρεια βάδισης, ενώ από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε μυϊκή αδυναμία κάτω άκρων: κάμψη μηρών 4/5 άμφω, έκταση κνήμης 5⁻/5, κάμψη κνήμης 4⁺/5, ραχιαία κάμψη 5⁻/5, πελματιαία κάμψη 5/5 άμφω. Η νευρολογική εκτίμηση αποκάλυψε υπαισθησία στο νυγμό με επίπεδο Θ10, διαταραχή θερμού - ψυχρού από το Α4 και μέχρι τα πέλματα, μειωμένη κιναισθησία - παλλαισθησία κάτω άκρων, τενόντια ζωηρά άμφω και φυσιολογικές εγκεφαλικές συζυγίες και φυσιολογικές παρεγκεφαλιδικές δοκιμασίες. Η ασθενής δεν εμφάνιζε συμπτώματα από τους οφθαλμούς.

Οι συνήθεις εργαστηριακές εξετάσεις ήταν φυσιολογικές. Το C4 κλάσμα του συμπληρώματος ήταν χαμηλό και η άμεση Coombs ήταν θετική, ευρήματα συμβατά με τον ΣΕΛ (Πίνακας 1).

Έγινε επειγόντως μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου που ήταν φυσιολογική και μαγνητική τομογραφία ΑΜΣΣ - ΘΜΣΣ που ανέδειξε οίδημα του νωτιαίου μυελού από το ύψος του Α4-Α5 μεσοσπονδυλίου διαστήματος έως και το Θ4 (Εικόνα 1). Μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού (gadolinium) παρατηρήθηκε ανομοιογενής κατά τόπους πρόσληψη από τις αλλοιώσεις κυρίως στα οπίσθια τμήματα του νωτιαίου μυελού. Η οσφυονωτιαία παρακέντηση, ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

Το δεύτερο 24ωρο η νευρολογική σημειολογία επιδεινώθηκε με επίσχεση ούρων, ενώ η κλινική εξέταση ανέδειξε επίπεδο υπαισθησίας στο Θ6. Τοποθετήθηκε ουροκαθετήρας.

Η κλινική εικόνα σε συνδυασμό με τα απεικονιστικά ευρήματα του νωτιαίου μυελού έθεσαν τη διάγνωση της εγκάρσιας μυελίτιδας. Η απουσία ευρημάτων στην

πίνακας 2. Διαγνωστικά κριτήρια της εγκάρσιας μυελίτιδας**ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ**

Συνήθως ταχεία έναρξη (ώρες ή ημέρες) ενός ή περισσότερων από τα ακόλουθα

1. Αμφοτερόπλευρη μυϊκή αδυναμία κάτω άκρων με ή χωρίς άνω άκρων (παραπληγία ή τετραπληγία). Μπορεί να είναι ασύμμετρη
2. Διαταραχή αισθητικότητας με επίπεδο νωτιαίου μυελού ίδιο με αυτό της μυϊκής αδυναμίας. Με ή χωρίς διαταραχές κύστης ή κενώσεων.

ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ

- Μάζα που προκαλεί συμπίεση στο νωτιαίο μυελό ή εντός του νωτιαίου μυελού (π.χ., δισκοκήλη, όγκος, αιμάτωμα, ή ραγείσα αρτηριοφλεβική διαμαρτία του νωτιαίου μυελού).
- Βλάβη ιππουρίδας

μαγνητική τομογραφία από τον εγκέφαλο απομακρύνει τη διάγνωση της πολλαπλής σκλήρυνσης. Τα ευρήματα εγκάρσιας μυελίτιδας σε μήκος άνω των 3 σπονδύλων συνηγορούν υπέρ της neuromyelitis optica. Η ασθενής αντιμετωπίστηκε με IV ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης (1g/ημέρα) για 5 ημέρες, υπεβλήθη σε 10 συνεδρίες πλασμαφαίρεσης και έλαβε 6 IV μηνιαίες ώσεις κυκλοφωσφαμιδης παρουσιάζοντας ταχεία κλινική ανταπόκριση. Με την έναρξη της θεραπείας ήρθε η απάντηση για τα αντι-NMO αυτοαντισώματα που ήταν θετικά και ενίσχυσαν περαιτέρω τη διάγνωση της neuromyelitis optica. Η κατάσταση της ασθενούς παρουσίασε σταθερή βελτίωση. Η μυϊκή ισχύς αποκαταστάθηκε πλήρως, όπως και η υπαισθησία, η διαταραχή θερμού - ψυχρού και η κιναισθησία. Επίσης υποχώρησε γρήγορα και η διαταραχή του σφιγκτήρα της ούρησης.

Μετά 7 μήνες η ασθενής εξακολουθεί να βρίσκεται σε ύφεση ευρισκόμενη σε αγωγή με κυκλοφωσφαμιδίδη και κορτιζόνη.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

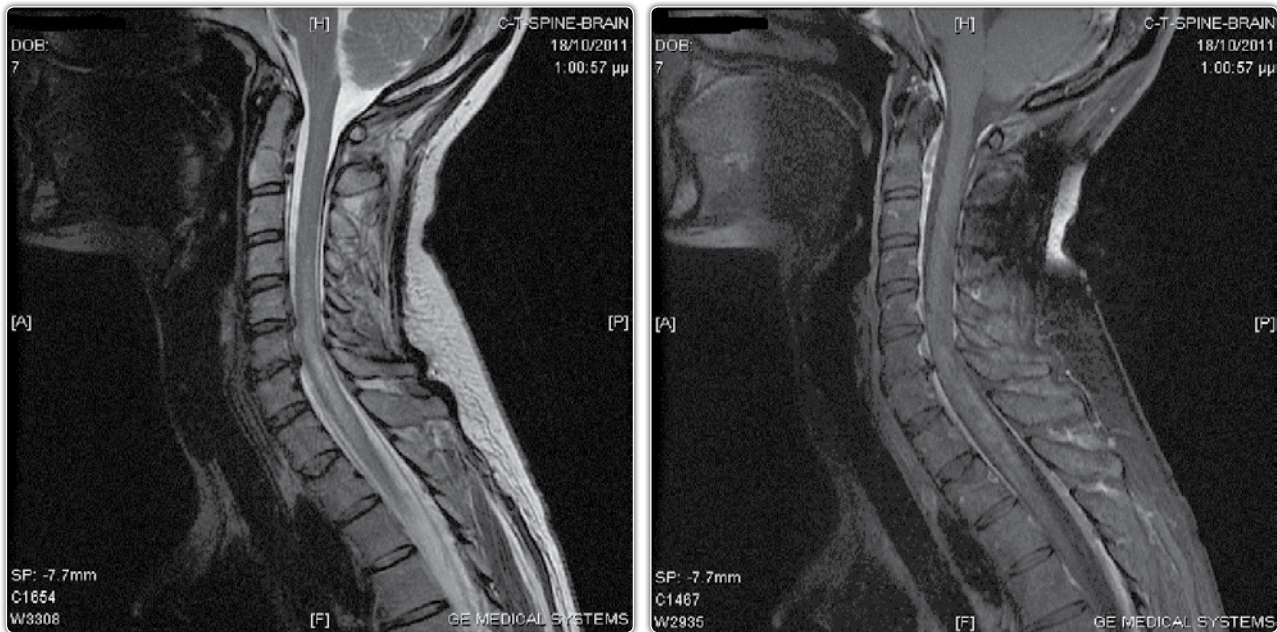
Το 1999 το Αμερικάνικο Κολλέγιο Ρευματολογίας όρισε την μυελίτιδα ως διαταραχή του νωτιαίου μυελού που χαρακτηρίζεται από ταχέως εξελισσόμενη παρα-

πάρεση και/ή απώλεια αισθητικότητας, με σαφές κινητικό και/ή αισθητικό νωτιαίο επίπεδο και/ή διαταραχή των σφιγκτήρων, ενώ τα διαγνωστικά κριτήρια που προτάθηκαν φαίνονται στον Πίνακα 2 [<http://www.rheumatology.org/publications/ar/1999/499ap10.asp>].

Η εγκάρσια μυελίτιδα αποτελεί μια από τις σπάνιες εκδηλώσεις του ΣΕΛ, και αφορά το 1-3% των ασθενών^{1,2,3}. Ποσοστό μεγαλύτερο του 40% εμφανίζει τη νόσο στα πρώτα 5 έτη από τη διάγνωση του ΣΕΛ^{2,4}, ενώ δεν είναι σπάνια και η εμφάνιση εγκάρσιας μυελίτιδας ως αρχική εκδήλωση². Η νόσος προσβάλλει συνήθως γυναίκες μικρής και μέσης ηλικίας. Αποτελεί συνήθως οξεία κατάσταση, με συμπτωματολογία που εγκαθίσταται εντός ωρών⁵. Μπορεί να προηγείται βραχεία περίοδος πρόδρομων γενικών συμπτωμάτων, με κακουχία, πυρετό, ναυτία, η οποία ακολουθείται από αιφνίδια εγκατάσταση παραισθησίας κάτω άκρων, μείωσης της μυϊκής ισχύος, ενώ συχνά η μυελίτιδα μπορεί να είναι ανιούσα και να προσβάλλει και τα άνω άκρα καθώς και τους αναπνευστικούς μύες⁵. Η διάγνωση της νόσου είναι κλινική και τεκμηριώνεται με την απεικόνιση με μαγνητική τομογραφία^{2,4,5}.

Τα εργαστηριακά ευρήματα δεν είναι παθογνωμονικά: οι δείκτες φλεγμονής μπορεί να είναι φυσιολογικοί ή αυξημένοι, και το συμπλήρωμα φυσιολογικό ή μειωμένο, ωστόσο ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει το αυξημένο ποσοστό θετικών αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων στους ασθενείς με ΣΕΛ και εγκάρσια μυελίτιδα. Στη μελέτη των Kovacs και συν αναφέρεται ότι 64% των ασθενών με ΣΕΛ και εγκάρσια μυελίτιδα είχαν θετικά αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα², αν και αυτό δεν τεκμηριώνεται σε όλες τις μελέτες⁶. Η συσχέτιση αυτή οδήγησε στην διατύπωση της υπόθεσης της νέκρωσης του νωτιαίου μυελού συνεπεία αρτηριακής θρόμβωσης ως παθογενετικό μηχανισμό της εγκάρσιας μυελίτιδας, κάτι που ενισχύεται από το γεγονός της αυξημένης επίπτωσης της εγκάρσιας μυελίτιδας στην ΘΜΣΣ η οποία αποτελεί και την περισσότερο ευάλωτη περιοχή της ΣΣ αναφορικά με την αιματική παροχή². Ωστόσο νεότερες μελέτες υποστηρίζουν ότι η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων δεν μπορεί να προβλέψει προσβολή της ΘΜΣΣ, ούτε συσχετίζεται με υποτροπές της νόσου, ή χειρότερη πρόγνωση, ενώ δεν μπορεί να τεκμηριωθεί η ευεργετική χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής⁷.

Η εγκάρσια μυελίτιδα σε συνδυασμό με οπτική νευρίτιδα είναι γνωστή ως neuromyelitis optica (NMO) ή σύνδρομο Devic και περιγράφηκε αρχικά το 1894 από



εικόνα 1(A,B). μαγνητική τομογραφία ΑΜΣΣ-ΘΜΣΣ

τον Devic. Η neuromyelitis optica είναι μια σπάνια, αυτοάνοση, φλεγμονώδης διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος, που κυρίως αφορά τα οπτικά νεύρα και το νωτιαίο μυελό⁹⁻¹¹. Η NMO κατέχει μια μοναδική θέση στον κατάλογο των φλεγμονωδών απομυελινωτικών διαταραχών του ΚΝΣ καθώς είναι η μόνη που σχετίζεται με αυτοαντίσωμα. Στο 60-80% των περιπτώσεων σχετίζεται με το αντίσωμα έναντι της aquaporin-4, του διαλύου ύδατος που βρίσκεται σε αφθονία στο κεντρικό νευρικό σύστημα¹²⁻¹⁴ και το αυτοαντίσωμα ορού (NMO-IgG ή AQP4-Ab) αναγνωρίζεται ως ειδικό για την NMO. Το 1999, ο Wingerchul και συν. πρότειναν διαγνωστικά κριτήρια για τη νόσο βασιζόμενα σε κλινικά και ακτινολογικά δεδομένα⁸. Το 2006, μετά την ανακάλυψη των α-NMO αντισωμάτων, τα κριτήρια αυτά αναθεωρήθηκαν και περιλαμβάνουν την ύπαρξη οπτικής νευρίτιδας και εγκάρσιας μυελίτιδας, καθώς και 2 από τα ακόλουθα 3 κριτήρια: συνεχής βλάβη στην MRI του νωτιαίου μυελού που εκτείνεται σε περισσότερα από 3 σπονδυλικά σώματα, MRI εγκεφάλου που δεν πληρεί κριτήρια για πολλαπλή σκλήρυνση, και θετικά α-NMO IgG αντισώματα¹⁵. Η NMO συχνά σχετίζεται με άλλες αυτοάνοσες διαταραχές (όπως ΣΕΛ, σύνδρομο Sjogren)¹⁶⁻¹⁸. Κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα συνύπαρξης άλλων αυτοάνοσων διαταραχών με NMO είναι παρόντα σε 30-75% των

ασθενών με NMO^{10,11,18}.

Εκτός από την χρησιμότητά τους στη διάγνωση της NMO, τα α-NMO αντισώματα παίζουν ρόλο και στην πρόγνωση της νόσου¹⁹. Σε μια προοπτική μελέτη που περιελάμβανε 29 ασθενείς με εγκάρσια μυελίτιδα, το 55% όσων παρουσίαζαν θετικά α-NMO υποτροπίασαν είτε εμφανίζοντας ξανά εγκάρσια μυελίτιδα είτε οπτική νευρίτιδα, ενώ κανένας από τους ασθενείς που είχαν αρνητικά αντισώματα δεν παρουσίασε υποτροπή²⁰. Ανάλογα είναι τα ευρήματα και σε ασθενείς που αρχικά παρουσίασαν μονοσυμπτωματική οπτική νευρίτιδα, που υποτροπίασε ως NMO σε ασθενείς με θετικά αντισώματα^{21,22}. Για τις διαταραχές που σχετίζονται με την ύπαρξη α-NMO αντισωμάτων αλλά δεν πληρούν τα διαγνωστικά κριτήρια της νόσου έχει προταθεί ο όρος "NMO spectrum disorders" (NMOSD). Στις καταστάσεις αυτές συγκαταλέγεται, μεταξύ άλλων, και η α-NMO θετική εγκάρσια μυελίτιδα^{23,24}, την οποία παρουσίαζε η ασθενής μας.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η σχέση NMOSD και θυμεκτομής, αν και δεν έχει πλήρως διαλευκανθεί. Δεδομένου ότι η θυμεκτομή αποτελεί συχνή θεραπευτική επιλογή για την αντιμετώπιση της μυασθένειας και ότι η NMOSD εμφανίζεται ακόμα και δεκαετίες μετά τη θυμεκτομή, η σχέση των δύο θα μπορούσε να αποτελεί απλή σύμπτωση. Ωστόσο, δεν

μπορεί να παραβλεφθεί το γεγονός ότι στο 73% των ασθενών που εμφανίζουν NMOSD αναφέρεται θυμεκτομή στο ατομικό αναμνηστικό 18. Στην ίδια μελέτη η θυμεκτομή προτείνεται ως παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση NMOSD.

Η θεραπεία της εγκάρσιας μυελίτιδας στον ΣΕΛ περιλαμβάνει τη χορήγηση υψηλών δόσεων γλυκοκορτικοειδών και κυκλοφωσφαμίδης, και εμπεριέχεται πλέον στις κατευθυντήριες οδηγίες της EULAR^{2,5,25-27}. Είναι σαφές ότι η έγκαιρη και επιθετική χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας συσχετίζεται με ευνοϊκότερη πρόγνωση^{6,28}. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται μεμονωμένες περιπτώσεις ασθενών με εγκάρσια μυελίτιδα και ΣΕΛ²⁹, ή με NMO³⁰ που απάντησαν στη θεραπεία με a-CD20 (rituximab). Οι υποτροπές είναι συχνές (50-60%) κατά τη διάρκεια της μείωσης της κορτιζόνης, υπογραμμίζοντας την ανάγκη για ανοσοκατασταλτική θεραπεία συντήρησης²⁷. Η πλασμαφαίρεση έχει χρησιμοποιηθεί στη θεραπεία σοβαρών περιπτώσεων^{2,27,31,32}. Ειδικά για τους ασθενείς με a-NMO θετικά αντισώματα πλασμαφαίρεση απομακρύνει ταχέως τα προϊόντα της χυμικής ανοσίας από την συστηματική κυκλοφορία 33-36. Επίσης στους ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και μυελοπάθεια πρέπει να εξετάζεται η χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής²⁷.

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με μία αυτοάνοση διαταραχή έχουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης περαιτέρω αυτοάνοσων νοσημάτων, εισάγοντας στη διεθνή βιβλιογραφία την έννοια της πολυαυτοανοσίας³⁷. Η περίπτωση της ασθενούς μας αφορά στην εμφάνιση εγκάρσιας μυελίτιδας, με a-NMO θετικά, στα πλαίσια ΣΕΛ, αντιφωσφολιπιδικού συνδρόμου και μυασθένειας.

abstract
A 41-year-old woman
with systemic lupus
erythematosus and
transverse myelitis. A case
and review of the literature.

THEODORA SIMOPOULOU, MD,DM¹
ARETI VARNA, MD¹/ CHRISTINA KATSIARI, MD,DM²
LAZAROS I.SAKKAS, MD,DM,PHD³

¹ Specializing in rheumatology

² Lecturer in rheumatology / ³ Professor and Director
Rheumatology Clinic, Medical School, Faculty of health Sciences,
University of Thessaly

A case of systemic lupus erythematosus (SLE) and neuromyelitis optica is presented. Neuro-myelitis optica is characterized by transverse myelitis, optic neuritis and the presence of anti-NMO autoantibodies. It is a rare but serious manifestation of SLE. A sudden onset of paresthesias of lower limbs, decrease in muscular strength with/without sphincter dysfunction, as well as upper limb involvement are manifestations of transverse myelitis. Transverse myelitis may be part of the neuromyelitis optica spectrum of diseases. Urgent administration of aggressive treatment with high-dose corticosteroids, cyclophosphamide, and plasmapheresis are the mainstay of therapy.

Keywords:

anti-NMO antibodies, myasthenia gravis, neuromyelitis optica, plasmapheresis, systemic lupus erythematosus, thymectomy, transverse myelitis

Βιβλιογραφία

- Mok CC, Lau CS, Chan EY, Wong RW. Acute transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: clinical presentation, treatment, and outcome. *J Rheumatol.* 1998; 25: 467-473.
- Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, DeHoratius RJ. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis.* 2000; 59: 120-124.
- Sanna G, Bertolaccini ML, Cuadrado MJ, Laing H, Khamashta MA, Mathieu A, et al. Neuropsychiatric manifestations in systemic lupus erythematosus: prevalence and association with antiphospholipid antibodies. *J Rheumatol.* 2003; 30: 985-992.
- Chan KF, Boey ML. Transverse myelopathy in SLE: clinical features and functional outcomes. *Lupus.* 1996; 5: 294-299.
- Lukjanowicz M, Brzosko M. Myelitis in the course of systemic lupus erythematosus. *Pol Arch Med Wewn.* 2009;119(1-2):67-72.
- Lu X, Gu Y, Wang Y, Chen S, Ye S. Prognostic factors of lupus myelopathy. *Lupus* 2008; 17: 323-328
- Katsiari CG, Giavri I, Mitsikostas DD, Yiannopoulou KG, Sfrikakis PP. Acute transverse myelitis and antiphospholipid antibodies in lupus. No evidence for anticoagulation. *Eur J Neurol.* 2011;18:556-563.
- Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, Weinshenker BG. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology* 1999; 53: 1107-1114
- Cree BA, Goodin DS, Hauser SL. Neuromyelitis optica. *Semin Neurol* 2002; 22: 105-122.
- de Seze J, Stojkovic T, Ferriby D, Gauvrit JY, Montagne C, Mounier-Vehier F, et al. Devic's neuromyelitis optica: clinical, laboratory, MRI and outcome profile. *J Neurol Sci* 2002; 197: 57-61.
- Jarius S, Paul F, Franciotta D, Waters P, Zipp F, Hohlfeld R, et al. Mechanisms of Disease: aquaporin-4 antibodies in neuromyelitis optica. *Nat Clin Pract Neurol* 2008; 4: 202-214.
- Lennon VA, Wingerchuk DM, Kryzer TJ, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Fujihara K, et al. A serum autoantibody marker of neuromyelitis optica: distinction from multiple sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 2106-2112.
- Jarius S, Franciotta D, Bergamaschi R, Wright H, Littleton E, Palace J, et al. NMO-IgG in the diagnosis of neuromyelitis optica. *Neurology* 2007; 68: 1076-1077.
- Jarius S and Wildemann B. AQP4 antibodies in neuromyelitis optica: diagnostic and pathogenetic relevance. *Nat Rev Neurol* 2010; 6: 383-392.
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Weinshenker BG. Revised diagnostic criteria for neuromyelitis optica. *Neurology* 2006; 66: 1485-1489.
- Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, Vermersch P, Homburger HA, Wingerchuk DM, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol* 2008; 65: 78-83.
- Wandinger KP, Stangel M, Witte T, Venables P, Charles P, Jaršus S, et al. Autoantibodies against aquaporin-4 in patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus and primary Sjogren's syndrome. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 1198-1200
- Jarius S, Jacobi C, de Seze J, Zephir H, Paul F, Franciotta D, et al. Frequency and syndrome specificity of antibodies to aquaporin-4 in neurological patients with rheumatic disorders. *Mult Scler* 2011; 17: 1067-1073.
- Scott TF, Frohman EM, De Seze J, Gronseth GS, Weinshenker BG. Evidence-based guideline: clinical evaluation and treatment of transverse myelitis: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2011;77:2128-34
- Weinshenker BG, Wingerchuk DM, Vukusic S, Linbo L, Pittock SJ, Lucchinetti CF, et al. Neuromyelitis optica IgG predicts relapse after longitudinally extensive transverse myelitis. *Ann Neurol* 2006; 59:566-569
- Matiello M, Lennon VA, Jacob A, Pittock SJ, Lucchinetti CF, Wingerchuk DM et al. NMO-IgG predicts the outcome of recurrent optic neuritis. *Neurology* 2008; 70: 2197-2200.
- Jarius S, Frederikson J, Waters P, Paul F, Akman-Demir G, Marignier R, et al. Frequency and prognostic impact of antibodies to aquaporin-4 in patients with optic neuritis. *J Neurol Sci.* 2010;298(1-2):158-162
- Wingerchuk DM, Lennon VA, Lucchinetti CF, Pittock SJ, Weinshenker BG. The spectrum of neuromyelitis optica. *Lancet Neurol.* 2007;6(9):805-15.
- Oh J, Levy M. Neuromyelitis optica: an antibody-mediated disorder of the central nervous system. *Neurol Res Int.* 2012;2012:460825
- Barile L, Lavallo C. Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus--the effect of IV pulse methylprednisolone and cyclophosphamide. *J Rheumatol.* 1992;19(3):370-2.
- Harisdangkul V, Doorenbos D, Subramony SH. Lupus transverse myelopathy: better outcome with early recognition and aggressive high-dose intravenous corticosteroid pulse treatment. *J Neurol.* 1995;242(5):326-31.
- Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, Bollen E, Bombardieri S, Bruce IN, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. *Ann Rheum Dis.* 2010;69(12):2074-82
- Sherer Y, Hassin S, Shoenfeld Y, Levy Y, Livneh A, Ohry A, et al. Transverse myelitis in patients with antiphospholipid antibodies--the importance of early diagnosis and treatment. *Clin Rheumatol.* 2002;21(3):207-10.
- Armstrong DJ, McCarron MT, Wright GD. SLE-associated transverse myelitis successfully treated with Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). *Rheumatol Int* 2006;26: 771-772
- Jacob A, Weinshenker BG, Violich I, McLinskey N, Krupp L, Fox RJ, Wingerchuk DM, Boggild M, Constantinescu CS, Miller A, De Angelis T, Matiello M, Cree BA. Treatment of neuromyelitis optica with rituximab: retrospective analysis of 25 patients. *Arch Neurol.* 2008;65(11):1443-8.
- Neuwelt CM. The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ther Apher Dial* 2003; 7 : 173 - 182
- Bartolucci P, Bréchnignac S, Cohen P, Le Guern V, Guillevin L. Adjunctive plasma exchanges to treat neuropsychiatric lupus: a retrospective study on 10 patients. *Lupus* 2007; 16 : 817 - 822
- Yoshida H, Ando A, Sho K, Akioka M, Kawai E, Arai E, et al. Anti-aquaporin-4 antibody-positive optic neuritis treated with double-filtration plasmapheresis. *J Ocul Pharmacol* 2010;26:381-385.
- Sato D, Callegaro D, Lana-Peixoto MA, Fujihara K. Treatment of neuromyelitis optica: an evidence based review. *Arq Neuropsiquiatr.* 2012;70(1):59-66.
- Watanabe S, Nashima I, Misu T, Miyazawa I, Shiga Y, Fujihara K, et al. Therapeutic efficacy of plasma exchange in NMO-IgG-positive patients with neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2007;13:128-132.
- Bonnan M, Valentino R, Olindo S. Plasma exchange in severe spinal attacks associated with neuromyelitis optica spectrum disorder. *Mult Scler* 2009;15:487-492.
- Rojas-Villarraga A, Amaya-Amaya J, Rodriguez-Rodriguez A, Mantilla RD, Anaya JM. Introducing polyautoimmunity: secondary autoimmune diseases no longer exist. *Autoimmune Dis.* 2012;2012:254319.

Ποιά είναι η διάγνωση σας; Άνδρας ηλικίας 65 ετών με περιορισμό κινητικότητας της αυχενικής μοίρας της σπονδυλικής στήλης

Άνδρας ηλικίας 65 προσήλθε για γνώμη ειδικού. Ανάφερε μείωση της κινητικότητας του αυχένα από 25ετίας. Τα πρώτα 1-2 χρόνια είχε άλγος αυχένα και οσφύος. Μετά μόνο περιορισμό κινητικότητας του αυχένα κυρίως. Πριν 18 χρόνια διαγνώσθηκε ψωρίαση. Από 7ετίας επεισόδια κοιλιακού άλγους, κυρίως επιγαστρικά, άπαξ του έτους. Πριν 7 εβδομάδες είχε έντονο κοιλιακό άλγος και μεταφέρθηκε στο νοσοκομείο όπου χειρουργήθηκε για διάτρηση ειλεού. Η βιοψία έδειξε νόσο του Crohn. Στην κλινική εξέταση διαπιστώθηκε Schober test 10-10cm; Ινίο-Τοίχος = 8 cm. Στροφή κεφαλής ΔΕ=18ο, Στροφή κεφαλής ΑΡ=30ο. Η γενική αίματος, γενική ούρων και ο συνήθης βιοχημικός έλεγχος ήταν φυσιολογικά. Η ΤΚΕ και η CRP ήταν φυσιολογικά. Εγινε απλή ακτινογραφία (α/α) θηλάκιου, ΟΜΣΣ και ΑΜΣΣ (Εικόνες 1, 2,3).

Ερωτήσεις

1. Τι δείχνει η α/α θηλάκιου;
2. Τι δείχνει η α/α ΟΜΣΣ;
3. Τι δείχνει η α/α ΑΜΣΣ;
4. Ποιά είναι η διάγνωση σας;
5. Ποιά θεραπεία προτείνετε για την πάθηση της ΣΣ;



εικόνα 1.
 Α/α θηλάκιου



εικόνα 2.
 Α/α οσφυϊκής μοίρας της σπονδυλικής στήλης (ΟΜΣΣ)



εικόνα 3.
 Α/α αυχενικής μοίρας της ΣΣ (ΑΜΣΣ)

ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ

1. Η α/α ης λεκάνης δείχνει αγκύλωση των ιερολαγονίων αρθρώσεων, πιο έντονη δεξιά (**Εικόνα 4**). Συμμετρία στην προσβολή των ιερολαγονίων υπάρχει στην ιδιοπαθή αγκυλοποιητική σπονδυλιτιδα (ΑΣ). Σχετική ασυμμετρία στην προσβολή των ιερολαγονίων υπάρχει στην ψωριασική αρθρίτιδα και στη νόσο του Crohn.
2. Η α/α ΟΜΣΣ δείχνει γεφυροποιό οστεόφυτο με ευρεία βάση (**Εικόνα 5**). Τέτοια εικόνα είναι τυπική της ψωριασικής αρθρίτιδας.
3. Η α/α της ΑΜΣΣ δείχνει λεπτά συνδεσμοφύτα και αγκύλωση των οσπισθίων τμημάτων των σπονδύλων (**Εικόνα 6**). Τέτοια εικόνα είναι τυπική της ΑΣ. Επίσης τέτοια εικόνα έχει και η νόσος Crohn. Στην ΑΣ η προσβολή της ΣΣ αρχίζει από τη λεκάνη και προχωρεί προς την ΑΜΣΣ. Σπάνια, η προσβολή της ΑΜΣΣ είναι πολύ βαρύτερη από την προσβολή της ΟΜΣΣ.
4. Η περίπτωση αυτή είναι ασυνήθιστη. Υπάρχει συνύπαρξη ψωρίασης, φλεγμονώδους νόσου του εντέρου (v. Crohn) και αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας. Από τους ασθενείς με ιδιοπαθή ΑΣ, 10% έχουν εμφανή φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και 70% έχουν υποκλινική ειλειτίδα. Από το άλλο μέρος, 6% των ασθενών με v.Crohn έχουν αξονική σπονδυλαρθρίτιδα. Η ιερολαγονίτις είναι κάπως ασύμμετρη στην ψωριασική αρθρίτιδα και στη v.Crohn. Στη v.Crohn η αξονική σπονδυλαρθρίτιδα είναι ίδια με εκείνη της ιδιοπαθούς ΑΣ. Η προσβολή συνήθως προηγείται της εντερικής νόσου και ακολουθεί πορεία ανεξάρτητη από τις υφέσεις και εξάρσεις της εντερικής νόσου. Η κλινική της εικόνα είναι ίδια με εκείνη της ιδιοπαθούς ΑΣ. Η αξονική σπονδυλαρθρίτιδα του ασθενούς μας έχει στοιχεία ΑΣ και ψωριακής αξονικής σπονδυλαρθρίτιδας.
5. Δεν υπάρχει προς το παρόν θεραπεία που αποδεδειγμένα τροποποιεί την αξονική σπονδυλαρθρίτιδα. Γιαυτό, δεν συστήνεται θεραπεία για την προσβολή της ΣΣ στον ασθενή αυτό που δεν έχει πόνο. Ο ασθενής θα πρέπει να λάβει θεραπεία για τη v. Crohn και την ψωρίαση.



εικόνα 4.
Α/α λεκάνης.
Σύντηξη
ιερολαγονίων



εικόνα 5.
Α/α ΟΜΣΣ.
Συνδεσμοφύτα
με ευρεία βάση



εικόνα 6.
Α/α ΑΜΣΣ.
Λεπτά
συνδεσμοφύτα
(βέλος) και
αγκύλωση
αποφυσιακών
αρθρώσεων
(κεφαλή βέλους)

abstract

What is your diagnosis? A 67-year-old man with restriction of cervical movements

ARETI BARNALAZAROS I SAKKAS

University General Hospital of Larissa and Medical School, Faculty of Health Sciences, University of Thessaly

A phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of apilimod mesylate, an IL-12/IL-23 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis.

KRAUSZ S et al. Arthritis Rheum 2011; dec14. doi: 10.1002/art.34339

OBJECTIVE

To investigate safety, tolerability, pharmacokinetics, and efficacy of apilimod mesylate, an oral interleukin (IL)-12/IL-23 inhibitor, in patients with rheumatoid arthritis (RA).

METHODS

We performed a phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled proof of principle study of apilimod, in combination with methotrexate, in 29 patients with active RA (3:1, apilimod to placebo) in three stages. Patients received apilimod 100 mg QD or placebo for 4 weeks (stage I) or 8 weeks (stage II). Stage III consisted of apilimod 100 mg BID or placebo for 8 weeks, with an optional extension of 4 weeks. Clinical response (DAS28 and ACR criteria) was assessed throughout; synovial tissue samples collected at baseline and day 29 (I/II) or 57 (III) were stained for cellular markers and cytokines by immunohistochemistry.

RESULTS

While only mild adverse events were observed in stages I/II, all stage III patients experienced headache and/or nausea. Apilimod-treated patients (100 mg QD) showed a small, but significant, reduction in DAS28 at day 29 and 57 compared with baseline. ACR20 was reached in only 6% at day 29 and 25% at day 57, similar to responses in placebo group. Increasing the dosage (100 mg BID) did not improve clinical efficacy. Consistent with clinical results, there was no effect of apilimod on expression of synovial biomarkers. Of importance, there was also no effect of apilimod on synovial IL-12 and IL-23 expression.

CONCLUSION

Our results do not support the notion that IL-12/IL-23 inhibition by apilimod is able to induce robust clinical improvement of RA.

Rituximab treatment in patients with refractory inflammatory myopathies.

MAHLER EA, BLOM M, VOERMANS NC, VAN ENGELEN BG, VAN RIEL PL, VONK MC.
Rheumatology 2011;50:2206-13.

OBJECTIVE

To assess the efficacy of rituximab on disease activity and muscle strength in patients with inflammatory myopathies refractory to conventional therapy.

METHODS

Thirteen patients were treated with rituximab 1000 mg i.v., twice, with a 2-week interval and followed for a median of 27 months. Primary outcomes were disease activity measured by creatine phosphokinase (CPK), lactate dehydrogenase (LDH) levels and muscle strength measured by hand-held dynamometry and manual muscle testing (MMT). Secondary outcomes were improvement in secondary laboratory measures, global assessment of general health, disease activity and pain, CS dose, functional ability, health-related quality of life and safety. Retreatment with rituximab was conducted if disease activity relapsed.

RESULTS

The median levels of CPK and LDH were significantly reduced by 93.2 and 39.8%, respectively, compared with baseline after 34.6 months. The median muscle strength measured by hand-held dynamometry was significantly improved by 21.5% after 24 months. The median increase in muscle strength measured with MMT was 7.0% after 24 months of follow-up, although this did not reach statistical significance. Secondary outcomes improved as well.

CONCLUSION

Rituximab is an effective treatment in refractory inflammatory myopathies, showing a decrease in CPK and LDH, an increase in muscle strength and improvement in scores of disease activity, general health, functional ability and health related quality of life with sustained effect during a median of 27.1 months of follow-up.

MRI inflammation at the vertebral unit only marginally predicts new syndesmophyte formation: a multilevel analysis in patients with ankylosing spondylitis

VAN DER HEIJDEL D, MACHADO P, BRAUN J, HERMANN K-G A, BARALIAKOS X, HSU B et al
Ann Rheum Dis 2012;71:369-373

OBJECTIVE

To investigate the relationship between MRI inflammation at the vertebral unit and the formation and growth of syndesmophytes at the same vertebral unit.

METHODS

An 80% random sample of the ASSERT database was analysed. MRI were scored using the ankylosing spondylitis (AS) spinal MRI activity score (at baseline, 24 and 102 weeks) and spinal x-rays were scored using the modified Stoke AS spine score (at baseline and 102 weeks). Data were analysed at the patient level and the vertebral unit level using a multilevel approach to adjust for within-patient correlation.

RESULTS

There was a slightly increased probability of developing syndesmophytes in vertebral units with MRI activity, which was maintained after adjustment for within-patient correlation (per vertebral unit level) and treatment, and after further adjustment for potential confounders, resulting in significant OR ranging from 1.51 to 2.26. Growth of existing syndesmophytes at the vertebral unit level was not associated with MRI activity. At the patient level only a trend for an association was observed.

CONCLUSION

MRI inflammation in a vertebral unit slightly increases the propensity to form a new syndesmophyte in the same vertebral unit, but does not predict the growth of already existing syndesmophytes. Despite this association, the large majority of new syndesmophytes developed in vertebral units without inflammation. The subtle association at the vertebral unit level did not translate into an association at the patient level.

Change in the discontinuation pattern of tumour necrosis factor antagonists in rheumatoid arthritis over 10 years: data from the Spanish registry BIOBADASER 2.0.

GOMEZ-REINO JJ, RODRIGUEZ-LOZANO C, MONTORO M, DESCALZO MA, CARMONA L.
Ann Rheum Dis 2012;71:382-385

OBJECTIVE

To investigate in rheumatoid arthritis (RA) the rate and reason of discontinuation of tumour necrosis factor (TNF) antagonists over the past decade.

METHODS

RA patients in BIOBADASER 2.0 were stratified according to the start date of their first TNF antagonist into 2000•3, 2004•6 and 2007•9 interval years. Cumulative incidence function of discontinuation for inefficacy or toxicity was estimated with the alternative reason as competing risk. Competing risks regression models were used to measure the association of study groups with covariates and reasons for discontinuation. Association is expressed as subhazard ratios (SHR).

RESULTS

2907 RA patients were included in the study. Competing risk regression for inefficacy shows larger SHR for patients starting treatment in 2004•6 (SHR 2.57; 95% CI 1.55 to 4.25) and 2007•9 (SHR 3.4; 95% CI 2.08 to 5.55) than for those starting in 2000•3, after adjusting for TNF antagonists, clinical activity and concomitant treatment. Competing risk regression analysis for adverse events revealed no differences across the three time intervals.

CONCLUSIONS

In RA, the discontinuation rate of TNF antagonists in the first year of treatment is higher more recently than a decade ago, inefficacy being the main reason for the increased rate. The rate of discontinuation for adverse events has remained stable.

Efficacy of tocilizumab in patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis and a previous inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs: the ROSE study.

YAZICI Y, CURTIS JR, INCE A, BARAF H, MALAMET RL, TENG LL, et al. *Ann Rheum Dis* 2012;71:198-205

OBJECTIVE

To evaluate efficacy of tocilizumab in US patients with moderate to severe active rheumatoid arthritis (RA) and inadequate clinical response to disease-modifying antirheumatic drugs (DMARD). Safety-related outcomes were also analysed.

METHODS

The rapid onset and systemic efficacy study was a 24-week, randomised, double-blind trial. Patients were randomly assigned 2:1 to tocilizumab 8 mg/kg (n=412) or placebo (n=207) every 4 weeks while continuing background DMARD in both groups.

RESULTS

The primary efficacy endpoint, percentage of patients achieving ACR50 response at week 24, was higher with tocilizumab versus placebo (30.1% vs 11.2%; $p < 0.0001$). Percentages of ACR20 and ACR50 responders were significantly higher with tocilizumab versus placebo as early as week 4 and continued to week 24; more patients in the tocilizumab versus placebo group also achieved ACR70 responses beginning at week 8 ($p < 0.01$). Significant improvements

associated with tocilizumab versus placebo were seen in routine assessment of patient index data responses, EULAR good response, DAS28 and percentages of patients achieving low disease activity and clinical remission (based on DAS28). A substudy examining early response to therapy showed improved patient global assessment of disease activity ($p = 0.005$) and pain ($p = 0.01$) and DAS28 ($p = 0.007$) with tocilizumab versus placebo at day 7. Safety findings were consistent with the known tocilizumab safety profile; rates of serious infections (per 100 patient-years) were 7.87 (95% CI 4.30 to 13.2) and 1.20 (95% CI 0.03 to 6.66) in the tocilizumab and placebo groups, respectively.

CONCLUSIONS

This study demonstrated the efficacy of tocilizumab in improving measures of disease activity in patients with RA who failed to respond adequately to DMARD therapy. Rapid improvement in clinical outcomes was demonstrated in a substudy as early as week 1 as shown by DAS28 scores, patient measures and C-reactive protein.

Disability in rheumatoid arthritis in the era of biological treatments.

KRISHNAN E, LINGALA B, BRUCE B, FRIES JF. *Ann Rheum Dis* 2012;71:213-218

OBJECTIVE

Rheumatoid arthritis (RA) is a disabling disease. The authors studied the impact of new, expensive and occasionally toxic biological treatments on disability outcomes in real-world populations of patients with RA.

METHODS

The authors analysed Health Assessment Questionnaire Disability Index data on 4651 adult patients with RA collected prospectively from 1983 to 2006. They studied trends in disability using multilevel mixed-effects multivariable linear regression (mixed) models that adjusted for the effects of time trends in gender, ethnicity, age, smoking behaviour and disease duration.

RESULTS

Overall, the patients were predominantly female (76%), were predominantly white (88%), had 13 years of education and have had RA for 13 years, on average. The time period from 1983 to 2006 saw major increases in the use of disease-modifying agents and biological agents, and a decrease in smoking. After adjustments, the disability rates declined at annual rates of 1.7% (1.5-1.8%) overall and 2.7% (2.4-3.1%) among men. The annual rate of disability declines in the biological era was greater than that in the preceding period, suggesting accelerated improvement. These declines were documented in all patient subgroups such as men, women, African-Americans, obese, older age groups and early disease ($p < 0.001$), but not among the 1401 patients (where disability remained stable) who died on follow-up.

Clinical manifestations of antiphospholipid syndrome (APS) with and without antiphospholipid antibodies (the so-called 'seronegative APS').

RODRIGUEZ-GARCIAL JL, BERTOLACCINI ML, CUADRADO MJ, SANNA G, BARRUTIAL OA, KHAMASHTA MA.
Ann Rheum Dis 2012;71:242-244

OBJECTIVE

Although the medical literature currently provides a growing number of isolated case reports of patients with clinically well-defined antiphospholipid syndrome (APS) and persistently negative antiphospholipid antibodies (aPL), there are no studies including a series of patients addressing the clinical features of this condition.

METHODS

The authors assessed clinical manifestations of APS in 154 patients: 87 patients with seropositive APS and 67 patients with thrombosis and/or pregnancy morbidity persistently negative for aPL and presenting with at least two additional non-criteria manifestations of APS (the so-called 'seronegative APS', SN-APS). Patients were interviewed at the time of recruitment, and a retrospective file review was carried out.

RESULTS

There were no significant differences in the frequency of thrombotic events or obstetric morbidity in patients with SN-APS versus patients with seropositive APS: deep vein thrombosis (31.4% vs 31.0%), pulmonary embolism (23.8% vs 28.7%), stroke (14.9% vs 17.2%), transient ischaemic attack (11.9% vs 10.3%), early spontaneous abortions (67.1% vs 52.1%), stillbirths (62.5% vs 59.4%), prematurity (28.1% vs 21.7%) or pre-eclampsia (28.1% vs 23.1%).

CONCLUSIONS

Classic and SN-APS patients show similar clinical profiles. The results suggest that clinical management in patients with APS should not be based only on the presence of conventional aPL.

Induction of osteoarthritis and metabolic inflammation by a very high-fat diet in mice: Effects of short-term exercise.

GRIFFIN TM, HUEBNER JL, KRAUS VB, YAN Z, GUILAK F. *Arthritis Rheum* 2012;64:443-53

OBJECTIVE

To test the hypotheses that obesity due to a very high-fat diet induces knee osteoarthritis (OA), and that short-term wheel-running exercise protects against obesity-induced knee OA by reducing systemic inflammation and metabolic dysregulation.

METHODS

Male C57BL/6J mice were fed either a control diet (13.5% kcal from fat) or a very high-fat diet (60% kcal from fat) from age 12 weeks to age 24 weeks. From 20 to 24 weeks of age, half of the mice were housed with running wheels. The severity of knee OA was determined by assessing histopathologic features, and serum cytokines were measured using a multiplex bead immunoassay and enzyme-linked immunosorbent assays. Body composition was quantified by dual-energy x-ray absorptiometry, and insulin resistance was assessed by glucose tolerance testing.

RESULTS

Feeding mice with a very high-fat diet increased knee OA scores and levels of serum leptin, adiponectin, KC (mouse analog of interleukin-8 [IL-8]), monokine induced by interferon- γ (CXCL9), and IL-1 receptor antagonist to an extent in proportion to the gain in body fat (3-fold increase in percent body fat compared to controls). Wheel-running exercise reduced progression of OA in the medial femur of obese mice. In addition, exercise disrupted the clustering of cytokine expression and improved glucose tolerance, without reducing body fat or cytokine levels.

CONCLUSION

Obesity induced by a very high-fat diet in mice causes OA and systemic inflammation in proportion to body fat. Increased joint loading is not sufficient to explain the increased incidence of knee OA with obesity, as wheel running is protective rather than damaging. Exercise improves glucose tolerance and disrupts the coexpression of proinflammatory cytokines, suggesting that increased aerobic exercise may act independently of weight loss in promoting joint health.

Power Doppler ultrasound, but not low-field magnetic resonance imaging, predicts relapse and radiographic disease progression in rheumatoid arthritis patients with low levels of disease activity.

FOLTZ V, GANDJBAKHCH F, ETCHEPARE F, ROSENBERG C, TANGUY ML, ROZENBERG S, et al.
Arthritis Rheum 2012;64:67-76

OBJECTIVE

Subclinical inflammation and radiographic progression have been described in rheumatoid arthritis (RA) patients whose disease is in remission or is showing a low level of activity. The aim of this study was to compare the ability of ultrasonography and magnetic resonance imaging (MRI) to predict relapse and radiographic progression in these patients.

METHODS

Patients with RA of short or intermediate duration that was either in remission or exhibiting low levels of activity according to the Disease Activity Score (DAS) were included in the study. Over a period of 1 year, patients underwent clinical and biologic assessments every 3 months and radiographic assessments at baseline and 12 months. Radiographs were graded according to the modified Sharp/van der Heijde score (SHS). At baseline, patients underwent ultrasonography and MRI, which were graded using binary and semiquantitative scoring systems. Relapse was defined as a DAS of ≥ 2.4 , and radiographic progression was defined as an increase in the SHS of ≥ 1 . We tested the association of values by multivariate logistic regression.

RESULTS

A total of 85 RA patients with a mean disease duration of 35.3 months were studied. RA was in remission in 47 of these patients, and 38 had low levels of disease activity. At 1 year, 26 of the 85 patients (30.6%) showed disease relapse, and 9 of the 85 patients (10.6%) showed radiographic progression. The baseline PD synovitis count (i.e., the number of joints at baseline for which the power Doppler [PD] signal indicated synovitis) predicted relapse (adjusted odds ratio [OR] 6.3; 95% confidence interval [95% CI] 2.0-20.3), and the baseline PD synovitis grade predicted disease progression (adjusted OR 1.4 [95% CI 1.1-1.9]). MRI was not predictive of outcomes.

CONCLUSION

For RA patients whose disease is in remission or who have low levels of disease activity, PD signals on ultrasonography could predict relapse or radiographic progression and identify those whose disease is adequately controlled, which is especially helpful when considering treatment tapering or interruption.

Use of atorvastatin in systemic lupus erythematosus in children and adolescents.

SCHANBERG LE, SANDBORG C, BARNHART HX, ARDOIN SP, YOW E, EVANS GW, MIESZKALSKI KL, ILOWITE NT, et al. *Arthritis Rheum* 2012;64:285-96.

OBJECTIVE

Statins reduce atherosclerosis and cardiovascular morbidity in the general population, but their efficacy and safety in children and adolescents with systemic lupus erythematosus (SLE) are unknown. This study was undertaken to determine the 3-year efficacy and safety of atorvastatin in preventing subclinical atherosclerosis progression in pediatric-onset SLE.

METHODS

A total of 221 participants with pediatric SLE (ages 10-21 years) from 21 North American sites were enrolled in the Atherosclerosis Prevention in Pediatric Lupus Erythematosus study, a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial, between August 2003 and November 2006 with 36-month followup. Participants were randomized to receive atorvastatin (n = 113) or placebo (n = 108) at 10 or 20 mg/day depending on weight, in addition to usual care. The primary end point was progression of mean-mean common carotid intima-media thickening (CIMT) measured by ultrasound. Secondary end points included other segment/wall-specific CIMT measures, lipid profile, high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) level, and SLE disease activity and damage outcomes.

RESULTS

Progression of mean-mean common CIMT did not differ significantly between treatment groups (0.0010 mm/year for atorvastatin versus 0.0024 mm/year for placebo; $P = 0.24$). The atorvastatin group achieved lower hsCRP ($P = 0.04$), total cholesterol ($P < 0.001$), and low-density lipoprotein ($P < 0.001$) levels compared with placebo. In the placebo group, CIMT progressed significantly across all CIMT outcomes (0.0023-0.0144 mm/year; $P < 0.05$). Serious adverse events and critical safety measures did not differ between groups.

CONCLUSION

Our results indicate that routine statin use over 3 years has no significant effect on subclinical atherosclerosis progression in young SLE patients; however, further analyses may suggest subgroups that would benefit from targeted statin therapy. Atorvastatin was well tolerated without safety concerns.

Statin use is associated with reduced incidence and progression of knee osteoarthritis in the Rotterdam study.

CLOCKAERTS S et al. Ann Rheum Dis 2012; 71:642-47

OBJECTIVE

Background Osteoarthritis is the most frequent chronic joint disease causing pain and disability. Besides biomechanical mechanisms, the pathogenesis of osteoarthritis may involve inflammation, vascular alterations and dysregulation of lipid metabolism. As statins are able to modulate many of these processes, this study examines whether statin use is associated with a decreased incidence and/or progression of osteoarthritis.

METHODS

Participants in a prospective population-based cohort study aged 55 years and older (n=2921) were included. x-Rays of the knee/hip were obtained at baseline and after on average 6.5 years, and scored using the Kellgren and Lawrence score for osteoarthritis. Any increase in score was defined as overall progression (incidence and progression). Data on co-variables were collected at baseline. Information on statin use during follow-up was obtained from computerised pharmacy databases. The overall progression of osteoarthritis was compared between users and non-users of statins. Using a multivariate logistic regression model with generalised estimating equation, OR and 95% CI were calculated after adjusting for confounding variables.

RESULTS

Overall progression of knee and hip osteoarthritis occurred in 6.9% and 4.7% of cases, respectively. The adjusted OR for overall progression of knee osteoarthritis in statin users was 0.43 (95% CI 0.25 to 0.77, p=0.01). The use of statins was not associated with overall progression of hip osteoarthritis.

CONCLUSIONS

Statin use is associated with more than a 50% reduction in overall progression of osteoarthritis of the knee, but not of the hip.

Early response to adalimumab predicts long-term remission through 5 years of treatment in patients with ankylosing spondylitis.

SIEPER J ET AL. *Ann Rheum Dis* 2012;71:700-6

OBJECTIVE

To describe the efficacy and safety through 5 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis (AS), and to identify predictors of remission.

METHODS

Patients with active AS were followed up to 5 years during a 24-week randomised, controlled period, followed by an open-label extension. Disease activity and clinical improvement were evaluated by Assessment in Spondyloarthritis International Society (ASAS) responses, Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) and Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS). Kaplan-Meier was used to identify patients with sustained ASAS partial remission (PR) or ASDAS inactive disease (ID) for three or more consecutive visits spanning ≥ 6 months. Logistic regression was used to identify factors associated with remission. Explanatory variables included baseline demographic and disease characteristics and week 12 responses.

RESULTS

Of the 311 patients who received at least one dose of adalimumab, 202 (65%) completed the 5-year study. Among 125 patients who received 5 years of adalimumab, 70%, 77%, 51% and 61% achieved ASAS40, BASDAI 50, ASAS PR and ASDAS ID, respectively. Of 311 adalimumab-treated patients, 45% and 55% achieved sustained ASAS PR and ASDAS ID at any time during study participation. The strongest predictor of remission at years 1 and 5 and of sustained remission was achieving remission at 12 weeks of treatment; baseline characteristics showed weaker associations. Adverse events were comparable with previous reports on adalimumab safety.

CONCLUSIONS

In patients with active AS, the efficacy and safety of adalimumab were maintained through 5 years with about half of the patients experiencing sustained remission at any time during the study. Early achievement of remission was the best predictor of long-term and sustained remission.

Angiogenic biomarkers predict the occurrence of digital ulcers in systemic sclerosis.

AVOUAC J et al. Ann Rheum Dis 2012;71:394-99

OBJECTIVE

To evaluate the possible merit of endothelial markers for the prediction of ischaemic digital ulcers in patients with systemic sclerosis (SSc).

METHODS

Circulating endothelial progenitor cells (EPC), circulating endothelial cells and serum levels of placental growth factor (PlGF), soluble vascular adhesion molecule and vascular endothelial growth factor were measured in a prospective cohort of 100 SSc patients. The primary outcome was the occurrence of one or more new ischaemic digital ulcers during a planned 3-year follow-up.

RESULTS

After the follow-up period, 17 patients developed new digital ulcers. By multivariate analysis focused on biomarkers, high PlGF serum levels and low EPC counts were identified as predictors of the occurrence of at least one new digital ulcer. In a secondary model including biomarkers together with clinical SSc characteristics all predictors of digital ulcers defined by $p \leq 0.1$ in univariate analysis, high PlGF serum levels (HR 7.26, 95% CI 1.92 to 27.41) and a history of digital ulcers (HR 9.32, 95% CI 1.51 to 59.83) were identified as independent predictors of a new digital ulcer. In an alternative model excluding patients with a history of digital ulcers at baseline, high PlGF serum levels (HR 13.46, 95% CI 1.58 to 114.73) and low EPC counts (HR 7.95, 95% CI 2.09 to 30.09) remained predictive of new digital ulcer occurrence during follow-up.

CONCLUSION

This study identified high PlGF serum levels and low circulating EPC counts as predictors of new digital ulcers in SSc. It highlights the critical role of angiogenesis in this vascular outcome. These markers may improve digital ulcer risk stratification and therefore allow earlier therapeutic intervention.

Phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy versus placebo in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs.

FLEISCHMANN R et al. *Arthritis Rheum* 2012;64:617-29

OBJECTIVE

To compare the efficacy, safety, and tolerability of 5 doses of oral tofacitinib (CP-690,550) or adalimumab monotherapy with placebo for the treatment of active rheumatoid arthritis (RA) in patients with an inadequate response to disease-modifying antirheumatic drugs.

METHODS

In this 24-week, double-blind, phase IIb study, patients with RA (n = 384) were randomized to receive placebo, tofacitinib at 1, 3, 5, 10, or 15 mg administered orally twice a day, or adalimumab at 40 mg injected subcutaneously every 2 weeks (total of 6 injections) followed by oral tofacitinib at 5 mg twice a day for 12 weeks. The primary end point was the responder rate according to the American College of Rheumatology 20% improvement criteria (ACR20) at week 12.

RESULTS

Treatment with tofacitinib at a dose of ≥ 3 mg twice a day resulted in a rapid response with significant efficacy when compared to placebo, as indicated by the primary end point (ACR20 response at week 12), achieved in 39.2% (3 mg; $P \leq 0.05$), 59.2% (5 mg; $P < 0.0001$), 70.5% (10 mg; $P < 0.0001$), and 71.9% (15 mg; $P < 0.0001$) in the tofacitinib group and 35.9% of patients in the adalimumab group ($P = 0.105$), compared with 22.0% of patients receiving placebo. Improvements were sustained at week 24, according to the ACR20, ACR50, and ACR70 response rates as well as classifications of remission according to the variable Disease Activity Score in 28 joints (DAS28) using C-reactive protein and the 4-variable DAS28 using the erythrocyte sedimentation rate. The most common treatment-emergent adverse events (AEs) in patients across all tofacitinib treatment arms (n = 272) were urinary tract infection (7.7%), diarrhea (4.8%), headache (4.8%), and bronchitis (4.8%).

CONCLUSION

Tofacitinib monotherapy at ≥ 3 mg twice a day was efficacious in the treatment of patients with active RA over 24 weeks and demonstrated a manageable safety profile.

A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus–associated cryoglobulinemic vasculitis.

SNELLER MC, et al. *Arthritis Rheum* 2012;64:835-42.

OBJECTIVE

To perform a randomized controlled trial of rituximab in patients with hepatitis C virus (HCV)-associated mixed cryoglobulinemic vasculitis.

METHODS

We conducted a single-center, open-label, randomized controlled trial of rituximab (375 mg/ m²/ week for 4 weeks) compared to the best available therapy (maintenance or increase in immunosuppressive therapy) for HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis in patients in whom antiviral therapy had failed to induce remission. The primary end point was disease remission at 6 months from study entry.

RESULTS

A total of 24 patients were enrolled (12 in each treatment group). Baseline disease activity and organ involvement were similar in the two groups. Ten patients in the rituximab group (83%) were in remission at study month 6, as compared with 1 patient in the control group (8%), a result that met the criterion for stopping the study ($P < 0.001$). The median duration of remission for rituximab-treated patients who reached the primary end point was 7 months. No adverse effects of rituximab on HCV plasma viremia or on hepatic transaminase levels were observed.

CONCLUSION

Rituximab was a well-tolerated and effective treatment in patients with HCV-associated cryoglobulinemic vasculitis in whom antiviral therapy failed to induce remission.

A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis.

DE VITA S et al. *Arthritis rheum* 2012;64:843-53

OBJECTIVE

To conduct a long-term, prospective, randomized controlled trial evaluating rituximab (RTX) therapy for severe mixed cryoglobulinemia or cryoglobulinemic vasculitis (CV).

METHODS

Fifty-nine patients with CV and related skin ulcers, active glomerulonephritis, or refractory peripheral neuropathy were enrolled. In CV patients who also had hepatitis C virus (HCV) infection, treatment of the HCV infection with antiviral agents had previously failed or was not indicated. Patients were randomized to the non-RTX group (to receive conventional treatment, consisting of 1 of the following 3: glucocorticoids; azathioprine or cyclophosphamide; or plasmapheresis) or the RTX group (to receive 2 infusions of 1 gm each, with a lowering of the glucocorticoid dosage when possible, and with a second course of RTX at relapse). Patients in the non-RTX group who did not respond to treatment could be switched to the RTX group. Study duration was 24 months.

RESULTS

Survival of treatment at 12 months (i.e., the proportion of patients who continued taking their initial therapy), the primary end point, was statistically higher in the RTX group (64.3% versus 3.5% [$P < 0.0001$]), as well as at 3 months (92.9% versus 13.8% [$P < 0.0001$]), 6 months (71.4% versus 3.5% [$P < 0.0001$]), and 24 months (60.7% versus 3.5% [$P < 0.0001$]). The Birmingham Vasculitis Activity Score decreased only after treatment with RTX (from a mean \pm SD of 11.9 ± 5.4 at baseline to 7.1 ± 5.7 at month 2; $P < 0.001$) up to month 24 (4.4 ± 4.6 ; $P < 0.0001$). RTX appeared to be superior therapy for all 3 target organ manifestations, and it was as effective as conventional therapy. The median duration of response to RTX was 18 months. Overall, RTX treatment was well tolerated.

CONCLUSION

RTX monotherapy represents a very good option for severe CV and can be maintained over the long term in most patients.

A phase II, multicenter, open-label study evaluating dosing and preliminary safety and efficacy of canakinumab in systemic juvenile idiopathic arthritis with active systemic features.

RUPERTO N, et al. *Arthritis Rheum* 2012;64:557-67

OBJECTIVE

To assess dosing, preliminary safety, and efficacy of canakinumab, a fully human anti-interleukin-1 β (anti-IL-1 β) antibody, in children with systemic juvenile idiopathic arthritis (JIA) and active systemic features.

METHODS

In this phase II, multicenter, open-label, dosage-escalation study, children with systemic JIA who were ≥ 4 years of age, had fever, and were receiving ≤ 0.4 mg/kg/day of corticosteroids were administered a single subcutaneous dose of canakinumab, 0.5-9 mg/kg of body weight, and were redosed upon relapse. Response to treatment was assessed according to an adaptation of the American College of Rheumatology (ACR) pediatric criteria for improvement.

RESULTS

A total of 23 children ages 4-19 years with active disease were enrolled. Of these, 1 patient was excluded from analysis, and 3 of the reenrolled patients were included twice in the efficacy analysis. By day 15 of the first treatment cycle, 15 of 25 patients (60%) had achieved an adapted ACR Pediatric 50 response, with 4 of them achieving inactive disease status. Response was sustained over time, with 11 of 13 patients able to maintain their response throughout the study. In 8 of the 11 responders who had been receiving steroids at baseline, the steroid dosage was decreased from a mean of 0.38 mg/kg/day to 0.13 mg/kg/day over the first 5 months, and 4 of them were able to discontinue steroids. At a dose of 4 mg/kg of canakinumab given subcutaneously every 4 weeks, the median percentage of patients predicted to relapse within 4 weeks was estimated to be 6% (95% confidence interval 1-21). Therapy was generally well tolerated and few patients experienced injection-site reactions.

CONCLUSION

Canakinumab has a promising preliminary safety and efficacy profile in this limited cohort. Based on the findings of this trial, further studies in a larger population of children with systemic JIA are warranted.

Bone-Density Testing Interval and Transition to Osteoporosis in Older Women

MARGARET L. GOURLAY, M.D., M.P.H., JASON P. FINE, SC D., JOHN S. PREISSER, PH. D., RYAN C. MAY, PH.D., CHENXI LI, PH.D., LI-YUNG LUI, M.S., DAVID F. RANSOHOFF, M.D., JANE A. CAULEY, DR.P.H., and KRISTINE E. ENSRUD, M.D., M.P.H., for the Study of Osteoporotic Fractures Research Group N ENLG J MED 2012;366:225-33

BACKGROUND

Although bone mineral density (BMD) testing to screen for osteoporosis (BMD T score, -2.50 or lower) is recommended for women 65 years of age or older, there are few data to guide decisions about the interval between BMD tests.

METHODS

We studied 4957 women, 67 years of age or older, with normal BMD (T score at the femoral neck and total hip, -1.00 or higher) or osteopenia (T score, -1.01 to 2.49) and with no history of hip or clinical vertebral fracture or of treatment for osteoporosis, followed prospectively for up to 15 years. The BMD testing interval was defined as the estimated time for 10% of women to make the transition to osteoporosis before having a hip or clinical vertebral fracture, with adjustment for estrogen use and clinical risk factors. Transitions from normal BMD and from three subgroups of osteopenia (mild, moderate, and advanced) were analyzed with the use of parametric cumulative incidence models. Incidence hip and clinical vertebral fractures and initiation of treatment with bisphosphonates, calcitonin, or raloxifene were treated as competing risks.

RESULTS

The estimated BMD testing interval was 16.8 years (98% confidence interval [CI], 11.5 to 24.6) for women with normal BMD, 17.3 years (95% CI, 13.9 to 21.5) for women with mild osteopenia, 4.7 years (95% CI, 4.2 to 5.2) for women with moderate osteopenia, and 1.1 years (95% CI, 1.0 to 1.3) for women with advanced osteopenia.

CONCLUSIONS

Our data indicate that osteoporosis would develop in less than 10% of older, postmenopausal women during rescreening intervals of approximately 15 years of women with normal bone density or mild osteopenia, 5 years for women with moderate osteopenia, and 1 year for women with advanced osteopenia. (Funded by the National Institutes of Health.)

Therapeutic plasma exchange in systemic vasculitis: an update on indications and results

ALFRED MAHR, SEVERIN CHAIGNE-DELALANDE, MATHILDE DE MENTHON
Curr Opin Rheumatol 2012, 24:261-266

PURPOSE OF REVIEW

Therapeutic plasma exchange has been long proposed as a potentially useful modality to treat several systemic vasculitis conditions. This review summarizes the available evidence for the effectiveness of plasma exchange in systemic vasculitis.

KEYWORDS

antineutrophil cytoplasmic antibodies associated vasculitis, antiglomerular basement membrane disease, cryoglobulinemic vasculitis, Henoch-Schönlein purpura, Kawasaki disease, plasma exchange, plasmapheresis, polyarteritis nodosa, vasculitis.

RECENT FINDINGS

Therapy with plasma exchange, most often combined with immunosuppressive agents, has been found effective for antiglomerular basement membrane disease, antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis (AAV), Henoch-Schönlein purpura, cryoglobulinemic vasculitis, hepatitis B virus-associated polyarteritis nodosa and Kawasaki disease. The most common indications are life-threatening or organ function-threatening manifestations, particularly ad-

vanced renal dysfunction and disease refractory to traditional therapy. Thus, most of the available evidence favoring plasma exchange in these circumstances is from small observational studies or expert consensus. Recent advances in findings include results strengthening the notion of a small beneficial effect on preserving renal function with adjunct plasma exchange therapy in AAV with renal failure and observational data suggesting plasma exchange as a promising effective salvage option for children with Kawasaki disease not responding to standard therapy with intravenous immunoglobulins.

SUMMARY

Evidence from case reports and case series and a few randomized controlled trials continues to support plasma exchange as a major rescue-treatment modality for several systemic vasculitis diseases. These studies offer some guidance for use of plasma exchange in systemic vasculitis, but additional data from controlled trials are needed for more accurate assessment of the indications, practical modalities, benefits and shortcomings of this treatment approach.

Nervous system involvement of connective tissue disease: mechanisms and diagnostic approach

ELKE V. VOSS, MARTIN STANGEL

PURPOSE OF REVIEW

Connective tissue diseases can present with a wide spectrum of neurological symptoms. The present review summarizes the neurological involvement in connective tissue diseases and highlights recent findings on the diagnosis of neurological manifestations and potential underlying mechanisms.

RECENT FINDINGS

The wide range in the prevalence of neurological manifestations in systemic lupus erythematosus (SLE) and Sjögren's syndrome reveals the necessity of clear decision algorithms for the association of neurological symptoms with a systemic autoimmune disease. For this purpose new recommendations for the diagnosis and treatment of neuropsychiatric SLE have been published. Recent studies identified potential paraclinical markers for the diagnosis of nervous system involvement in connective tissue diseases. Antiaquaporin-4 antibodies occur highly specifically in those patients with connective tissue diseases that present with symptoms typical for neuromyelitis optica.

SUMMARY

To date there is no specific marker available to prove neurological manifestation of connective tissue diseases. However, some progress has been achieved in characterizing typical clinical features and potential disease associated autoantibodies, which may lead to a better management of these patients.

Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease

JOSHUA J SOLOMON, KEVIN K BROWN Autoimmune Lung Center and Interstitial Lung Disease Program, National Jewish Health, Denver,CO,USA *Curr Opin Neurol* 2012, 25:306-315

This article was published in the following Dove Press journal:

Open Access Rheumatology:

Research and Reviews

5 March 2012

Number of times this article has been viewed

Open Access Rheumatology:

Research and Reviews 2012:4 21-31

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) is a systemic inflammatory disorder affecting 1% of the US population. Patients can have extra-articular manifestations of their disease and the lungs are commonly involved. RA can affect any compartment of the respiratory system and high resolution computed tomography (HRCT) of the lung is abnormal in over half of these patients. Interstitial lung disease is a dreaded complication of RA. It is more prevalent in smokers, males, and those with high antibody titers. The pathogenesis is unknown but data suggest an environmental insult in the setting of a genetic predisposition. Smoking may play a role in the pathogenesis of disease through citrullination of protein in the lung leading to the development of autoimmunity. Patients usually present in middle age with cough and dyspnea. Pulmonary function testing most commonly shows reduced diffusion capacity for carbon monoxide and HRCT reveals a combination of reticulation and ground glass abnormalities. The most common pattern on HRCT and histopathology is usual interstitial pneumonia (UIP), with nonspecific interstitial pneumonia seen less frequently. There are no large-scale well-controlled treatment trials. In severe progressive cases, treatment usually consists of corticosteroids with or without a cytotoxic agent of 6 months or longer. RA interstitial lung disease is progressive; over half of patients show radiographic progression within 2 years. Patients with a UIP pattern on biopsy have a survival similar to idiopathic pulmonary fibrosis.

Το περιοδικό Ελληνική Ρευματολογία απέκτησε Εθνική αναγνώριση, πράγμα που σημαίνει ότι δημοσιευμένες εργασίες των Ιατρών αποτελούν κριτήριο αξιολόγησης για την κατάληψη θέσης του κλάδου ιατρών ΕΣΥ.

Οι εαρινές ημέρες ρευματολογίας γίνονται στην Κω, 18-20 Μαΐου 2012.

Το 38ο ετήσιο πανελλήνιο συνέδριο παθολογίας γίνεται στην Αθήνα, 16-19 Μαΐου 2012.

15th International Conference on Behçet's Disease

Period

13th – 15th July 2012 (Council: 12th July 2012)

Venue

Yokohama Convention Center

President

Yoshiaki Ishigatsubo

Honorary president

Goro Inaba, Shigeaki Ohno, Fumio Kaneko

<http://15icbd.jtbcom.co.jp/>



ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΣ ORENCIA

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΣ: ORENCIA 250 mg κόκκων για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΩΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε φιάλη περιέχει 250 mg abatacept. Κάθε φιάλη περιέχει 25 mg abatacept. Μετά την αναστολή, το abatacept είναι πρασινωπή ουσία που παρασκευάζεται μέσω τεχνολογίας αναδιυλισμένου DNA από κίτταρο οωθήκη *KiwiGlo* hamster. Έκδοχο με γνωστή δράση: νάτριο. 0,375 mmol (8,825 mg) Na. Η κόκκινη Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:** Κόκκων για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Η φιάλη είναι λευκή έως υπόλευκη ουσία ή θρωμματισμένη μάζα. 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις: **Ρευματοειδής αρθρίτιδα:** Η ORENCIA σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, που ανταποκρίνονται ανεπαρκώς σε προγενέστερη θεραπεία με ένα ή περισσότερα αντιρευματικά φάρμακα της νόσου φάρμακα (DMARDs), συμπεριλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης (MTX) ή ενός άλλου αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF). Μείωση στην εξέλιξη της αρθρικής βλάβης και βελτίωση της οματικής λειτουργικότητας έχουν καταδείξει κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης θεραπείας abatacept και μεθοτρεξάτης. **Πολυαρθρική νεφική ιδιοπαθής αρθρίτιδα:** Η ORENCIA σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής ενεργού πολυαρθρικής νεφικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (NIA) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και μεγαλύτερων, που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε άλλα DMARDs περιλαμβανομένου ενός τουλάχιστον TNF-αναστολέα. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Η έναρξη και επίθεση της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ειδικούς γιατρούς, εμπειρογούς στη διάγνωση και θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή της NIA. Εάν δεν υπάρχει ανταπόκριση στο abatacept εντός 6 μηνών θεραπείας, πρέπει να επανεξιολογηθεί η συνέχιση της θεραπείας (βλέπε παράγραφο 5.1). **Δοσολογία: Ρευματοειδής αρθρίτιδα:** Ενήλικες: Χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 30 λεπτών στη δόση που καθορίζεται στον Πίνακα 1. Μετά την αρχική χορήγηση, η ORENCIA πρέπει να χορηγείται στις 2 και στις 4 εβδομάδες μετά την πρώτη έγχυση και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες.

Πίνακας 1:	Δοσολογία των ORENCIA ^a		
	Σωματικό βάρος Ασθενούς	Δόση	Αριθμός Φιαλίδων ^b
< 60 kg	500 mg	2	
≥ 60 kg έως ≤ 100 kg	750 mg	3	
> 100 kg	1.000 mg	4	

^aΠερίπου 10 mg/mL. ^bΚάθε φιάλη περιέχει 250 mg abatacept προς έγχυση. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρευματικά φάρμακα της νόσου φάρμακα (DMARDs), κορτικοστεροειδή, οσφυϊκά, ή μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή ανάλγητα. **Νεφική ιδιοπαθής αρθρίτιδα:** Παιδιατρική ηλικιακή ομάδα: Η συνιστώμενη δόση της ORENCIA για ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών με νεφική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που ζυγίζουν λιγότερο από 75 kg είναι 10 mg/kg υπολογισμένο με βάση το βάρος σώματος τους ασθενείς σε κάθε χορήγηση. Στους παιδιατρικούς ασθενείς που ζυγίζουν 75 kg ή περισσότερο πρέπει να χορηγείται ORENCIA σύμφωνα με το δοσολογικό σχήμα των ενηλίκων, χωρίς να γίνεται υπέρβαση μέγιστης δόσης 1.000 mg. Η ORENCIA πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση 30 λεπτών. Μετά την αρχική χορήγηση, η ORENCIA πρέπει να χορηγείται στις 2 και στις 4 εβδομάδες μετά την πρώτη έγχυση και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητά της ORENCIA σε παιδιά ηλικίας των 6 ετών δεν έχουν μελετηθεί και επομένως η ORENCIA δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών. **Εκδόχοι πηκτικότητας:** Ηλεκτρονίκοι ασθενείς: Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Νεφρική και πρηνή διυλευτικότητα: Η ORENCIA δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν απαιτούνται να γίνουν δοσολογικές αλλαγές. **Τρόπος χορήγησης:** Η συνολική ποσότητα του πλήρους αραιωμένου διαλύματος ORENCIA θα πρέπει να χορηγηθεί σε χρόνο 30 λεπτών και πρέπει να χορηγηθεί με μια συσκευή έγχυσης και ένα στερίο, μη πυρετογόνο φίλτρο χαμηλής σύνδεσης με πρωτεΐνες (διαμέτρους πόρων 0,2 έως 1,2 μm). Βλέπε παράγραφο 6.6 για πληροφορίες σχετικά με την αναστολή και αραιωση. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαίσθητη αντίδραση στην ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Σοβάρες και μη ελεγχόμενες λοιμώξεις, όπως σήψη και εκφυλιστικές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.4). 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προκλήσεις κατά τη χρήση: **Συνδυασμός με TNF-αναστολέα:** Η εμπειρία για τη χρήση του abatacept σε συνδυασμό με TNF-αναστολέα είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, συγκρινόμενες με τους ασθενείς που έλαβαν TNF-αναστολέα και εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό TNF-αναστολέα και abatacept, εμφάνισαν αύξηση των ανιχνωσιμικών λοιμωδών και των σοβαρών λοιμωδών (εκκόκκο παράγραφο 4.5). Το abatacept δε συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με TNF-αναστολέα. Κατά τη μετάβαση από τη θεραπεία με TNF-αναστολέα στη θεραπεία με ORENCIA, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις λοιμωδών (βλέπε παράγραφο 5.1, Μελέτη VII). **Αλλεργικές αντιδράσεις:** Αλλεργικές αντιδράσεις έχουν αναφερθεί σε όχι συχνό βαθμό μετά τη χορήγηση abatacept σε κλινικές δοκιμές, στις οποίες δεν απαιτήθηκε προαρκτική αγωγή των ασθενών για την πρόληψη αλλεργικών αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.8). Ανασπαστικές αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σπάνια. Βιαιότερη προσοχή πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων στο abatacept ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα. Εάν εμφανισθεί κάποια σοβαρή αλλεργική ή ανασπαστική αντίδραση, η θεραπεία με ORENCIA πρέπει να διακοπεί άμεσα και να ξεκινήσει κατάλληλη θεραπεία. **Επιδόσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα:** Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, περιλαμβανομένου του ORENCIA, ενδέχεται να επηρεάζουν την άμυνα του ασθενούς έναντι λοιμωδών και κακοήθων νόσων και να επηρεάζουν την ανταπόκριση στον εμβολιασμό. Η συγχώρηση του ORENCIA με βιολογικούς ανοσοκατασταλτικούς ή ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες θα μπορούσε να ενισχύσει τις επιδράσεις του abatacept στο ανοσοποιητικό σύστημα (βλέπε παράγραφο 4.5). **Λοιμώξεις:** Σοβάρες λοιμώξεις, περιλαμβανομένων σήψης και πνευμονίας, έχουν αναφερθεί με το abatacept (βλέπε παράγραφο 4.8). Ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις είναι μορφή κατάληξη. Πολλές από τις σοβαρές λοιμώξεις εμφανίζονται σε ασθενείς υπό παράλληλη ανοσοκατασταλτική αγωγή, η οποία επιδεινώνει την υποκείμενη νόσο τους, θα μπορούσε να τους προδιάθεσει περαιτέρω στην πρόσοψη από λοιμώξεις. Η θεραπεία με ORENCIA δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις, έως ότου ελεγχθούν οι λοιμώξεις. Οι γιατροί πρέπει να δίνουν προσοχή στην πρόσοψη στην επιλογή της χρήσης του ORENCIA σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσων λοιμωδών ή υποκείμενων νόσων, που ενδεδειγμένες τους προδιάθεσαν σε λοιμώξεις. Ασθενείς που αντιστοιχούν μια νέα λοίμωξη είναι υποκείμενοι σε θεραπεία με ORENCIA, πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η χορήγηση του ORENCIA πρέπει να διακοπεί εάν κίνηση σοβαρές αντιδράσεις σοβαρή λοίμωξη. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της φυματίωσης στις βασικές προεγκριτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Ωστόσο, οι ασθενείς πρέπει να ελεγχθούν για λανθάνουσα φυματίωση πριν την έναρξη θεραπείας με ORENCIA. Πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη οι διάφορες ιατρικές καταστάσεις/οδηγίες. Οι αντιρευματικές θεραπείες έχουν συσχετισθεί με επανεπανεργονότητα της φυματίωσης Β. Επομένως, πρέπει να διενεργείται έλεγχος για ιονική φυματίωση σύμφωνα με τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες, πριν την έναρξη της θεραπείας με ORENCIA. Η αγωγή με ανοσοκατασταλτική θεραπεία, όπως η ORENCIA, είναι συσχετιστεί με πρόωπο πολλαπλασιασμό λευκοκυττάρων (PML). Εφόσον εμφανισθούν νευρολογικά συμπτώματα υποδηλώνεται της PML κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ORENCIA, η αγωγή με ORENCIA πρέπει να διακοπεί και η εξκρινόμενη κατάλληλες διαγνωστικές μέθοδοι. Κακοήθεις νόσους: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, η συχνότητα εμφάνισης κακοήθων νόσων στους ασθενείς που έλαβαν abatacept και εικονικό φάρμακο, ήταν 1,4% και 1,1% αντίστοιχα (βλέπε παράγραφο 4.8). Ασθενείς με γνωστές κακοήθειες νόσους δεν συμπεριλαμβάνονται σ' αυτές τις κλινικές δοκιμές. Σε μελέτες καρκινογενέσεως σε ποντικούς, σημειώθηκε αύξηση λευκαίων και όγκων του μαζικού ιστού. Η κλινική σημασία της παρατήρησης αυτής είναι άγνωστη (βλέπε παράγραφο 5.3). Ο πιθανός ρόλος του abatacept στην ανάπτυξη κακοήθων νόσων στον άνθρωπο, περιλαμβανομένου του λεμφώματος, είναι άγνωστος. Εμβολιασμοί: Δεν πρέπει να χορηγούνται (κάνεται εμβόλιο ταυτόχρονα με το ORENCIA ή εντός 3 μηνών από τη διακοπή του). Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου του ORENCIA, είναι δυνατό να αμβλύνουν την αποτελεσματικότητά ορισμένων ανοσοεπιπέδων (βλέπε παράγραφο 4.5). Συνιστάται σε ασθενείς με νεφική ιδιοπαθή αρθρίτιδα να έχουν κάθε άλλους τους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης πριν την έναρξη της θεραπείας με ORENCIA (βλέπε παράγραφο 4.5). **Ηλικιωμένοι ασθενείς:** Είναι συνολικά 323 ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, συμπεριλαμβανομένων 53 ασθενών ηλικίας 75 ετών και άνω, έλαβαν abatacept σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές. Παρατηρήθηκε παρόμοια αποτελεσματικότητα στους ασθενείς αυτούς και στους νεότερους ασθενείς. Οι συχνότητες εμφάνισης σοβαρής λοίμωξης και κακοήθων νόσων σε σχέση με το εικονικό φάρμακο μεταξύ των ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών που έλαβαν abatacept, ήταν υψηλότερες από εκείνες των ασθενών ηλικίας κάτω των 65 ετών. Δεδομένου ότι η συχνότητα εμφάνισης λοιμωδών και κακοήθων νόσων στους ηλικιωμένους είναι γενικά υψηλότερη, θα πρέπει να γίνεται προσοχή στη θεραπεία ηλικιωμένων ατόμων (βλέπε παράγραφο 4.4). **Αυτόνομα διαταραχές:** Υπόχρηση του θεωρητικού ήχημα, ότι η θεραπεία με ORENCIA θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο αυτόνομων διαταραχών σε ενήλικες και παιδιά, για παράδειγμα επιδείνωση της ακούσθησης κατά ηλικίας. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες, η θεραπεία με abatacept δεν προκάλεσε αυξημένο σχηματισμό αυτοαντισωμάτων, όπως αντινευρικών και αντι-dsDNA αντισωμάτων, σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.3). **Εκδόχοι γλυκόζης υαλίνης:** Τα παρασκευαστικά φάρμακα του προϊόντος που περιέχουν μαλτόζη είναι πιθανά να επηρεάζουν τις τιμές των σκευασμών μετρήσης γλυκόζης, που χρησιμοποιούνται τακτικά ελεγχόμε με glucose dehydrogenase ρυθμιζόμενου ενζύμου (GDH-ROD). Οι συσκευές μέτρησης γλυκόζης με βάση την HbA1c είναι πιθανά να αντιδράσουν με τη μαλτόζη που περιέχεται στο ORENCIA, με αποτέλεσμα ψευδώς αυξημένες τιμές γλυκόζης την ημέρα της έγχυσης. Όταν χορηγείται ORENCIA σε ασθενείς που χρειάζονται μέτρηση γλυκόζης αίματος, πρέπει να γίνεται συντόμευση για να διασφαλιστεί η χρήση μεθόδων που δεν αντιδρούν με τη μαλτόζη, όπως εκείνες που βασίζονται στο glucose dehydrogenase nicotinic adenine dinucleotide (GDH-NAD), την οξείδωση της γλυκόζης, ή μεθόδους με βάση την εξκίνηση της γλυκόζης. Ασθενείς με διαβήτη που χρησιμοποιούν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν πρέπει 1,5 mmol (ή 34,5 mg) νάτριο ανά μέγιστη δόση των 4 φιαλίδων (0,375 mmol ή 8,825 mg νάτριο ανά φιάλη). Να λαμβάνεται υπόψη για τη θεραπεία ασθενών υπό ελεγχόμενη διατροφή με νάτριο. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπιδράσεων: **Συνδυασμός με TNF-αναστολέα:** Η εμπειρία με τη χρήση του abatacept σε συνδυασμό με TNF-αναστολέα είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 5.1). Εάν οι TNF-αναστολέες δεν επηρεάζουν την κάρωση του abatacept σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονα αγωγή με abatacept και TNF-αναστολέα εμφάνισαν περισσότερες λοιμώξεις και σοβαρές λοιμώξεις σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν TNF-αναστολέα. Επομένως, δε συνιστάται η ταυτόχρονη θεραπεία με ORENCIA και TNF-αναστολέα. **Συνδυασμός με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:** Η συνδυασμένη φαρμακοκινητική πληθυσμού δεν προσδιορίστηκε κάποια επίδραση της μεθοτρεξάτης, των ΜΣΑΦ ή των κορτικοστεροειδών, στην κάρωση του abatacept (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν επισημάνθηκαν σημαντικά ήχηματα ασφαλείας από τη χρήση του abatacept σε συνδυασμό με σουφραλαμίνη, υδρόχλωροκίνη, ή λεφλουριδάμη. **Συνδυασμός με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και με εμβολιασμούς:** Η συγχώρηση του ORENCIA με βιολογικούς ανοσοκατασταλτικούς ή ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες θα μπορούσε να ενισχύσει τις επιδράσεις του ORENCIA στο ανοσοποιητικό σύστημα. Η τεκμηρίωση για την εκτίμηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του ORENCIA σε συνδυασμό με ανακίνη ή πηκτική είναι ανεπαρκής (βλέπε παράγραφο 4.4). Εμβολιασμοί: Δεν πρέπει να χορηγούνται (κάνεται εμβόλιο ταυτόχρονα με το ORENCIA ή εντός 3 μηνών από τη διακοπή του). Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για δευτερεύον μεταβολό λοίμωξη από άτομα που λαμβάνουν (κάνεται εμβόλιο σε ασθενείς που λαμβάνουν ORENCIA. Τα δεδομένα για τις επιδόσεις των εμβολιασμών σε ασθενείς που λαμβάνουν ORENCIA είναι ανεπαρκή. Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου του ORENCIA, είναι δυνατό να αμβλύνουν την αποτελεσματικότητά ορισμένων ανοσοεπιπέδων (βλέπε παράγραφο 4.5). 4.6 Τυφώση, κίση και γυαλοκίση: Η κίση και η τυφώση είναι σπάνιες επιπλοκές που έχουν παρατηρηθεί με τη χρήση του abatacept σε έγκυες γυναίκες. Σε προ-κλινικές μελέτες αναπαραγωγικών ενδείξεων σε ποντικούς, η κίση και η τυφώση ήταν πιο συχνές επί τη ανθρώπινη δόση των 10 mg/kg με βάση την AUC. Σε μια κλινική προ- και μεταγεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν περιουσιμικές μεταβολές στην αναπνοή λειτουργία σε δόση 11 φορές επί την ανθρώπινη δόση των 10 mg/kg με βάση την AUC (βλέπε παράγραφο 5.3). Το ORENCIA δεν πρέπει να χορηγείται σε έγκυες γυναίκες, εκτός εάν είναι σφοδρά απαραίτητο. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληξη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ORENCIA και για διάστημα έως 14 εβδομάδες μετά από την τελευταία δόση της αγωγής με abatacept. **Θηλασμός:** Δεν διαπιστώθηκε η παρουσία του abatacept στο γάλα αρουραίων. Δεν είναι γνωστό κατά πόσο το abatacept εκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ORENCIA και έως 14 εβδομάδες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας με abatacept. **Γαλουκίση:** Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την πιθανή επίδραση του ORENCIA στην ανθρώπινη γαλουκίση. Στους αρουραίους το abatacept δεν είχε ανεπιθύμητες επιδράσεις στην αρσενική ή τη θηλυκή γαλουκίση (βλέπε παράγραφο 5.3). 4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών: Με βάση το μηχανισμό δράσης του, το abatacept αναμένεται να μην έχει κάποια ή να έχει ελάχιστη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, η όλη και η μερική μιστή οξύτητα έχουν αναφερθεί ως συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες από ασθενείς στη διάρκεια της θεραπείας με ORENCIA, ουσιωδώς εάν ένας ασθενής εμφανίσει τέτοια συμπτώματα, η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανημάτων θα πρέπει να αποφευχθούν. 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: **Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ενήλικες:** Το abatacept έχει μελετηθεί σε ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο (2.111 ασθενείς με abatacept, 1.099 με εικονικό φάρμακο). Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές μελέτες με το abatacept, ανεπιθύμητες ενέργειες (AEs) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 51,8% των ασθενών που έλαβαν abatacept και 46,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 5% μεταξύ των ασθενών που έλαβαν abatacept ή των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο) ήταν: **Λοιμώξεις:** Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του ανοσοποιητικού συστήματος. Το ποσοστό των ασθενών που διακρίθηκαν τη θεραπεία λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών (AEs) ήταν 3,3% για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept και 2,0% για τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Στον Πίνακα 2 παρατίθενται ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν ανά κατηγορία οργανικού συστήματος και συχνότητα, με βάση την ακόλουθη ταξινόμηση: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 2:	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	
	Λοιμώξεις και παραιοποιήσεις	Πολύ Συχνές
	Συχνές	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (περιλαμβανομένης τραχειίτιδας, ρινοφωρυγγίτιδας)
	Όχι συχνές	Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (περιλαμβανομένης βρογχίτιδας), ουρολοίμωξη, έρπης απλόης, αντίδη, πνευμονία, γρίπη
	Σπάνιες	Οδοντική λοίμωξη, ονχομυκητίαση, έρπης ζωστήρας, σηψαιμία, λοίμωξης του μυοσκελετικού, θερμικό απόστημα, ψευδοφύλαξη
	Σπάνιες	Βακτηριακή, λοίμωξη του γαστρεντερικού
	Όχι συχνές	Βασική κυτταρική καρκίνωμα, θήλημα του δέρματος
	Σπάνιες	Λεμφώμα, κακοήγες νεόπλασμα πνεύμονα
	Συχνές	Λευκαινία
	Όχι συχνές	Θρομβοπενία

Νεφλάστατα καλάθια, κοκκίση και μη καθορισμένα (περιλαμβανομένης κίσης και πολυπόδης)

Διαταραχές του αμφοτελικού και του λεμφικού συστήματος

Πίνακας 2:	Ανεπιθύμητες Ενέργειες	
	Όχι συχνές	Υπερευαίσθησια
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Καταθλιψη, άγχος, διαταραχή ύπνου
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη, παραιοποιήση
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Όχι συχνές	Ημικρανία
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Επιπεφυκίτιδα
	Όχι συχνές	Εντροφαλίτιδα, οπτική όξυνση μειωμένη
Διαταραχές του ατός και του λαβρινθίου	Όχι συχνές	Άλλογος
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση, εξάψη, αρτηριακή πίεση αυξημένη
	Όχι συχνές	Υπόταση, εξάψεις, αγγειίτιδα, αρτηριακή πίεση μειωμένη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθώρακα	Συχνές	Βήχας
	Όχι συχνές	Βρογχόσπασμος, ουρμιάς, δύσπνοια
	Σπάνιες	Συστημική αίσθημα λαίμου
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Κολικός άλωος, διάρροια, ναυτία, δυσπεψία, εξέλεση του στόματος, σφοδρής στοματίτιδα, έμετος
	Όχι συχνές	Γαστρίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική (περιλαμβανομένης αύξησης τρανσαμινάσης)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα (περιλαμβανομένης δερματίτιδας), αλωπεκία, κνημιάς
	Όχι συχνές	Αυξημένη τάση εκχυμώσεων, εξορθομα, κνίδωση, ψωρίαση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Νόσος de ακρο
	Όχι συχνές	Αρθραλγία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	Αμηνορροια, μμηνορροια
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση, εξάθειση
	Όχι συχνές	Γριπώδεις συνδρομή, σωματικό βάρος αυξημένο

Παραγωγή επιπλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών: Λοιμώξεις: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, λοιμώξεις πιθανώς τουλάχιστον σχετιζόμενες με τη θεραπεία αναφέρθηκαν στο 23,1% των ασθενών που έλαβαν abatacept και στο 20,7% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Σοβάρες λοιμώξεις πιθανώς τουλάχιστον σχετιζόμενες με τη θεραπεία αναφέρθηκαν στο 1,8% των ασθενών που έλαβαν abatacept και στο 1,1% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι σοβαρές λοιμώξεις αναφέρθηκαν σε έναν τουλάχιστον ασθενή που έλαβε abatacept (0,05% των ασθενών) και περιελάμβαναν: πνευμονία, κυτταρίτιδα, εντοπισμένη λοίμωξη, ουρολοίμωξη, βρογχίτιδα, εκκολομηταίτιδα, οξεία πυελονεφρίτιδα, σηψαιμία, λοίμωξη απόστημα, βακτηριακή αρθρίτιδα, βακτηριμία, βρογχοπνευμονία, βρογχογεννητικό σπειροχέλιμα, δικτυακία λοίμωξης, κυτταρίτιδα σταφυλοκοκκική, εμπύημα, λοίμωξη του γαστρεντερικού συστήματος, ηπατίτιδα Ε, επιμυελινώδες του δέρματος, περιεμφωκοκκικό απόστημα, βακτηριακή πνευμονία, πνευμονία από αμφοίο, πνευμονία από ιογρίπη, παραιοποιήσιμη, σηψαιμία, απόστημα, αρτηριακή υπέρταση, αρθραλγία, αλωπεκία, κνημιάς, κνίδωση, ψωρίαση, αυξημένη τάση εκχυμώσεων, εξορθομα, κνίδωση, ψωρίαση

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων: Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, κακοήθεις νόσους αναφέρθηκαν σε 29 από 2.111 ασθενείς που έλαβαν abatacept, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 1.829 ετών ασθενών, και σε 12 από 1.099 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 849 ετών ασθενών και οι οποίες κλινικές δοκιμές σε 4.149 ασθενείς που έλαβαν abatacept σε διάστημα 11.932 ετών ασθενών (από τους οποίους περισσότεροι από 1.000 κλινικοί ασθενείς με abatacept για πάνω από 5 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης κακοήξεων ήταν 1,42 ανά 100 έτη ασθενών, και η ετήσια συχνότητα εμφάνισης παραιοποιήσεων σφοδρής. Οι συχνότητες εμφάνισης ανά 100 έτη ασθενών ήταν 0,73 για μη μελανώματικο καρκίνο του δέρματος, 0,59 για κακοήξεις σπυγγιτών οσάων και 0,13 για αμαλολογικές κακοήξεις. Ο συχνότερος αναφερόμενος καρκίνος οργάνου ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα (0,15 ανά 100 έτη ασθενών), και η συχνότητα αμαλολογική κακοήθεια ήταν το λέμφωμα (0,07 ανά 100 έτη ασθενών). Η συχνότητα εμφάνισης δεν διεπίστησε παραιοποιήσεων, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 1.829 ετών ασθενών, και σε 12 από 1.099 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 849 ετών ασθενών και οι οποίες κλινικές δοκιμές σε 4.149 ασθενείς που έλαβαν abatacept σε διάστημα 11.932 ετών ασθενών (από τους οποίους περισσότεροι από 1.000 κλινικοί ασθενείς με abatacept για πάνω από 5 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης κακοήξεων ήταν 1,42 ανά 100 έτη ασθενών, και η ετήσια συχνότητα εμφάνισης παραιοποιήσεων σφοδρής. Οι συχνότητες εμφάνισης ανά 100 έτη ασθενών ήταν 0,73 για μη μελανώματικο καρκίνο του δέρματος, 0,59 για κακοήξεις σπυγγιτών οσάων και 0,13 για αμαλολογικές κακοήξεις. Ο συχνότερος αναφερόμενος καρκίνος οργάνου ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα (0,15 ανά 100 έτη ασθενών), και η συχνότητα αμαλολογική κακοήθεια ήταν το λέμφωμα (0,07 ανά 100 έτη ασθενών). Η συχνότητα εμφάνισης δεν διεπίστησε παραιοποιήσεων, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 1.829 ετών ασθενών, και σε 12 από 1.099 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 849 ετών ασθενών και οι οποίες κλινικές δοκιμές σε 4.149 ασθενείς που έλαβαν abatacept σε διάστημα 11.932 ετών ασθενών (από τους οποίους περισσότεροι από 1.000 κλινικοί ασθενείς με abatacept για πάνω από 5 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης κακοήξεων ήταν 1,42 ανά 100 έτη ασθενών, και η ετήσια συχνότητα εμφάνισης παραιοποιήσεων σφοδρής. Οι συχνότητες εμφάνισης ανά 100 έτη ασθενών ήταν 0,73 για μη μελανώματικο καρκίνο του δέρματος, 0,59 για κακοήξεις σπυγγιτών οσάων και 0,13 για αμαλολογικές κακοήξεις. Ο συχνότερος αναφερόμενος καρκίνος οργάνου ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα (0,15 ανά 100 έτη ασθενών), και η συχνότητα αμαλολογική κακοήθεια ήταν το λέμφωμα (0,07 ανά 100 έτη ασθενών). Η συχνότητα εμφάνισης δεν διεπίστησε παραιοποιήσεων, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 1.829 ετών ασθενών, και σε 12 από 1.099 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 849 ετών ασθενών και οι οποίες κλινικές δοκιμές σε 4.149 ασθενείς που έλαβαν abatacept σε διάστημα 11.932 ετών ασθενών (από τους οποίους περισσότεροι από 1.000 κλινικοί ασθενείς με abatacept για πάνω από 5 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης κακοήξεων ήταν 1,42 ανά 100 έτη ασθενών, και η ετήσια συχνότητα εμφάνισης παραιοποιήσεων σφοδρής. Οι συχνότητες εμφάνισης ανά 100 έτη ασθενών ήταν 0,73 για μη μελανώματικο καρκίνο του δέρματος, 0,59 για κακοήξεις σπυγγιτών οσάων και 0,13 για αμαλολογικές κακοήξεις. Ο συχνότερος αναφερόμενος καρκίνος οργάνου ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα (0,15 ανά 100 έτη ασθενών), και η συχνότητα αμαλολογική κακοήθεια ήταν το λέμφωμα (0,07 ανά 100 έτη ασθενών). Η συχνότητα εμφάνισης δεν διεπίστησε παραιοποιήσεων, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 1.829 ετών ασθενών, και σε 12 από 1.099 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 849 ετών ασθενών και οι οποίες κλινικές δοκιμές σε 4.149 ασθενείς που έλαβαν abatacept σε διάστημα 11.932 ετών ασθενών (από τους οποίους περισσότεροι από 1.000 κλινικοί ασθενείς με abatacept για πάνω από 5 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης κακοήξεων ήταν 1,42 ανά 100 έτη ασθενών, και η ετήσια συχνότητα εμφάνισης παραιοποιήσεων σφοδρής. Οι συχνότητες εμφάνισης ανά 100 έτη ασθενών ήταν 0,73 για μη μελανώματικο καρκίνο του δέρματος, 0,59 για κακοήξεις σπυγγιτών οσάων και 0,13 για αμαλολογικές κακοήξεις. Ο συχνότερος αναφερόμενος καρκίνος οργάνου ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα (0,15 ανά 100 έτη ασθενών), και η συχνότητα αμαλολογική κακοήθεια ήταν το λέμφωμα (0,07 ανά 100 έτη ασθενών). Η συχνότητα εμφάνισης δεν διεπίστησε παραιοποιήσεων, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 1.829 ετών ασθενών, και σε 12 από 1.099 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 849 ετών ασθενών και οι οποίες κλινικές δοκιμές σε 4.149 ασθενείς που έλαβαν abatacept σε διάστημα 11.932 ετών ασθενών (από τους οποίους περισσότεροι από 1.000 κλινικοί ασθενείς με abatacept για πάνω από 5 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης κακοήξεων ήταν 1,42 ανά 100 έτη ασθενών, και η ετήσια συχνότητα εμφάνισης παραιοποιήσεων σφοδρής. Οι συχνότητες εμφάνισης ανά 100 έτη ασθενών ήταν 0,73 για μη μελανώματικο καρκίνο του δέρματος, 0,59 για κακοήξεις σπυγγιτών οσάων και 0,13 για αμαλολογικές κακοήξεις. Ο συχνότερος αναφερόμενος καρκίνος οργάνου ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα (0,15 ανά 100 έτη ασθενών), και η συχνότητα αμαλολογική κακοήθεια ήταν το λέμφωμα (0,07 ανά 100 έτη ασθενών). Η συχνότητα εμφάνισης δεν διεπίστησε παραιοποιήσεων, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 1.829 ετών ασθενών, και σε 12 από 1.099 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 849 ετών ασθενών και οι οποίες κλινικές δοκιμές σε 4.149 ασθενείς που έλαβαν abatacept σε διάστημα 11.932 ετών ασθενών (από τους οποίους περισσότεροι από 1.000 κλινικοί ασθενείς με abatacept για πάνω από 5 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης κακοήξεων ήταν 1,42 ανά 100 έτη ασθενών, και η ετήσια συχνότητα εμφάνισης παραιοποιήσεων σφοδρής. Οι συχνότητες εμφάνισης ανά 100 έτη ασθενών ήταν 0,73 για μη μελανώματικο καρκίνο του δέρματος, 0,59 για κακοήξεις σπυγγιτών οσάων και 0,13 για αμαλολογικές κακοήξεις. Ο συχνότερος αναφερόμενος καρκίνος οργάνου ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα (0,15 ανά 100 έτη ασθενών), και η συχνότητα αμαλολογική κακοήθεια ήταν το λέμφωμα (0,07 ανά 100 έτη ασθενών). Η συχνότητα εμφάνισης δεν διεπίστησε παραιοποιήσεων, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 1.829 ετών ασθενών, και σε 12 από 1.099 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 849 ετών ασθενών και οι οποίες κλινικές δοκιμές σε 4.149 ασθενείς που έλαβαν abatacept σε διάστημα 11.932 ετών ασθενών (από τους οποίους περισσότεροι από 1.000 κλινικοί ασθενείς με abatacept για πάνω από 5 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης κακοήξεων ήταν 1,42 ανά 100 έτη ασθενών, και η ετήσια συχνότητα εμφάνισης παραιοποιήσεων σφοδρής. Οι συχνότητες εμφάνισης ανά 100 έτη ασθενών ήταν 0,73 για μη μελανώματικο καρκίνο του δέρματος, 0,59 για κακοήξεις σπυγγιτών οσάων και 0,13 για αμαλολογικές κακοήξεις. Ο συχνότερος αναφερόμενος καρκίνος οργάνου ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα (0,15 ανά 100 έτη ασθενών), και η συχνότητα αμαλολογική κακοήθεια ήταν το λέμφωμα (0,07 ανά 100 έτη ασθενών). Η συχνότητα εμφάνισης δεν διεπίστησε παραιοποιήσεων, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 1.829 ετών ασθενών, και σε 12 από 1.099 ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, και οι οποίες παρατηρήθηκαν για διάστημα 849 ετών ασθενών και οι οποίες κλινικές δοκιμές σε 4.149 ασθενείς που έλαβαν abatacept σε διάστημα 11.932 ετών ασθενών (από τους οποίους περισσότεροι από 1.000 κλινικοί ασθενείς με abatacept για πάνω από 5 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης κακοήξεων ήταν 1,42 ανά 100 έτη ασθενών, και η ετήσια συχνότητα εμφ

αφάρδια και η αποτελεσματικότητά του abatacept η πιο ινφιλίμπαν έναντι οικονομικού φάρμακου. Στη Μελέτη II αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε TNF-αναστολέα, όμοιο του TNF-αναστολέα διεκρίτη πριν την τυποποίηση όλων DMARDs επεξεργασμένων. Στη Μελέτη IV αξιολογήθηκε η ασφάλεια σε ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα, στους οποίους απαιτήθηκε επιπρόσθετη παροχή, παρά την υφιστάμενη θεραπεία με μη βιολογικά και/ή βιολογικά DMARDs συνδυασμένα όλα τα DMARDs που χορηγήθηκαν κατά την έναρξη. Στην μελέτη VI, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept αξιολογήθηκαν σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει αγωγή μεθοτρεξάτη θητικο σε Ρευματοειδή Παράγοντα (RF) και/ή anti-Κυκλοκίτιν/κυκλοκίτιν Πεντιπτό 2 (Anti-CCP2 με πριμάρ, διαφορική ρευματοειδή αρθρίτιδα (< 2 έτη ηλικία νόσου) οι οποίοι τυποποιήθηκαν σε λήψη abatacept με μεθοτρεξάτη ή μεθοτρεξάτη σε οικονομικό φάρμακο. Οι ασθενείς της Μελέτης I τυποποιήθηκαν σε λήψη abatacept 2 ή 10 mg/kg ή οικονομικού φάρμακου επί 12 μήνες. Οι ασθενείς της Μελέτης II, III, IV και VI τυποποιήθηκαν σε λήψη καθορισμένης δόσης abatacept περίπου 10 mg/kg ή οικονομικού φάρμακου επί 12 (Μελέτες II, IV και VI) ή 6 μήνες (Μελέτη III). Η δόση του abatacept ήταν 500 mg για ασθενείς βάρους μικρότερου των 60 kg, 750 mg για ασθενείς βάρους 60 έως 100 kg, και 1.000 mg για ασθενείς βάρους άνω των 100 kg. Οι ασθενείς της Μελέτης V τυποποιήθηκαν σε λήψη της ίδιας ουσίας καθορισμένης δόσης abatacept ή 3 mg/kg ινφιλίμπαν ή οικονομικού φάρμακου επί 6 μήνες. Η Μελέτη V υπονοείται για να επιτευχθούν μόνο με τη χρήση του abatacept και του ινφιλίμπαν. Οι Μελέτες I, II, III, IV, V και VI συμπεριλαμβάνουν 339, 538, 369, 1.441, 431 και 509 αντίστοιχα ασθενείς. Κλινική ανταπόκριση: Ανταπόκριση κατά ACRA. Το ποσοστό των ασθενών που έλαβαν abatacept και επέτυχαν ανταπόκριση κατά ACRA 20, 50 και 70 στη Μελέτη II (ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη), στη Μελέτη III (ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε TNF-αναστολέα) και στη Μελέτη VI (ασθενείς που δεν είχαν λάβει αγωγή με μεθοτρεξάτη) παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Στους ασθενείς που έλαβαν abatacept στη Μελέτες I και III, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ανταπόκριση ACRA 20 έναντι οικονομικού φάρμακου, μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης (μέτρα 15) και από τη βελτίωση παρέμεινε σημαντική καθόλη τη διάρκεια των μελετών. Στη Μελέτη VI, στις 28 ημέρες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ACRA 20 ανταπόκριση των ασθενών που έλαβαν αγωγή abatacept με μεθοτρεξάτη έναντι ασθενών που έλαβαν αγωγή μεθοτρεξάτη με οικονομικό φάρμακο και αυτή διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της Μελέτης. Στη Μελέτη II, το 43% των ασθενών που δεν επέτυχαν ανταπόκριση ACRA 20 στους 6 μήνες, απέτυχαν ανταπόκριση ACRA 20 στους 12 μήνες.

Ποσοστό Ανταπόκρισης	Απουσία αγωγής με MTX		Ανεπαρκής Ανταπόκριση σε MTX		Ανεπαρκής Ανταπόκριση σε TNF-Αναστολέα	
	Μελέτη VI		Μελέτη II		Μελέτη III	
	Abatacept ^a +MTX n = 256	Οικονομικό φάρμακο +MTX n = 253	Abatacept ^a +MTX n = 424	Οικονομικό φάρμακο +MTX n = 214	Abatacept ^a +DMARDs ^b n = 256	Οικονομικό φάρμακο +DMARDs ^b n = 133
ACR 20						
Μέτρα 15	24%	18%	23%*	14%	18%*	5%
Μέτρα 6	75%*	62%	68%***	40%	50%***	20%
Μέτρα 12	76%*	62%	73%***	40%	NA ^c	NA ^c
ACR 50						
Μέτρα 6	53%*	38%	40%***	17%	20%***	4%
Μέτρα 12	57%*	42%	48%***	18%	NA ^c	NA ^c
ACR 70						
Μέτρα 6	32%*	20%	20%***	7%	10%***	2%
Μέτρα 12	43%*	27%	29%***	6%	NA ^c	NA ^c
Σημαντική Κλινική Ανταπόκριση	27%*	12%	14%***	2%	NA ^c	NA ^c
 DAS28-CRP Υψηλή^d						
Μέτρα 6	28%*	15%	NA	NA	NA	NA
Μέτρα 12	41%*	23%	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept έναντι του οικονομικού φάρμακου. ** p < 0,01, abatacept έναντι του οικονομικού φάρμακου. *** p < 0,001, abatacept έναντι του οικονομικού φάρμακου. † p < 0,01, abatacept με MTX έναντι MTX με οικονομικό φάρμακο. * p < 0,001, abatacept με MTX έναντι MTX με οικονομικό φάρμακο. ^a Καθορισμένη δόση περίπου 10 mg/kg (βλέπε παράγραφο 4.2). ^b Συχνότητα χορηγούμενων DMARDs περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: μεθοτρεξάτη, γλυκοκίτιν/υδροξυγλυκοκίτιν, υδροξυαζολοκίνη, λεφλουονίλη, αζθειοτρίνη, χροικός και ανακίτιν. ^c Σημαντική κλινική ανταπόκριση καθορίζεται ως εντελής ανταπόκριση ACRA 70 για συνεχόμενη περίοδο > 6 μηνών. ^d Μετά από 6 μήνες, δόθηκε στους ασθενείς η προοπτική έναρξης σε ανοχή μελέτη. ^e DAS28-CRP Υψηλή καθορίζεται ως DAS28-CRP βαθμολογία < 2,6.

Στην ανοχή φάση επέκτασης των Μελετών I, II, III και VI, παρατηρήθηκαν ανθεκτικές και παρατεταμένες ανταποκρίσεις ACRA 20, 50 και 70, στα 17 χρόνια, 5 χρόνια, 5 χρόνια και 2 χρόνια χορήγησης abatacept αντίστοιχα. Στη Μελέτη II, αξιολογήθηκαν ανταποκρίσεις ACRA 20, 50 και 70 στους 43 ασθενείς με 72% ανταπόκριση ACRA 20, 58% ανταπόκριση ACRA 50, και 44% ανταπόκριση ACRA 70. Στη Μελέτη III, αξιολογήθηκαν ανταποκρίσεις ACRA 20 στα 5 χρόνια σε 270 ασθενείς με 84% ανταπόκριση ACRA 20, 61% ανταπόκριση ACRA 50 και 40% ανταπόκριση ACRA 70. Στη Μελέτη III, ανταποκρίσεις ACRA αξιολογήθηκαν στα 5 χρόνια σε 91 ασθενείς, με 74% ανταπόκριση ACRA 20, 51% ανταπόκριση ACRA 50 και 23% ανταπόκριση ACRA 70. Στη Μελέτη IV, αξιολογήθηκαν οι ανταποκρίσεις ACRA στα 2 χρόνια σε 232 ασθενείς με 85% ανταπόκριση ACRA 20, 74% ανταπόκριση ACRA 50 και 54% ανταπόκριση ACRA 70.

Με το abatacept παρατηρήθηκαν μερικοί βελτισμοί σε σχέση με το οικονομικό φάρμακο για άλλες παραμέτρους ενεργότητας της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, που δεν περιλαμβάνονται στα κριτήρια ανταπόκρισης κατά ACRA, όπως η πρωινή δυσκαμψία. Ανταπόκριση κατά DAS28. Η ενεργότητα της νόσου αξιολογήθηκε επίσης με χρήση της κλίμακας Disease Activity Score 28. Στις Μελέτες II, III και VI υπήρξε σημαντική βελτίωση της DAS σε σύγκριση με το οικονομικό φάρμακο ή το φάρμακο σύγκρισης. Στη μελέτη VI, η οποία περιελάμβανε μόνο ενήλικες, ένα σημαντικό μεγαλύτερο μέρος των ασθενών στην ομάδα abatacept υπερέβη την μεθοτρεξάτη (41%) επέτυχε ύφεση κατά DAS28 (CRP) (βαθμολογία < 2,6) έναντι της ομάδας μεθοτρεξάτη σε οικονομικό φάρμακο (23%) στο έτος 1. Η ανταπόκριση στο έτος 1 στην ομάδα abatacept διατηρήθηκε κατά 1 έτος. Στην υποομάδα της μελέτης VI, ασθενείς που είχαν επίτευξη ύφεση στο έτος 1 (DAS 28 ESR < 2,6) και μετά από 6 μήνες με abatacept για τουλάχιστον 1 έτος στη Μελέτη VI, επέτυχαν ύφεση για ενιαίο χρόνο σε μια υποομάδα. Στην υποομάδα, 108 ασθενείς τυποποιήθηκαν με 1:1 διπλά τυπικά μεθοτρεξάτη ώστε να λάβουν abatacept σε δόσεις περίπου 10 mg/kg (ABA 10) ή 5 mg/kg (ABA 5). Μετά από 1 έτος θεραπείας, η διατήρηση της ύφεσης εκτιμήθηκε από την υποομάδα της νόσου. Ο χρόνος και η αναλογία των ασθενών με την υποομάδα της νόσου παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων ήταν παρόμοια. Μελέτη V abatacept η ινφιλίμπαν έναντι οικονομικού φάρμακου διεξήχθη με τυποποιημένη, διπλά-τυπική μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του abatacept η πιο ινφιλίμπαν έναντι οικονομικού φάρμακου σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση στη μεθοτρεξάτη (Μελέτη V). Το κύριο τελικό σημείο ήταν η μέση μεταβολή της ενεργότητας της νόσου σε ασθενείς που έλαβαν abatacept στους 6 μήνες, σε σχέση με ασθενείς που έλαβαν οικονομικό φάρμακο, με επακόλουθη διπλά-τυπική αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του abatacept και του ινφιλίμπαν στους 12 μήνες. Με το abatacept και το ινφιλίμπαν παρατηρήθηκαν υψηλότερες βελτισμοί (p < 0,001) της DAS28 σε σύγκριση με το οικονομικό φάρμακο στους έξι μήνες, κατά την ελεγχόμενη με οικονομικό φάρμακο φάση της δοκιμής. Τα αποτελέσματα μεταξύ των ομάδων του abatacept και του ινφιλίμπαν ήταν παρόμοια. Οι ανταποκρίσεις ACRA στη Μελέτη V συμψηφισμένες με τη βαθμολογία DAS28. Στους 12 μήνες παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση με το abatacept. Στους 6 μήνες, η συχνότητα εμφάνισης ΑΕ λόγω λοιμωδών ήταν 48,1% (75), 52,1% (86), και 51,8% (67) και η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ΑΕ λόγω λοιμωδών ήταν 1,3% (2), 4,2% (7) και 2,7% (3) για τις ομάδες του abatacept, του ινφιλίμπαν και του οικονομικού φάρμακου, αντίστοιχα. Στους 12 μήνες, η συχνότητα εμφάνισης ΑΕ λόγω λοιμωδών ήταν 59,6% (93), 68,5% (113), και η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ΑΕ λόγω λοιμωδών ήταν 1,9% (3) και 8,5% (14) για τις ομάδες του abatacept και του ινφιλίμπαν, αντίστοιχα. Η περίοδος ανοχής φάσης της μελέτης παρέμεινε η αξιολογηση της δυναμικότητας του abatacept να διατηρήσει την αποτελεσματικότητά για το άτομο που τυποποιήθηκαν αρχικά στο abatacept και την ανταπόκριση στην αποτελεσματικότητά εκείων των ασθενών που έγινε αλλαγή σε abatacept μετά από τη θεραπεία με το ινφιλίμπαν. Η μεσίοση από τη αρχική τιμή του μέσου DAS28 (20,3) (6,06) διατηρήθηκε έως την ημέρα 729 (3,34) σε εκείνους τους ασθενείς που συνεχίσουν με το abatacept. Στους ασθενείς που έλαβαν αρχικά ινφιλίμπαν και έγινε αλλαγή έπειτα σε abatacept, η μεσίοση του μέσου DAS28 από τη αρχική τιμή ήταν 3,29 στην ημέρα 729 και 2,48 στην ημέρα 365. **Ανταπόκριση ανταπόκριση.** Η δυνάμη βελτίωσης της άρθρωσης εκτιμήθηκε αντικατοπτρίζοντας τον μέσο περιόδου δύο είναι στις Μελέτες II, III και V. Τα αποτελέσματα μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη κατά Genant συνολική βαθμολογία Sharp (TSS) και τα στοιχεία της, τη βαθμολογία διόρθωσης και τη βαθμολογία συγκρίσιμης του μεσοστάσιματος της άρθρωσης (JSN). Στη Μελέτη II, η μέση αρχική τιμή TSS ήταν 31,7 για ασθενείς που έλαβαν abatacept και 33,4 για ασθενείς που έλαβαν οικονομικό φάρμακο. Μετά από 12 μήνες θεραπείας, ο ρυθμός εξέλιξης της δομικής βλάβης μειώθηκε με abatacept/μεθοτρεξάτη, σε σύγκριση με οικονομικό φάρμακο/μεθοτρεξάτη. Όσα παρουσιάζονται στον Πίνακα 4, ο ρυθμός εξέλιξης της δομικής βλάβης των 20 χρόνων ήταν σημαντικά χαμηλότερα σε σχέση με εκείνων του 10 χρόνων για τους ασθενείς που τυποποιήθηκαν σε abatacept (p < 0,0001). Όλοι οι ασθενείς που μπήκαν στη μακροπρόθεσμη επέκταση μετά από 1 χρόνο διπλά-τυπικής θεραπείας έλαβαν θεραπεία abatacept και η αντικατάσταση πρόδωκε εξαιρετική έως το έτος 5. Τα στοιχεία αναλύθηκαν με μια ανάλυση παραλληλότητας χρησιμοποιώντας τη μέση αλλαγή στη συνολική βαθμολογία από την προηγούμενη επίσκεψη επέκταση. Η μέση μεταβολή ήταν 0,41 και 0,74 από το έτος 1 στο έτος 2 (n=290, 130), 0,37 και 0,68 από το έτος 2 στο έτος 3 (n=293, 130), 0,34 και 0,43 από το έτος 3 στο έτος 4 (n=290, 128) και η αλλαγή ήταν 0,26 και 0,29 (n=233, 114) από το έτος 4 στο έτος 5 για τους ασθενείς που τυποποιήθηκαν αρχικά σε abatacept + MTX και σε οικονομικό φάρμακο + MTX αντίστοιχα.

Παράμετρος	Abatacept/MTX n = 391	Οικονομικό φάρμακο/MTX n = 195	τιμή P ^a
Συνολική βαθμολογία Sharp	1,21	2,32	0,012
Βαθμολογία διόρθωσης	0,63	1,14	0,029
Βαθμολογία JSN	0,58	1,18	0,009

^a Με βάση τη παραμετρική ανάλυση. Στη μελέτη VI, η μέση μετατροπή TSS στους 12 μήνες ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που θεραπευτήθηκαν με abatacept υπερέβη έναντι εκείνων που θεραπευτήθηκαν με μεθοτρεξάτη έναντι οικονομικού φάρμακου. Σε 12 μήνες το 61% (148/242) των ασθενών που θεραπευτήθηκαν με abatacept υπερέβη κατά το 53% (128/242) των ασθενών που θεραπευτήθηκαν με μεθοτρεξάτη έναντι οικονομικού φάρμακου δεν είχαν καμία εξέλιξη (TSS = 0). Η εξέλιξη της δομικής βλάβης ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν συνεχώς την θεραπεία abatacept στην μεθοτρεξάτη (για 24 μήνες) έναντι των ασθενών που έλαβαν αρχικά μεθοτρεξάτη στον οικονομικό φάρμακο (για 12 μήνες) και ασθενείς σε abatacept στην μεθοτρεξάτη για τους επόμενους 12 μήνες. Μεταξύ των ασθενών που μπήκαν στην περίοδο ανοχής φάσης 12 μηνών, το 59% (125/213) των ασθενών που έλαβαν συνεχώς τη θεραπεία abatacept στην μεθοτρεξάτη και το 48% (92/129) των ασθενών που έλαβαν αρχικά μεθοτρεξάτη και έγινε αλλαγή σε συνδυασμό με το abatacept δεν είχαν καμία εξέλιξη. **Ανταπόκριση συμπτωμάτων λειτουργικότητας:** Η βελτίωση της λειτουργικότητας του ασθενούς μετρήθηκε μέσω του δείκτη Health Assessment Questionnaire Disability Index (HAQ-DI) στις Μελέτες II, III, IV, V και VI, και του τροποποιημένου HAQ-DI στη Μελέτη II. Τα αποτελέσματα των Μελετών II, III και VI παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Δείκτης Αναπηρίας HAQ-DI	Απουσία αγωγής με Μεθοτρεξάτη		Ανεπαρκής Ανταπόκριση στην Μεθοτρεξάτη		Ανεπαρκής Ανταπόκριση σε TNF-Αναστολέα	
	Μελέτη VI		Μελέτη II		Μελέτη III	
	Abatacept ^a +MTX n = 254	Placebo +MTX n = 251	Abatacept ^a +MTX n = 422	Placebo +MTX n = 212	Abatacept ^a +DMARDs ^b n = 249	Οικονομικό φάρμακο +DMARDs ^b n = 130
Αρχική Τιμή (Μέση)	1,7	1,7	1,69	1,69	1,83	1,82
Μέση Βελτίωση από την Αρχική Τιμή						
Μέτρα 6	0,85 (n=250)	0,68 (n=249)	0,59** (n=220)	0,40 (n=211)	0,45** (n=249)	0,11 (n=130)
Μέτρα 12	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66** (n=422)	0,37 (n=212)	NA ^c	NA ^c
Ποσοστό ασθενών με κλινικά σημαντική βελτίωση ^d						
Μέτρα 6	72%*	63%	61%***	45%	47%***	23%
Μέτρα 12	72%*	62%	64%***	39%	NA ^c	NA ^c

*** p < 0,001, abatacept έναντι του οικονομικού φάρμακου. ** p < 0,05, abatacept στον TNF έναντι του οικονομικού φάρμακου. * Καθορισμένη δόση περίπου 10 mg/kg (βλέπε παράγραφο 4.2). ^a Συχνότητα χορηγούμενων DMARDs περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: μεθοτρεξάτη, γλυκοκίτιν/υδροξυγλυκοκίτιν, υδροξυαζολοκίνη, λεφλουονίλη, αζθειοτρίνη, χροικός και ανακίτιν. ^b Health Assessment Questionnaire, ^c Δείκτης, ^d βέλτιστο, ^e χειρίστο, ^f 20 ερωτήσεις, ^g 8 κατηγορίες, ^h ενδομυϊκή και περσιποική, ⁱ ένεση, ^j λήψη τροφής, ^k βραδύ, ^l γενική, ^m λήψη, ⁿ ασθματικό, ^o Μείωση HAQ DI > 0,3 μονάδες από την αρχική τιμή. ^p Μετά από 6 μήνες, δόθηκε στους ασθενείς η προοπτική έναρξης σε ανοχή μελέτη. Στην Μελέτη II, μεταξύ των ασθενών με κλινικά σημαντική βελτίωση το 12ο μήνη, το 88% διατήρησαν την ανταπόκριση το 18ο μήνη και το 88% διατήρησαν την ανταπόκριση τον 24ο μήνη. Κατά τη διάρκεια των 12 μηνών ασθενών των Μελετών I, II, III και VI βελτίωση της σωματικής λειτουργίας διατηρήθηκε στη διάρκεια των 7 χρόνων, 5 χρόνων, 5 χρόνων και 2 χρόνων αντίστοιχα. **Αποτελέσματα σχετικά με την υγεία και την ποιότητα ζωής:** Η σχέση με την υγεία ποιότητα ζωής αξιολογήθηκε μέσω του ερωτηματολογίου SF-36 στους 6 μήνες στις Μελέτες I, II και III, και στους 12 μήνες στις Μελέτες I, II και III. Στις μελέτες αυτές, παρατηρήθηκε κλινική και στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ομάδα του abatacept σε σύγκριση με την ομάδα του οικονομικού φάρμακου, και στους 6 μήνες του SF-36 (4 σωματικές τομείς: σωματική λειτουργικότητα, σωματική ικανότητα, σωματικές πόνο, γενική υγεία και η νοητική τομείς: ζωτικότητα, κοινωνική λειτουργικότητα, συναισθηματική ικανότητα, νοητική υγεία), καθώς και στην Περίληψη Σωματικών Στοιχείων (PCS) και την Περίληψη Νοητικών Στοιχείων(MCS). Στη Μελέτη VI, παρατηρήθηκε βελτίωση στους

12 μήνες στην ομάδα που έλαβε abatacept με μεθοτρεξάτη συγκρινόμενη με την ομάδα που έλαβε μεθοτρεξάτη με οικονομικό φάρμακο και στην PCS και στην MCS που διατηρήθηκε για 2 χρόνια. Μελέτη VII. Η ασφάλεια του abatacept στους ασθενείς με ή χωρίς απόκλιση της προηγούμενης θεραπείας με TNF-αναστολέα. Μια ανοχή μελέτη με abatacept με ιστορικό μη βιολογικών DMARDs διεξήχθη σε ασθενείς με ενεργό RA έναντι ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη (περίοδος απόκρισης από abatacept τουλάχιστον 2 χρόνια, n=448) ή τρέχουσα (χωρίς προηγούμενη απόκλιση, n=597) θεραπεία με TNF-αναστολέα (Μελέτη VII). Το βασικό αποτέλεσμα, η συχνότητα ΑΕ, SAEs, και η διακοπή λόγω ΑΕ κατά τη διάρκεια 6 μηνών της θεραπείας ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών οι οποίοι έλαβαν στο παρελθόν ή λαμβάνουν TNF-αναστολέα κατά την έναρξη στην μελέτη όπως ήταν και η συχνότητα των σοβαρών λοιμωδών. **Παθολογικοί πληθυσμοί στην παραδοχική γενετική ιδιότητα αρθρίτιδας:** Επηρεάζονται παιδιά και έφηβοι με μέτρια έως σοβαρή ενεργή RA, ηλικίας 6 έως 17 ετών με ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε τουλάχιστον ένα DMARD, που μπορεί να περιλαμβάνει βιολογικούς παράγοντες. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητά του abatacept εκτιμήθηκαν σε μελέτη τριών φάσεων. Η Περίοδος Α ήταν διάρκειας 4 μηνών, ανοχή, εισαγωγική, σχεδιασμένη ώστε να είναι ανταπόκριση ACRA PDI 30. Οι ασθενείς που επέτυχαν τουλάχιστον μια ανταπόκριση ACRA PDI 30 στο τέλος της Περίοδος Α τυποποιήθηκαν σε διπλά-τυπική φάση απόσυρσης (Περίοδος Β) και έλαβαν είτε abatacept είτε οικονομικό φάρμακο επί 6 μήνες ή μέχρι την αποχώρηση της νόσου NIA όπως ορίζεται στη μελέτη. Εκτός εάν είχαν διακοπή για λόγους ασφαλείας, όλοι οι ασθενείς που ολοκλήρωσαν τη φάση με υποομάδα κατά την Περίοδος Β ή δεν ανταποκρίθηκαν, περιελάμβαναν να επανέλθουν στην Περίοδος Γ. Η ανοχή φάση επέκτασης, που ελεγχόταν η μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Στην Περίοδος Α όλα οι ασθενείς έλαβαν 10 mg/kg abatacept τις ημέρες 1, 15, 29, 47 και 85 και αξιολογήθηκαν την ημέρα 113. Κατά την Περίοδος Α, το 74% λαμβάνουν μεθοτρεξάτη (μέση δόση στην έναρξη στο μελέτη 13,2 mg/m²/μεθοτρεξάτη) ενώ 26% των ασθενών έλαβαν μονοθεραπεία abatacept στην Περίοδος Α. Από τους 190 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, οι 57 (30%) ήταν εθνοπολιτισμικά άλλης θέσεως με TNF-αναστολέα. Οι ανταποκρίσεις κατά ACRA PDI 30 στο τέλος της Περίοδος Α τυποποιήθηκαν στην Περίοδος Β, τη διπλά-τυπική φάση απόσυρσης, για να λάβουν είτε abatacept είτε οικονομικό φάρμακο επί 6 μηνών ή μέχρι υποομάδα της ΝΙΑ. Η ανταπόκριση καθορίστηκε ως: \bullet \geq 30% επίδραση σε τουλάχιστον 3 από τα 6 της ομάδας των κύριων κριτηρίων της παθολογικής ΝΙΑ \bullet \geq 30% βελτίωση σε όλο περιεχόμενο από 1 από τα 6 της ομάδας των κύριων κριτηρίων της παθολογικής ΝΙΑ \bullet πρέπει να υπάρχουν \geq 2 cm (πλάτος και 10 cm) επιπλέον/εξέλιξη χρησιμοποιηθεί η βαθμολογία Σωματικής Εκτίμησης Ιατρού η Γενική για τον καθορισμό της υποομάδας \bullet πρέπει να υπάρχει επίδραση σε \geq 2 αρθρώσεις εφόσον χρησιμοποιηθεί ο ροθμός ενεργών αρθρώσεων ή αρθρώσεων με περιορισμένο εύρος κινήσεων ή για τον καθορισμό της υποομάδας. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη είχαν μέση όρο ηλικίας 12,4 ετών με μέση διάρκεια της νόσου 4,4 ετών. Είναι ενεργό νόση, με αρχικό μέσο όρο αριθμού ενεργών αρθρώσεων 16 και μέσο αριθμό αρθρώσεων με απώλεια κινήσεων 16 και αυξημένα επίπεδα Αντιρροδίας πρωτεΐνης (CRP) (μέσος όρος 3,2 mg/dl) και ESR (μέσος όρος 32 mm/h). Οι υποομάδες NIA στην έναρξη της νόσου ήταν: Ολοσχευμένη (16%), Πλευραβική (64%), 20% του συνόλου ήταν θητικο στον ρευματοειδή παράγοντα) και Σύστημα (20%). Από τους 190 ασθενείς που εντάχθηκαν, οι 170 ολοκλήρωσαν την Περίοδος Α, 65% (123/190) επέτυχαν ανταπόκριση ACRA PDI 30, και 122 τυποποιήθηκαν στην Περίοδος Β. Οι ανταποκρίσεις ήταν παρόμοια σε όλους τους υποομάδες της ΝΙΑ που μελετήθηκαν και οι ασθενείς με ή χωρίς απόκλιση της προηγούμενης θεραπείας. Η ασφάλεια των ασθενών με ή χωρίς απόκλιση της προηγούμενης θεραπείας (76%) επέτυχαν ανταπόκριση με ανταπόκριση ACRA PDI 30, από τις 57 ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με TNF-αναστολέα, οι 22 (39%) επέτυχαν τουλάχιστον μια ανταπόκριση ACRA PDI 30. Κατά τη διάρκεια της Περίοδος Β, ο χρόνος υποομάδας για τους ασθενείς που τυποποιήθηκαν σε οικονομικό φάρμακο ήταν σημαντικά χαμηλότερα από εκείνους που τυποποιήθηκαν σε abatacept (πρωτεύον τελικό σημείο, p=0,0002, δοκιμασία λογαριθμικής ταξινόμησης). Σημαντικά περισσότεροι λήπτες οικονομικού υποομάδας υπερέβησαν κατά τη διάρκεια της Περίοδος Β (33/62, 53%) σε σχέση με εκείνους που διατηρήθηκαν σε abatacept (12/60, 20%) που έλαβαν chi-square < 0,001). Ο κίνδυνος υποομάδας για τους ασθενείς που συνεχίσουν με abatacept ήταν λιγότερο από το ένα τρίτο σε σχέση με εκείνους που έλαβαν οικονομικό φάρμακο (εκτίμηση πιθανού κινδύνου=0,31, 95% CI 0,16, 0,59). Οι περισσότεροι τυποποιήθηκαν ανεπαρκώς εντάχθηκαν στην Περίοδος Γ (58/60 λήπτες abatacept της Περίοδος Β, 59/62 λήπτες οικονομικού φάρμακου της Περίοδος Β), όπως και 36 από τους 47 μη ανταποκρινόμενες στην Περίοδος Α (συνολικό ασθενείς n=153). Τα ποσοστά ανταπόκρισης στο τέλος της Περίοδος Α, στο τέλος της Περίοδος Β και μετά από 21 μήνες έκθεσης στην Περίοδος Γ παρουσιάζονται περληπτικά στον Πίνακα 6:

Πίνακας 6: Ποσοστό (%) Ασθενών Πλευραβικής ΝΙΑ με Ανταποκρίσεις ACR ή Ανεργό Νόσο	Τέλος της Περίοδος Α (Μέτρα 113)		Τέλος της Περίοδος Β* (Μέτρα 169)		Περίοδος Γ (Μέτρα 589)	
	Abatacept	Abatacept	Οικονομικό φάρμακο	Ομάδα abatacept στην Περίοδος Β	Ομάδα οικονομικού φάρμακου στην Περίοδος Β	Μη ανταποκρινόμενες στην Περίοδος Α
	n = 190	n = 58	n = 59	n = 51	n = 47	n = 22
ACR30	65	85	68	90	87	73
ACR50	50	79	53	88	83	64
ACR70	28	55	31	75	75	46
ACR90	13	41	15	57	40	18
Ανεργός νόσος	Δεν αξιολογήθηκε	31	10	43	23	5

^a Ημερα 169 Τελευταία Παρατήρηση που Μεταφράστηκε (LOCF) για ασθενείς που έλαβαν αγωγή στην Περίοδος Γ. Οι απομεινόμενοι στην Περίοδος Γ την ημέρα 589 συμπεριλαμβάνονται 51 από τους 58 λήπτες abatacept της Περίοδος Β, 47 από τους 59 λήπτες οικονομικού φάρμακου της Περίοδος Β, και 22 από τους 36 μη ανταποκρινόμενες της Περίοδος Α. Στο χρόνο που έκλεισε η φάση δεδομένων όλοι οι ασθενείς που παρέμειναν στην Περίοδος Γ είχαν λάβει τουλάχιστον 21 μήνες (589 ημέρες) αγωγής. Η διάσημη διάρκεια της αγωγής με abatacept στην Περίοδος Γ ήταν 888 ημέρες (έως 56-1.322 ημέρες, σχεδόν 30 μήνες). Περίπου τριάντα (35%) από τα άτομα είχαν λάβει τουλάχιστον 1.020 ημέρες (> 36 μήνες) θεραπείας με abatacept στην Περίοδος Γ. Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον 4 μήνες προηγούμενης θεραπείας ανοχής φάσης με abatacept στην Περίοδος Α. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή στην υποομάδα υποομάδας, των αποτελεσμάτων των μελετών με το ORENCIA σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην Ρευματοειδή αρθρίτιδα, ηλικίας από τη γεννητική φάση κατά των 18 ετών (βλέπε παράγραφο 4.2) για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση. 5.2 ΦαρμακοκINETΙΚΕΣ ΔΙΕΤΗΣ: Μετά από πολλαπλά ημερήσιες εγχύσεις (ημέρες 1, 15, 30 και 45) σε ενήλικες, η φαρμακοκINETΙΚΗ του abatacept σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξε αναλογική με τη δόση αυξήθηκε των Cmax και AUC για το δοσολογικό όγκο των 2 mg/kg έως 10 mg/kg, Στα 10 mg/kg, ο μέσος τελικός χρόνος ημιζωής κατά την ημέρα 133 ημέρες, κυμαινόμενος από 8 έως 25 ώρες. Ο μέσος όρος κατανοής (Vss) ήταν 0,07 L/kg, κυμαινόμενος από 0,02 έως 0,13 L/kg. Η στατιστική κάθαρση ήταν περίπου 0,2 ml/h/kg. Οι μέσες κόπες συγκέντρωσης της σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν περίπου 25 mg/ml, και οι μέσες συγκέντρωσεις Cmax ήταν περίπου 290 μg/ml. Δεν υπήρξε συστηματική συσσώρευση του abatacept μετά από συνεχόμενη επαναλαμβανόμενη αγωγή με 10 mg/kg σε μηνιαία διαστήματα σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η ανάλυση φαρμακοκINETΙΚΗΣ πληθυσμιακή αποκάλυψε, ότι υπήρξε τμήμα υψηλότερης κάθαρσης του abatacept με την αύξηση του σωματικού βάρους. Η ηλικία και το φύλο (διόρθωσης) από το σωματικό βάρος, δεν επηρέασαν την κάθαρση. Η μεθοτρεξάτη, το MZAB, τα κορτικοστεροειδή και η TNF-αναστολέα δεν έδειξαν να επηρεάζουν την κάθαρση του abatacept. Η ανάλυση διεξήχθη μελετών για να εξεταστούν οι επιδράσεις είτε της γενετικής είτε της ηθικής διουλοποίησης στη φαρμακοκINETΙΚΗ του abatacept. **Παθολογικοί πληθυσμοί:** Ανάλυση φαρμακοκINETΙΚΗΣ πληθυσμιακή των δεδομένων συγκέντρωσης ορού του abatacept από ΝΙΑ ηλικίας 6 έως 17 ετών μετά από χορήγηση του abatacept 10 mg/kg, αποκάλυψε η εκτιμηθείσα κάθαρση του abatacept, προσαρμοσμένη ως προς το αρχικό βάρους σωματός, ήταν υψηλότερη σε ασθενείς με ΝΙΑ (0,4 ml/h/kg για παιδί βάρους 40 kg έναντι ενήλικων ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα). Συνήθεις εκτιμήσεις για τον άνω και κάτω και το χρόνο ημιζωής απέκλισης ήταν 0,121 L/kg και 11,4 ημέρες, αντίστοιχα, για παιδί βάρους 40 kg. Ως αποτέλεσμα της υψηλότερης προσαρμοσμένης ως προς το σωματικό βάρος κάθαρσης και άνω και κάτω οι ασθενείς με ΝΙΑ, οι προβλεπόμενες και παρατηρήσιμες συγκεντρώσεις εκδόσεων abatacept ήταν χαμηλότερες από εκείνες που παρατηρήθηκαν σε ενήλικους, τέτοιες ώστε οι παρατηρήσιμες συγκεντρώσεις να αυξάνονται σημαντικά με την ηλικία. Η μέση ημιζωή του abatacept σε ασθενείς με ΝΙΑ ήταν 11,4 ημέρες, κυμαινόμενος από 6,6 (15 έως 44,2) ημέρες, αντίστοιχα, σε ασθενείς με ΝΙΑ που είχαν μέση ηλικία 4,0 και 22,9 (58 έως 700) ημέρες, αντίστοιχα. Σε ασθενείς βάρους 40 kg, περισσότερο, 5,3 Πλευρα

