www.ere.gr

Ελληνική ρευματολογία

ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Τόμος 22 Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 2012 Τεύχος 2

ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ ΤΟΥ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ • Η ΟΔΟΣ ΤΩΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΜΙΜΗΤΙΚΩΝ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ (IGFS) ΣΤΑ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ • ΑΚΟΛΟΥΘΩΝΤΑΣ ΤΑ ΙΧΝΗ ΤΟΥ ΣΕΛ: ΕΛΑΤΤΩΜΑΤΙΚΗ ΚΑΘΑΡΣΗ ΤΩΝ ΑΠΟΠΤΩΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΚΑΙ ΤΩΝ ΣΥΝΤΡΙΜΜΑΤΩΝ ΤΩΝ ΝΕΚΡΩΜΕΝΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ ΣΤΟ ΣΥΝΔΡΟΜΟ SJÖGREN • ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΩΝ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΩΝ ΑΠΟΚΡΙΣΕΩΝ ΜΕΣΩ ΤΗΣ ΑΥΤΟΦΑΓΙΑΣ • ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ HDL ΣΤΗ ΡΥΘΜΙΣΗ ΤΗΣ ΦΛΕΓΜΟΝΩΔΟΥΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ • ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΟ ΕΡΥΘΗΜΑΤΩΔΗ ΛΥΚΟ ΚΑΙ ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ • ΡΟΛΟΣ ΤΩΝ ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΩΝ ΤΗΣ ΝΤΟΠΑΜΙΝΗΣ ΣΤΗΝ ΕΝΤΑΣΗ ΤΟΥ ΠΟΝΟΥ, ΣΤΙΣ ΑΝΑΛΓΗΤΙΚΕΣ ΔΡΑΣΕΙΣ ΤΩΝ D1 ΑΝΤΑΓΩΝΙΣΤΩΝ ΚΑΙ ΣΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΗΣ ΑΠΑΝΤΗΣΗΣ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΤΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΟΥΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑΣ • ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗ ΝΟΣΗΡΟΤΗΤΑ ΚΑΙ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ: Η ΣΥΜΒΟΛΗ ΤΗΣ ΟΜΟΚΥΣΤΕΪΝΗΣ • ΠΟΙΑ ΕΙΝΑΙ Η ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΣΑΣ; • ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Hellenic rheumatology

QUARTERLY PUBLICATION OF THE HELLENIC RHEUMATOLOGICAL SOCIETY

ΕΛΤΑ Hellenic Post

PRESS POST X+7 PRESS POST

ΠΛΗΡΩΜΕΝΟ ΤΕΛΟΣ
Ταχ. Γραφείο Κ.Ε.Μ.Π. ΚΡΥΟΝΕΡΙΟΥ
Αριθμός Άδειας 4654

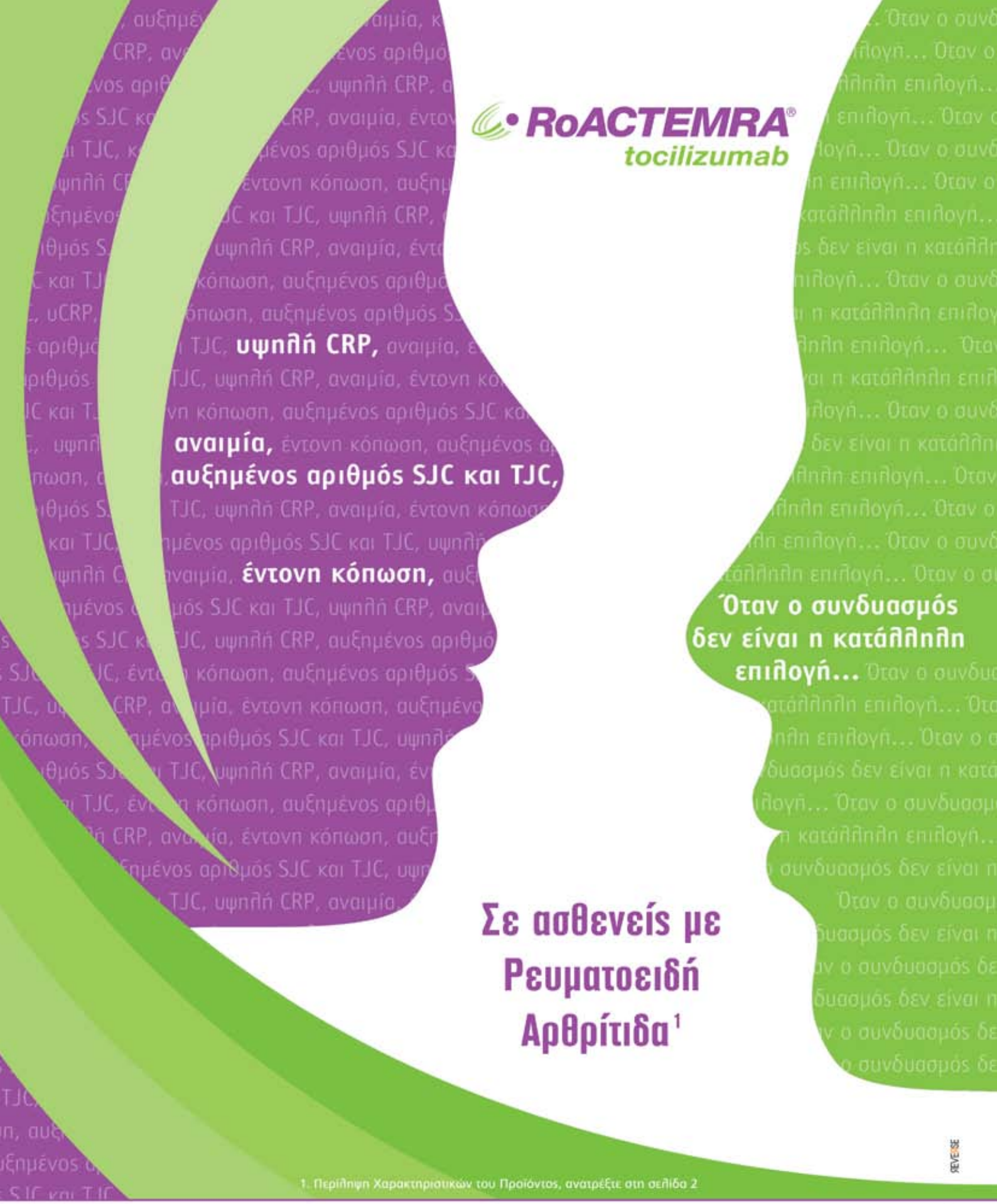
ΚΩΔ.ΕΝΤΥΠΟΥ 3697 - ISSN 1105-6452

ΕΝΤΥΠΟ ΚΛΕΙΣΤΟ ΑΡ. ΑΔΕΙΑΣ 01-05/2003 ΚΕΜΠ.ΚΡ

ΑΓ. ΚΩΝ/ΝΟΥ 40, 151 24 ΜΑΡΟΥΣΙ ΑΤΤΙΚΗΣ

Bristol-Myers Squibb

ORENCIA®
(abatacept)



1. Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, ανατρέξτε στη σελίδα 2

Roche (Hellas) A.E.
Αλαμάνας 4 & Δελφών 151 25 Μαρούσι
Τηλ: 210 6166100

RoA/28/07 2012

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ROACTEMRA®

RoActemra® 20 mg/ml πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση (σταρο πυκνό διάλυμα). Διαυγές έως ιριδίζον άχρωμο έως υποκίτρινο διάλυμα. **Ποσοτική και ποιοτική σύνθεση.** Κάθε ml πυκνού διαλύματος περιέχει 20 mg tocilizumab*. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 80 mg tocilizumab* σε 4 ml (20 mg/ml). Κάθε φιαλίδιο περιέχει 200 mg tocilizumab* σε 10 ml (20 mg/ml). Κάθε φιαλίδιο περιέχει 400 mg tocilizumab* σε 20 ml (20 mg/ml). *rέγκομβουπαναπαγμένο μονοκλωνικό αντίσωμα ιτόπου ιgG4 κατά του υποδοχέα της ιντερλευκίνης-6 (IL-6R), το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωοθήκης Κινέζικου κρικητού (CHO) με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA. Έκδοχα. Κάθε φιαλίδιο των 80 mg περιέχει 0,10 mmol (2,21 mg) νάτριο. Κάθε φιαλίδιο των 200 mg περιέχει 0,20 mmol (4,43 mg) νάτριο. Κάθε φιαλίδιο των 400 mg περιέχει 0,39 mmol (8,85 mg) νάτριο. **4.3 Αντενδείξεις.** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποια από τα έκδοχα. Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παρ. Ειδικές Προφυλάξεις). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση. Λοιμώξεις.** Έχουν αναφερθεί σοβαρές και ορισμένες φορές λοιμώξεις με έκβαση θάνατο σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες συμπεριλαμβανόμενου του RoActemra (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Η αγωγή με RoActemra δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με ενεργές λοιμώξεις (βλ. παρ. Αντενδείξεις). Εάν ένας ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη, η αγωγή του RoActemra πρέπει να διακοπεί μέχρι να ελεγχθεί η λοίμωξή του (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Οι επαγγελματίες του τομέα υγειονομικής περίθαλψης πρέπει να εξετάζουν προσεκτικά το ενδεχόμενο χορήγησης του RoActemra σε ασθενείς με ιστορικό λοιμώξεων που υποτροπιάζουν ή χρόνιων λοιμώξεων ή με υποκείμενες νόσους (π.χ. ενκολπωματίδιο, διαβήτης και άλφτση πνευμονενσπάθειας) οι οποίες ενδέχεται να προκαλούν στους ασθενείς προδιάθεση για λοιμώξεις. Συνιστάται η επιφύλαξη για την έγκαιρη διάγνωση σοβαρής λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικούς θεραπευτικούς για μέτρια έως σοβαρή ΡΑ ή συστηματική ΝΙΑ, δεδομένου ότι το σημείο και τα συμπτώματα της οξείας φλεγμονής ενδέχεται να είναι μειωμένα λόγω καταστολής της ανάδρασης αξόνας φάσης. Οι επιδράσεις της tocilizumab στη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), το ανθρακοπόλο και το σημείο και συμπτώματα της λοίμωξης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη όταν εξετάζεται ένας ασθενής για ενδεχόμενη λοίμωξη. Πρέπει να δίνονται οδηγίες στους ασθενείς τους οποίους συμπεριλαμβάνονται οι κάτοχοι ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ που μπορεί να είναι λιγότερο ικανοί να επικοινωνούν τα συμπτώματά τους και στους γενικοπούμενους των ασθενών με συστηματική ΝΙΑ, να απικοινωνήσουν άμεσα με τον επαγγελματία του τομέα υγειονομικής περίθαλψης μόλις εμφανιστούν συμπτώματα που υποδηλώνουν λοίμωξη, προκειμένου να διασφαλιστεί η άμεση αξιολόγηση και η κατάλληλη θεραπεία. **Φυματίωση.** Όπως συνιστάται και για άλλες βιολογικές θεραπείες της ΡΑ και της συστηματικής ΝΙΑ, οι ασθενείς πρέπει να εξετάζονται για λοίμωξη από μυκοβακτηρίδια (ΤΒ) πριν από την έναρξη της αγωγής με RoActemra. Στους ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση (ΤΒ) πρέπει να κορηγείται η κατάλληλη αντιμυκοβακτηριδιακή θεραπεία πριν από την έναρξη της αγωγής με RoActemra. **Επαναενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων.** Η επαναενεργοποίηση ιογενών λοιμώξεων (π.χ. ιός ιπατίτιδας Β) ήταν αναφορές σε βιολογικές θεραπείες για τη ΡΑ. Σε κλινικές μελέτες με tocilizumab, αποκλείστηκαν οι ασθενείς που διαγνώσθηκαν θετικοί στην ιπατίτιδα. **Επιπλοκές της εκκολπωματίδιας.** Περιστατικά διάτρησης εκκολπώματος ως επιπλοκές της εκκολπωματίδιας έχουν αναφερθεί σε σχέση με το RoActemra σε ασθενείς με ΡΑ (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Το RoActemra πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό ενεργού έλκους ή εκκολπωματίδιας. Οι ασθενείς που παρουσιάζουν συμπτώματα που πιθανώς υποδηλώνουν επιπλοκές εκκολπωματίδιας, όπως είναι το κοιλιακό άλγος, η συμπτωματική πύκνα ο ανεξήγητα μεταβολές των συνηθειών του εντέρου σε συνδυασμό με πυρετό πρέπει να αξιολογούνται άμεσα για την έγκαιρη διάγνωση της εκκολπωματίδιας, η οποία ενδέχεται να συνεζήσει με διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα. **Αντιδράσεις υπερευαισθησίας.** Έχουν αναφερθεί σοβαρές ενδέχεσες υπερευαισθησίας συκτιζόμενες με την έγκαιρη του RoActemra (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Τέτοιες αντιδράσεις μπορεί να είναι πιο έντασες και πιθανόν θανατηφόρες σε ασθενείς που έχουν εκδηλώσει ονιδράσεις υπερευαισθησίας κατά τη διάρκεια προηγούμενων εφάρμων ακόμη και σε έναν λίθο προϊόντος με στερεοειδή και ανταπτυκτικά. Πρέπει να είναι διαθέσιμη η κατάλληλη θεραπεία για άμεση χρήση στην περίπτωση αναφυλακτικής ανάδρασης κατά τη θεραπεία με RoActemra. Εάν εκδηλωθεί αναφυλακτική αντίδραση ή άλλη σοβαρή αντίδραση υπερευαισθησίας/ σοβαρή αντίδραση σκετιζόμενη με την έγκαιρη, η κορήγηση του RoActemra θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και το RoActemra να διακοπεί μόνιμα. **Ενεργοί ηπατικοί νόσοι και ηπατική δυσλειτουργία.** Η θεραπεία με RoActemra, ιδιαίτερα όταν χορηγείται ταυτόχρονα με MTX, ενδέχεται να σκετίζεται με αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών επιμένως, η θεραπεία ασθενών με ενεργή ηπατική νόσο ή ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες Ενέργειες). **Αύξηση ηπατικών τρανσαμινασών.** Σε κλινικές δοκιμές, παρατηρήθηκε η δεδομένη αύξηση των ηπατικών τρανσαμινασών αναφέρθηκαν συχνά με αγωγή με RoActemra, κυρίς εξέλιξη σε ηπατική κάκωση (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Παρεμπιπτόντως αυξημένη συγκέντρωση των αυξήσεων αυτών κατά τη κρήση δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων (π.χ. ΜΤΧ) σε συνδυασμό με το RoActemra. Όταν ενδείκνυται κλινικά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλες εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας συμπεριλαμβανόμενης της καλεμβύνης. Η έναρξη της αγωγής με RoActemra σε ασθενείς με αυξημένη συγκέντρωση της αλανίνης (ALT) ή ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) > 1,5x ULN πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά. Σε ασθενείς με αρχική τιμή ALT ή AST > 5x ULN, δε συνιστάται η κορήγηση της αγωγής. Στους ασθενείς με ΡΑ τα επίπεδα των ALT και AST πρέπει να παρακολουθούνται κάθε 4 με 8 εβδομάδες τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας και στη συνέχεια κάθε 12 εβδομάδες. Για συνπτόμενες τρανσαμινάσες βάσης με βάση τις τρανσαμινάσες. Για αυξήσεις της ALT ή της AST > 3 - 5 x ULN που έχουν επιβεβαιωθεί από επανειλημμένους εξετάσεις, η αγωγή με RoActemra πρέπει να διακοπεί. Στους ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ το επίπεδο των ALT και AST πρέπει να παρακολουθούνται στη διάρκεια έγκαιρη και μετέπειτα σύμφωνα με την αρθρίτιδα κλινική πρακτική. **Αιματολογικές διαταραχές.** Έχουν παρατηρηθεί μειώσεις του αριθμού των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων μετά τη κορήγηση 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με ΜΤΧ (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Ιδιαίτερη να κάνεται αιμόγραμμα κατά την έναρξη της θεραπείας με RoActemra, κυρίς εξέλιξη με πτηκική κάκωση (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Παρεμπιπτόντως αυξημένη συκνότητα των αυξήσεων αυτών κατά τη κρήση δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων (π.χ. ΜΤΧ) σε συνδυασμό με το RoActemra. Όταν ενδείκνυται κλινικά, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη και άλλες εξετάσεις της πτηκικής λειτουργίας συμπεριλαμβανόμενης της καλεμβύνης. Η έναρξη της αγωγής με RoActemra σε ασθενείς με ουδετερο φιλία των απολύτων αριθμών ουδετεροφίλων (ANC) κοντέκτερο από 2 x 10^9. Η έναρξη της αγωγής με RoActemra σε ασθενείς με κοντιλά επίπεδα αιμοπεταλίων πρέπει να γίνεται με προσοχή. Δεν συνιστάται η συνεχής θεραπεία σε ασθενείς που εμφανίζουν ANC <0,5 x 10^9/l ή αριθμό αιμοπεταλίων < 50 x 10^9/l. Η έναρξη της αγωγής με RoActemra σε ασθενείς με κοντιλά επίπεδα ουδετεροφίλων και της εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων, σε και δεν υπάρχει ξεκάθαρη συσκέτιση μεταξύ της μείωσης ουδετεροφίλων και της εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων σε κλινικές δοκιμές με το RoActemra μέχρι σήμερα. Στους ασθενείς με ΡΑ τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται 4 με 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σύμφωνα με την καθεμερινή κλινική πρακτική. Για συνπτόμενες τροποποιήσεις βάσης με βάση τον ANC και τον αριθμό αιμοπεταλίων. Στους ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται στη διάρκεια έγκαιρη και μετέπειτα σύμφωνα με την αρθρίτιδα κλινική πρακτική. **Αντιδράσεις παράμετρα.** Αυξήσεις στις λιπιδικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανόμενων της ολικής κολεστερόλης, της καλπάδας ομοιότητας λιποπρωτεϊνών (LDL), της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνης (HDL) και των τριγλυκεριδίων παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με tocilizumab (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Στην ιδιαιτερότητα των ασθενών, δεν ανιχνεύτηκε αύξηση των αθηρωματικών δεικτών και οι αυξήσεις της ολικής κολεστερόλης αναστρεφόταν στη θεραπεία με ανκλιπιδαιμικούς παράγοντες. Στους ασθενείς με ΡΑ και με αυτοφαγική ΝΙΑ η αξιολόγηση των λιπιδικών παραμέτρων πρέπει να πραγματοποιείται 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με RoActemra. Η διαχείριση των ασθενών πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τοπικές κλινικές κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση της υπερλιπιδαιμίας. **Νευρολογικές διαταραχές.** Οι μετρια πρέπει να είναι σε επιφυλακτικοί για ασθενείς που έχουν λίθο προηγούμενη αγωγή με αντιφακτικά του TNF. Σε ασθενείς που δεν έχουν λίθο προηγούμενη θεραπεία με RoActemra, η έναρξη της δεν συνιστάται σε ασθενείς με ανάλυτο αριθμό ουδετεροφίλων (ANC) κοντέκτερο από 2 x 10^9. Η έναρξη της αγωγής με RoActemra σε ασθενείς με κοντιλά επίπεδο αιμοπεταλίων κορτιζόλη από 100 x 10^9/μl πρέπει να γίνεται με προσοχή. Δεν συνιστάται η συνεχής θεραπεία σε ασθενείς που εμφανίζουν ANC <0,5 x 10^9/l ή αριθμό αιμοπεταλίων < 50 x 10^9/l. Η σοβαρή ουδετεροπενία πιθανόν να σκετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, σε και δεν υπάρχει ξεκάθαρη συσκέτιση μεταξύ της μείωσης ουδετεροφίλων και της εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων σε κλινικές δοκιμές με το RoActemra μέχρι σήμερα. Στους ασθενείς με ΡΑ τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται 4 με 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σύμφωνα με την καθεμερινή κλινική πρακτική. **Διπλάσιες παράμετρα.** Αυξήσεις στις κλειδικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανόμενων της ολικής κολεστερόλης, της καλπάδας ομοιότητας λιποπρωτεϊνών (LDL), της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνης (HDL) και των τριγλυκεριδίων παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με tocilizumab (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Στην ιδιαιτερότητα των ασθενών, δεν ανιχνεύτηκε αύξηση των αθηρωματικών δεικτών και οι αυξήσεις της ολικής κολεστερόλης αναστρεφόταν στη θεραπεία με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες. Στους ασθενείς με ΡΑ και με αυτοφαγική ΝΙΑ η αξιολόγηση των λιπιδικών παραμέτρων πρέπει να πραγματοποιείται 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με RoActemra. Η διαχείριση των ασθενών πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τοπικές κλινικές κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση της υπερλιπιδαιμίας. **Νευρολογικές διαταραχές.** Οι μετρια πρέπει να είναι σε επιφυλακτικοί για ασθενείς που έχουν λίθο προηγούμενη αγωγή με αντιφακτικά του TNF. Σε ασθενείς που δεν έχουν λίθο προηγούμενη θεραπεία με RoActemra, η έναρξη της δεν συνιστάται σε ασθενείς με ανάλυτο αριθμό ουδετεροφίλων (ANC) κοντέκτερο από 2 x 10^9. Η έναρξη της αγωγής με RoActemra σε ασθενείς με κοντιλά επίπεδο αιμοπεταλίων κορτιζόλη από 100 x 10^9/μl πρέπει να γίνεται με προσοχή. Δεν συνιστάται η συνεχής θεραπεία σε ασθενείς που εμφανίζουν ANC <0,5 x 10^9/l ή αριθμό αιμοπεταλίων < 50 x 10^9/l. Η σοβαρή ουδετεροπενία πιθανόν να σκετίζεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, σε και δεν υπάρχει ξεκάθαρη συσκέτιση μεταξύ της μείωσης ουδετεροφίλων και της εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων σε κλινικές δοκιμές με το RoActemra μέχρι σήμερα. Στους ασθενείς με ΡΑ τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια θα πρέπει να παρακολουθούνται 4 με 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας και στη συνέχεια σύμφωνα με την καθεμερινή κλινική πρακτική. **Αντιδράσεις παράμετρα.** Αυξήσεις στις κλειδικές παραμέτρους, συμπεριλαμβανόμενων της ολικής κολεστερόλης, της καλπάδας ομοιότητας λιποπρωτεϊνών (LDL), της υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνης (HDL) και των τριγλυκεριδίων παρατηρήθηκαν σε ασθενείς που έλαβαν αγωγή με tocilizumab (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες Ενέργειες). Στην ιδιαιτερότητα των ασθενών, δεν ανιχνεύτηκε αύξηση των αθηρωματικών δεικτών και οι αυξήσεις της ολικής κολεστερόλης αναστρεφόταν στη θεραπεία με αντιλιπιδαιμικούς παράγοντες. Στους ασθενείς με ΡΑ και με αυτοφαγική ΝΙΑ η αξιολόγηση των λιπιδικών παραμέτρων πρέπει να πραγματοποιείται 4 έως 8 εβδομάδες μετά την έναρξη της θεραπείας με RoActemra. Η διαχείριση των ασθενών πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τις τοπικές κλινικές κατευθυντήριες γραμμές για τη διαχείριση της υπερλιπιδαιμίας. **Συνδυασμός με ανταγωνιστές TNF.** Δεν υπάρχει τρεχούμενη από τη κρήση του RoActemra σε συνδυασμό με ανταγωνιστές TNF ή άλλες βιολογικές θεραπείες σε ασθενείς με ΡΑ ή συστηματική ΝΙΑ. Δε συνιστάται η κρήση του RoActemra σε συνδυασμό με άλλους βιολογικούς παράγοντες. Λίγοτο το παρόν φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1,17 mmol (ή 26,55 mg) νατρίου ανά μέγιστη δόση 1200 mg. Να λαμβάνεται υπόψη από ασθενείς που ακολουθούν δίαιτα με ελεγχόμενη ποσότητα νατρίου. Οι δόσεις μικρότερες από 100% της αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος περιέχουν λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg), δηλ. είναι ουσιαστικά "ελεύθερο νατρίου". **Ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ.** Το συνδρομο ενεργοποίησης των μακροφάγων (MAS) είναι μια σοβαρή ανειδικά για τη ζωή διαταραχή που μπορεί να αφατνεθεί σε ασθενείς με συστηματική ΝΙΑ. Σε κλινικές δοκιμές, η tocilizumab δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς κατά τη διάρκεια ενεργού συνδρόμου ενεργοποίησης των μακροφάγων. **Ανεπιθύμητες ενέργειες. Ασθενείς με ΡΑ.** Η ασφάλεια της tocilizumab έχει διερευνηθεί μέσω 4 μελετών ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο (μελέτες II, III, IV και V), 1 μελέτης ελεγχόμενης με MTX (μελέτη I) και της περαίωσης παράτασής τους. Η διπλή τυφλή ελεγχόμενη περίοδος ήταν 6 μήνες σε τέσσερις μελέτες (μελέτες I, III, IV και V) και μέχρι 2 χρόνια σε μια μελέτη (μελέτη II). Στις διπλά τυφλές ελεγχόμενες μελέτες, 774 ασθενείς λάμβαναν 4 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με MTX, 1070 ασθενείς λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με MTX ή άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs) και 288 ασθενείς λάμβαναν μονοθεραπεία με 8 mg/kg tocilizumab. Στην πλειοψηφία μακροχρόνιας έκθεσης ασθενών με ΡΑ, 1870 ασθενείς λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με MTX ή άλλα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (DMARDs) και 288 ασθενείς λάμβαναν μονοθεραπεία με 8 mg/kg tocilizumab. Στην πλειοψηφία μακροχρόνιας έκθεσης συμπεριλαμβάνονται όλα οι ασθενείς, οι οποίοι έλαβαν τουλάχιστον μια δόση tocilizumab, είτε στην διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδο ή στην ανοικτής επισήμανσης φάση παράτασης των μελετών. Από τους 4009 ασθενείς σε αυτό τον πληθυσμό, 3577 έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 6 μήνες, 3296 για τουλάχιστον 1 χρόνο, 2608 έλαβαν θεραπεία για τουλάχιστον 2 χρόνια και 1222 για 3 χρόνια. Οι πιο συνιά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (ADRs) εμφάνιση σε ασθενείς > 5 % των ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε tocilizumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με DMARDs ήταν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος, φαρυγγολαρυγγίτιδα, καρδιοκαλία, υπέρταση και αυξημένη ALT. Οι ADRs που παρατίθενται περιγράφεται κατά κατηγορίες οργάνου συστήματος και συνιότητας, που ορίζονται χρησιμοποιώντας τις ακόλουθες κριτήρια: πολύ συνιές (≥1/10), συνιές (≥1/100 έως <1/10), ή άτι συνιές (≥1/1.000 έως <1/100). Ενιές κάθε κατηγορίας συνιότητας εμφάνισε, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά αθίνουσα σειρά σοβαρότητας. **Σύνοψη των ADRs που παρουσιάστηκαν σε ασθενείς με ΡΑ που λάμβαναν tocilizumab ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με MTX ή άλλα DMARDs στη διπλά τυφλή ελεγχόμενη περίοδο λοιμώξεις και παρασιτώσεις. Πολύ συνιές.** Λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. **Συνιές.** Κυτταρίτιδα, δυσεντερία, Απλές σταφυλικές εξάνθεμα, Έρπητας ζωστήρας. **Όχι συνιές.** Εκκολπωματίδιο. **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος.** Συνιές. Καλλικά άλγος, Εξέλκωση του στόματος, Γαστρίτιδα. **Όχι συνιές.** Στοματίτιδα, Γαστρικό έλκος. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού.** Συνιές. Εξάνθημα, Κνησμός, Κνίδωση. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος.** Συνιές. Κεφαλαλγία, Ζάλη. **Παρακλινικές Εξετάσεις.** Συνιές. Αυξημένος ηπατικός φωσφορικός, Αυξημένα βάρος, Αυξημένη αλκαλική κολεστερόλη*. **Όχι συνιές.** Αυξημένη αλκαλική κολεστερόλη. **Αγγειακές διαταραχές.** Συνιές. Υπέρταση. **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος.** Συνιές. Λευκοπενία, Ουδετεροπενία. **Διαταραχές του μεταβολισμού και της βρώσης.** Πολύ συνιές. Υπερλιπιδαιμία-λαιμία*. **Όχι συνιές.** Υπεργλυκαιμία-διαβήτη. **Γενικές διαταραχές και καταστάσεις στη οδού κορήγησης.** Συνιές. Περιφερικό οίδημα. Ανταβάσεις. Υπερευαισθησίες. **Ορθοπαιδικές διαταραχές.** Συνιές. Επιπροσθιλίδα. **Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου.** Συνιές. Βήχας, Δύσπνοια. **Διαταραχές των νεφρών.** Όχι συνιές. Νεφρική βλάβη. **Διαταραχές του ενδοκρινικού συστήματος.** Όχι συνιές. Υποθυρεοειδισμός. Συμπεριλαμβάνει αυξήσεις που συλλέγονται ως μέρος της συνήθους εργαστηριακής παρακολούθησης (βλέπε τα παρακάτω κείμενα). **Λοιμώξεις.** Στις δμπλές ελεγχόμενες μελέτες τα ποσοστά όλων των λοιμώξεων που αναφέρθηκαν με αγωγή με tocilizumab στα DMARD ήταν 127 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη σε σύγκριση με 112 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη κατά αμάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο μαζί με DMARD. Στην μακροχρόνια πλειθυσμό έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των λοιμώξεων με RoActemra ήταν 108 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη σε έκθεση. Στις δμπλές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων με 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με DMARD ήταν 5,3 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης σε σύγκριση με 2,9 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης στην αμάδα που έλαβε εικονικό φάρμακο μαζί με DMARD. Στη μονοθεραπεία το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων με RoActemra ήταν 2,6 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης στην αμάδα tocilizumab σε σύγκριση με 1,5 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη έκθεσης στην αμάδα που έλαβε MTX. Στον πλειθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης, το συνολικό ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων βακτηριακών κορυφών και μικροοργανισμών ήταν 4,7 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη. Στις σοβαρές λοιμώξεις που εκφράθηκαν αρνήσεις με απειτέλεσμα θάνατο, συμπεριλαμβάνονται ενεργής φυματίωση, η οποία μπορεί να εμφανιστεί με ενδοπεριτοναϊκή ή εξαπνευμονική νόσο, σηψαιμίας πνευμονικές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανόμενης της κανντίασης, ασπεργίλλωσης, κρυπτοσπορίδιωσης και πνευμονίας γρυπνία, πνευμονία, κυτταρίτιδα, έρπης ζωστήρας, γαστρεντερίτιδα, εκκολπωματίδιο, ψηφιδα και βακτηριακή αρθρίτιδα. Αναφέρθηκαν περιπτώσεις ανακρανών λοιμώξεων. **Διάφορα ανεπιυνοπτέδεια.** Η επηρεασμένη πνευμονική λειτουργία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο ανάπτυξης λοιμώξεων. Υπήρξαν αναφορές μετά την κυκλοφορία διάφανης πνευμονοπάθειας (συμπεριλαμβανόμενης της πνευμονικής ίνωσης), μερικές σε των οποίων είχαν θανατηφόρες εκβάσεις. **Γαστρεντερικό διάτρηση.** Κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων εξωτερικών κλινικών δοκιμών, το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,26 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη στα θεραπεία με tocilizumab. Στον πλειθυσμό μακροχρόνιας έκθεσης το συνολικό ποσοστό γαστρεντερικής διάτρησης ήταν 0,28 συμβάντα ανά 100 ασθενείς-έτη. Αναφορές για γαστρεντερική διάτρηση με tocilizumab αναφέρθηκαν κυρίως ως επιπλοκές εκκολπωματίδιας, στις οποίες συχνά σχετίζονται η γενικευμένη πυώδης περιτονίτιδα, η διάτρηση του κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος, σχηγγώ και απόστημα. **Αντιδράσεις σκετιζόμενες με την έγκαιρη.** Στις δμπλές ελεγχόμενες κλινικές μελέτες, σε ανεπιθύμητες ενέργειες που σκετίζονται με την έγκαιρη (επιλέχθηκε αναζήτηση που εφαρμόστηκαν κατά τη διάρκεια της έγκαιρης ή εντός 24 ωρών από την έγκαιρή αναφέρθηκαν σε ποσοστά 6,9 % των ασθενών της αμάδας που λάμβανε 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με DMARD και σε ποσοστά 5,1 % των ασθενών της αμάδας που λάμβανε εικονικό φάρμακο μαζί με DMARD. Τα συμβάντα που αναφέρθηκαν κατά τη διάρκεια της έγκαιρης σχετίζονται κυρίως με τη δερματικές αντιδράσεις (εξάνθημα, κνίδωση). Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες δεν ήταν περιφερειακές για τη θεραπεία. Το ποσοστό των αναφυλακτικών αντιδράσεων και απειλές εμφανίσεων συνολικά σε 8 από τους 3.778 ασθενείς, ποσοστό 0,2 %) ήταν αρκετές φορές υψηλότερο με τη δόση των 4 mg/kg σε σύγκριση με τη δόση των 8 mg/kg. Κλινικά σημαντικές αντιδράσεις υπερευαισθησίας σκετιζόμενες με tocilizumab, λόγω των οποίων αρνούσανε να διακοπεί η αγωγή, αναφέρθηκαν συνολικά σε 13 από τους 3.778 ασθενείς (0,3 %) στους οποίους χορηγήθηκε tocilizumab κατά τη διάρκεια των ελεγχόμενων και των ανοικτών κλινικών μελετών. Αυτές οι αντιδράσεις παρατηρήθηκαν σε γενικές χαμηλά μετρήσεις της δεύτερης και της πέμπτης έγκαιρης tocilizumab (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις). Αναφυλαξία με απειλείται θάνατο αναφέρθηκε μετά την άδεια κυκλοφορίας του φαρμάκου κατά τη διάρκεια της θεραπείας με tocilizumab (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις). **Ανοσογονικότητα.** Στις δμπλές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές αξιολόγηση συνολικά 2.876 ασθενείς για ανοσόμενα κατά της tocilizumab. Από τους 40 ασθενείς (1,6 %) που ανάπτυξαν ανοσόμενα κατά της tocilizumab, οι 8 παρουσίασαν μια σκετιζόμενη ισχυρά ανμονική αντίδραση υπερευαισθησίας, η οποία οδήγησε 5 σε' αυτούς σε μόνιμη διακοπή της θεραπείας. Ίμοια ασθενείς (1,1 %) ανέπτυξαν εξουδετερωτικά ανοσόμενα. **Αμυαλογικές διαταραχές. Ουδετεροφίλια.** Στις δμπλές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές εμφανίστηκε μείωση του αριθμού ουδετεροφίλων κάτω από 1 x 10^9 / l σε ποσοστά 3,4 % των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με DMARDs, έναντι ποσοστού <0,1 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο μαζί με DMARDs. Οι μειώσεις αυτές δεν συνοδεύτηκαν από μείωση ενιές 8 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας. Μειώσεις κάτω από 0,5 x 10^ / l αναφέρθηκαν σε 0,3 % των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab με DMARDs. Έναν αναφερθεί λοιμώξεις με αιθεστερούνα. Κατά τη διάρκεια της δπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων στον αριθμό ουδετεροφίλων παρέμειναν σωμάτες με ότι παρατηρήθηκε στις δμπλές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. **Αιμοπετάλια.** Στις δμπλές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκε μείωση του αριθμού αιμοπεταλίων κάτω του 100 x 10^ / μl σε ποσοστά 1,7 % των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab σε συνδυασμό με DMARDs, έναντι ποσοστού <1 % των ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο με DMARDs. Αυτές οι μειώσεις δε συνοδεύτηκαν από αιμορραγικά συμβάματα. Κατά τη διάρκεια της δπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου και κατά την μακροχρόνια έκθεση, η γενική εικόνα και η επίπτωση των μειώσεων του αριθμού αιμοπεταλίων παρέμειναν συμβατές με ότι παρατηρήθηκε στις δμπλές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές. Έναν εκδηλωθεί πολύ σπάνια αναφορές πανκυτταροπενίας μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. **Αυξήσεις ηπατικών τρανσαμινασών.** Στις δμπλές ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές παρατηρήθηκαν παρόδιες αυξήσεις της ALT / AST >3 x ULN σε ποσοστά 2,1 % των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab, έναντι ποσοστού 4,9 % των ασθενών που λάμβαναν MTX και σε ποσοστά 0,5 % των ασθενών που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab μαζί με DMARDs έναντι 1,5 % ασθενών που λάμβαναν εικονικό φάρμακο σε συνδυασμό με DMARDs. Η προσθήκη δυνητικά ηπατοτοξικών φαρμάκων (π.χ. ΜΤΧ) στη μονοθεραπεία με tocilizumab είχε ως αποτέλεσμα να γίνουν συνιάζουν αυτές οι αυξήσεις. Οι αυξήσεις της ALT / AST >5 x ULN παρατηρήθηκαν σε ποσοστά 0,7 % των ασθενών σε μονοθεραπεία με tocilizumab και σε 1,4 % των ασθενών σε αγωγή με tocilizumab και DMARD, η πλειονότερα των οποίων δέκαξαν μόνιμα την αγωγή με tocilizumab. Αυτές οι αυξήσεις δε συσκετίστηκαν με κλινικά σημεία σοβαρή ηπατική κάκωση. Κατά τη διάρκεια της δπλά τυφλής ελεγχόμενης περιόδου, η επίπτωση της αύξησης της έμμεσης χολερυθρίνης μεγαλύτερης από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια, η οποία συλλογικώς ως συνήθης αργοστερικά παράμετρος, είναι 0,2 % σε ασθενείς που λάμβαναν 8 mg/kg tocilizumab και DMARD. Τα 5,8% του συνόλου των ασθενών εμφάνισε αύξηση της έμμεσης χολερυθρίνης > 1 έως 2 x ULN και το 0,4% είχε αύξηση > 2 x

Roche

ΟΡΟΘΕΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Με 2 κύκλους το χρόνο[1]

MabRA 7-2012

www.mabthera-ra.com

MABTHERA®
RITUXIMAB

B CELL THERAPY. SEROPOSITIVE RESULTS.

1. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, ανατρέξτε στις σελίδες 66 και 67.

CIMZIA (certolizumab pegol): Θεραπευτικές ενδείξεις: Το certolizumab pegol, δραστική ουσία του Cimzia, είναι ένα ανασυνδυασμένο, εξανθρωπισμένο κλάσμα ανοσιμίσους Fab έναντι του παράγοντα νέκρωσης του όγκου α (TNFα), ο οποίος εκφράζεται σε *Escherichia coli* και συζεύγνυται με το πολυαιθυλένιο γλυκόλη (PEG). Το Cimzia σε συνδυασμό με τη μεθοτρεξάτη (ΜΤΧ), ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής, ενεργής ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ) σε ενήλικες ασθενείς, στους οποίους η αντιπόκριση σε τροποποιητικό της νόσου αντιρευματικό φάρμακο (DMARDs) συμπεριλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης, αποδείχθηκε ανεπαρκής. Το Cimzia μπορεί να χορηγηθεί σαν μονοθεραπεία σε περιπτώσεις δυσανεξίας σε μεθοτρεξάτη ή όταν η συνεχιζόμενη θεραπεία με μεθοτρεξάτη είναι ακατάλληλη. Το Cimzia σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, έχει παρατηρηθεί ότι μειώνει την εξέλιξη της βλάβης των αρθρώσεων όπως μετρήθηκε ακτινολογικά και βελτιώνει την φυσική λειτουργία. **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:** Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά και να υπάρχει επιστασία από ειδικευμένους ιατρούς με εμπειρία στη διάγνωση και θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας. Στους ασθενείς πρέπει να δοθεί η ειδική κάρτα προειδοποίησης για τον ασθενή. Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση έναρξης του Cimzia για ενήλικες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα είναι 400mg (ως 2 ενέσεις των 200 mg η κάθε μία που χορηγούνται σε διαδοχικές ημέρες) τις εβδομάδες 0, 2 και 4 και στη συνέχεια συνιστάται η δόση συντήρησης 200mg κάθε 2 εβδομάδες. Η χορήγηση ΜΤΧ πρέπει να συνεχίζεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Cimzia, όπου αρμόζει. Σύμφωνα με τα διαθέσιμα δεδομένα, η κλινική ανταπόκριση επιτυγχάνεται συνήθως εντός 12 εβδομάδων θεραπείας. Η συνέχιση της θεραπείας πρέπει να επανεξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν ένδειξη θεραπευτικής ωφέλειας εντός των πρώτων 12 εβδομάδων της θεραπείας. Παράλειψη δόσης: Σε όσους ασθενείς παραλείπουν μια δόση πρέπει να συσταθεί να χορηγήσουν την επόμενη έγκαιρα του Cimzia μόλις το θυμηθούν και να συνεχίσουν τις επόμενες δόσεις κάθε 2 εβδομάδες σύμφωνα με τις αρχικές οδηγίες. Πληθυσμοί ειδικού κινδύνου (<18 ετών): Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του Cimzia δεν έχουν τεκμηριωθεί σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα. Ηλικιωμένοι (≥ 65 ετών): Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της ηλικίας σε πληθυσμιακή φαρμακοκινητική στα συνολο των ασθενών. Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία: Το Cimzia δεν έχει μελετηθεί σε αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν συστάσεις για τη δοσολογία. Τρόπος χορήγησης: Το συνολικό περιεχόμενο (1 ml) της προγεμισμένης σύριγγας πρέπει να χορηγείται ως υποδόρια έγχυση μόνο. Χτυπήματα σημεία για τη χορήγηση της έγχυσης περιλαμβάνουν το μηρό ή την κοιλιακή χώρα. Μετά την κατάλληλη εκπαίδευση στην τεχνική χορήγησης της έγχυσης, οι ασθενείς μπορούν να χορηγήσουν οι ίδιοι την έγχυση στον εαυτό τους αν ο θεράπων ιατρός τους κρίνει ότι είναι κατάλληλο και με ιατρική παρακολούθηση, όπως απαιτείται. **Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα. Ενεργός φυματίωση ή άλλες σοβαρές λοιμώξεις, όπως σηψαιμία ή ευκαιριακές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**). Μέτριας έως σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας ΝΥΗΑ III/IV) (βλέπε παράγραφο **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**). Λοιμώξεις: Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης, πριν κατά τη διάρκεια και μετά από τη θεραπεία με Cimzia. Επειδή για την απομάκρυνση του Cimzia από τον οργανισμό μπορεί να απαιτηθούν μέχρι 5 μήνες, η παρακολούθηση πρέπει να συνεχισθεί καθ' όλο το χρονικό αυτό διάστημα (βλέπε παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). Η θεραπεία με το Cimzia δεν πρέπει να ξεκινά σε ασθενείς με κλινικά σημαντική ενεργό λοίμωξη, συμπεριλαμβανομένων χρόνιων ή τοπικών λοιμώξεων μέχρις ότου η λοίμωξη τεθεί υπό έλεγχο (βλέπε παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). Ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν νέα λοίμωξη, ενώ υποβάλλονται σε θεραπεία με το Cimzia, πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η χορήγηση του Cimzia πρέπει να διακόπτεται αν ο ασθενής αναπτύξει νέα σοβαρή λοίμωξη, μέχρι να τεθεί υπό έλεγχο η λοίμωξη. Οι ιατροί πρέπει να είναι προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χορήγηση του Cimzia σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιάζουσας λοίμωξης ή με υποκείμενες καταστάσεις, οι οποίες μπορεί να προδιαθέτουν τους ασθενείς σε λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της ταυτόχρονης χρήσης ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα μπορεί να μην εκδηλώσουν τα χαρακτηριστικά συμπτώματα της λοίμωξης, όπως είναι ο πυρετός, εξαίτιας της νόσου τους και των συνηγορούντων φαρμακευτικών προϊόντων. Επομένως, ο έγκαιρος εντοπισμός οποιασδήποτε λοίμωξης, ιδιαίτερα των άτυπων κλινικών εκδηλώσεων σοβαρής λοίμωξης, είναι ύψιστης σημασίας για να ελαχιστοποιηθούν οι καθυστερήσεις στη διάγνωση και την έναρξη θεραπείας. Σε ασθενείς που λαμβάνουν Cimzia, έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης (συμπεριλαμβανομένης της κεχροειδούς της γενικευμένης και της εξωπνευμονικής νόσου) και άλλων ευκαιριακών λοιμώξεων (π.χ. κρυπτόκοκκων, λοίμωξη από nocardia, λοίμωξη από candida). Όμοιρνα από τα συμβάντα αυτά ήταν θανατηφόρα. Φυματίωση: Πριν την έναρξη της θεραπείας με Cimzia, όλοι οι ασθενείς πρέπει να αξιολογηθούν για την υπαρξη τόσο ενεργής όσο και ανενεργής (λανθάνουσας) φυματίωσης. Η αξιολόγηση αυτή πρέπει να περιλαμβάνει λεπτομερές ατομικό ιστορικό του ασθενούς με ατομικό ιστορικό φυματίωσης ή πιθανή προηγούμενη έκθεση σε ασθενείς με ενεργή φυματίωση και/ή ανεπάρκεια θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες. Σε όλους τους ασθενείς πρέπει να διεξάγονται κατάλληλοι προκαταρκτικοί έλεγχοι, π.χ. δερματική δοκιμασία φυματίνης και ακτινογραφία θώρακος (μπορεί να υπάρχουν κατά τάσεις ανοσίασεις). Συνιστάται η διεξαγωγή αυτών των εξετάσεων να καταγράφεται στην ειδική κάρτα προειδοποίησης του ασθενούς. Υπενθυμίζεται στους υπεύθυνους συνταγογράφησης ο κίνδυνος ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων στη δερματική δοκιμασία φυματίνης, ιδιαίτερα σε ασθενείς με σοβαρή νόσο ή σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Αν δυνατόν, οι ασθενείς ενεργής φυματίωση πριν τη θεραπεία ή κατά τη διάρκεια της, δεν πρέπει να ξεκινούν θεραπεία με Cimzia και πρέπει να διακόπτεται (βλέπε παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). Αν υπάρχει υποψία ανενεργής (λανθάνουσας) φυματίωσης, ο ασθενής πρέπει να απευθύνεται σε ιατρό με ειδίκευση στη θεραπεία της φυματίωσης. Σε οποιαδήποτε από τις παρακάτω περιπτώσεις, πρέπει να εξετασθεί προσεκτικά το ισοζύγιο ωφέλειας / κινδύνου της θεραπείας με Cimzia. Αν διαγνωσθεί λανθάνουσα φυματίωση, πρέπει να ξεκινήσει κατάλληλη αντιφυματική θεραπεία, πριν την έναρξη της θεραπείας με το Cimzia και σύμφωνα με τις τοπικές συστάσεις. Σε ασθενείς με προηγούμενο ιστορικό λανθάνουσας ή ενεργής φυματίωσης, στους οποίους δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί ο κατάλληλος κύκλος θεραπείας, και σε ασθενείς με σημαντικούς παράγοντες κινδύνου για φυματίωση, παρά το αρνητικό τεστ για λανθάνουσα φυματίωση, πρέπει επίσης να εξετάζεται το ενδεχόμενο κορήγησης αντιφυματικής θεραπείας πριν την έναρξη της θεραπείας με Cimzia. Πριν την έναρξη θεραπείας με Cimzia, συνιστάται πιθανότητα για λανθάνουσα λοίμωξη φυματίωσης πρέπει να εξετασθεί το ενδεχόμενο διεξαγωγής βιολογικών ελέγχων αξιολόγησης της ύπαρξης φυματίωσης, ανεξάρτητα από προηγούμενο εμβολιασμό με BCG. Οι ασθενείς θα πρέπει να γνωρίζουν ότι σε περίπτωση εμφάνισης ενδείξεων/συμπτωμάτων που υποδηλώνουν φυματίωση (δηλ. επίμονος βήχας, φυσική εξάντληση/απώλεια βάρους, χαμηλός πυρετός, νωθρότητα) κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με Cimzia πρέπει να ζητάνε τη συμβουλή ιατρού. Επανενεργοποίηση του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV): Έχει εμφανιστεί επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς που λαμβάνουν έναν TNF-ανταγωνιστή συμπεριλαμβανομένου του Cimzia, οι οποίοι είναι φορείς αυτού του ιού (δηλ., ανιγόνο επιφανείας θετικό). Ορισμένα περιστατικά είχαν θανατηφόρα κατάληξη. Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για λοίμωξη με HBV πριν την έναρξη της θεραπείας με Cimzia. Στους ασθενείς που είναι θετικοί για λοίμωξη με HBV, συνιστάται να συμβουλεύτε ενός γιατρού με εμπειρία στη διαχείριση της ηπατίτιδας Β. Οι φορείς του HBV που έχουν ανάγκη θεραπείας με Cimzia πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα ενεργής λοίμωξης με HBV κατ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας και για αρκετούς μήνες μετά τον τερματισμό της θεραπείας. Δεν είναι διαθέσιμα επαρκή δεδομένα για τη θεραπεία των ασθενών που είναι φορείς του HBV με αντι-ιική θεραπεία σε συνδυασμό με θεραπεία TNF-αναστολέων για την πρόληψη επανενεργοποίησης του HBV. Σε ασθενείς που αναπτύσσουν επανενεργοποίηση του HBV, το Cimzia θα πρέπει να διακόπτεται και να αρχίζει αποτελεσματική αντι-ιική θεραπεία με κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή. Κακοήθειες και λεμφοϋπερπλαστικές διαταραχές: Ο πιθανός ρόλος της θεραπείας με αναστολείς του TNF στην ανάπτυξη κακοήθειών δεν είναι γνωστός. Απαιτείται προσοχή όταν εξετάζεται η χρήση της anti-TNF θεραπείας σε ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή όταν εξετάζεται η συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς που αναπτύσσουν κακοήθεια. Σύμφωνα με τα τωρινά δεδομένα, δεν μπορεί να αποκλεισθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης λεμφωμάτων, λευχαιμίας ή άλλων κακοήθειών σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με αναστολείς του TNF. Σε κλινικές δοκιμές με το Cimzia και άλλους ανταγωνιστές του TNF, στους ασθενείς που λαμβάνουν ανταγωνιστές του TNF έχουν αναφερθεί περισσότερα περιστατικά λεμφώματος και άλλων κακοήθειών απ' ότι στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου, οι οποίοι έλαβαν εικονικό φάρμακο (βλέπε παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). Στη μετεγκριτική περίοδο, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις λευχαιμίας σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με ανταγωνιστές του TNF. Υπάρχει αυξημένος υποκείμενος κίνδυνος λεμφώματος και λευχαιμίας σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα με μακροχρόνια, ιδιαίτερα ενεργή φλεγμονώδη νόσο, που επιπλέον την ανοσία του κινδύνου. Δεν έχουν διεξαχθεί δοκιμές, στις οποίες να περιλαμβάνονται ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας ή μελέτες όπου γίνεται συνέχιση της θεραπείας σε ασθενείς οι οποίοι αναπτύσσουν κακοήθεια, ενώ λαμβάνουν το Cimzia. Παιδιατρικός κακοήθειες: Στη μετεγκριτική περίοδο έχουν αναφερθεί κακοήθειες, κάποιες από τις οποίες θανατηφόρες, σε παιδιά, εφήβους και νέους ενήλικες (ηλικίας μέχρι 22 ετών) που έλαβαν ανταγωνιστές του TNF (έναρξη θεραπείας ≤ 18 ετών). Οι μισές κατά προσέγγιση περιπτώσεις ήταν λεμφώματα. Οι υπόλοιπες περιπτώσεις αντιπροσωπεύουν μια ετερογενή διαφορετικών νεοπλασιών και συμπεριλαμβάνουν σπάνιες νεοπλασίες συνήθως συσχετιζόμενες με ανοσοκαταστολή. Ο κίνδυνος εμφάνισης κακοήθειας σε παιδιά και εφήβους που λαμβάνουν ανταγωνιστές του TNF δεν μπορεί να αποκλειστεί. Χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ): Σε διερευνητική κλινική δοκιμή, όπου αξιολογήθηκε η χρήση ενός άλλου ανταγωνιστή του TNF, του infliximab, σε ασθενείς με μέτρια έως σοβαρή χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), στους ασθενείς που έλαβαν infliximab παρατηρήθηκαν περισσότερες κακοήθειες, κυρίως στους πνεύμονες ή την κεφαλή και τον τράχηλο, απ' ότι στους ασθενείς της ομάδας ελέγχου. Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστορικό έντονου καπνίσματος. Επομένως, απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται ένας ανταγωνιστής του TNF σε ασθενείς με ΧΑΠ, καθώς και οι ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας εξαιτίας του έντονου καπνίσματος. Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια: Το Cimzia αντενδείκνυται σε μέτρια ή σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο **Αντενδείξεις**). Σε μία κλινική δοκιμή με άλλον ανταγωνιστή του TNF, παρατηρήθηκε επιδείνωση της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας και αύξηση της θνησιμότητας εξαιτίας της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ελάμβαναν το Cimzia αναφέρθηκαν επίσης περιπτώσεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Το Cimzia πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας ΝΥΗΑ I/II). Η θεραπεία με το Cimzia πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν νέα συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Το Cimzia πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ήπια καρδιακή ανεπάρκεια (κατηγορίας ΝΥΗΑ I/II). Η θεραπεία με το Cimzia πρέπει να διακόπτεται σε ασθενείς που παρουσιάζουν νέα συμπτώματα συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Αυτοάνοσες διαταραχές: Μετά τη χορήγηση του Cimzia σε ασθενείς σε δοκιμές έχουν αναφερθεί σπάνια σοβαρές ανιδρώσες υπερευαισθησίες με έναν άλλο ανταγωνιστή του TNF. Σε αυτούς τους ασθενείς απαιτείται προσοχή. Αυτοαντισώματα: Δεδομένου ότι ο παράγοντας νέκρωσης του όγκου (TNF) μεσολαβεί στη φλεγμονή και ρυθμίζει την κυτταρική ανοσοανάπτυση, υπάρχει η πιθανότητα οι ανταγωνιστές του TNF, συμπεριλαμβανομένου του Cimzia, να προκαλέσουν ανοσοκαταστολή. Ανοσογονικότητα: Η θεραπεία με το Cimzia μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό αντισωμάτων ανοσιμάτων (ΑΝΑ) και, σε σπανιά στην ανάπτυξη συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο (βλέπε παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). Η επίπτωση της μακροχρόνιας θεραπείας με Cimzia στην ανάπτυξη των αυτοάνοσων νοσημάτων δεν είναι γνωστή. Αν ένας ασθενής αναπτύξει συμπτώματα που αποτελούν ένδειξη συνδρόμου προσομοιάζοντος με λύκο μετά τη θεραπεία με Cimzia, η θεραπεία πρέπει να διακοπεί. Η κορήγηση του Cimzia δεν έχει μελετηθεί ειδικά σε ηλικιωμένα άτομα. Ιδιαίτερα προσοχή πρέπει να δίνεται στην παρακολούθηση των ασθενών με ηλικία ≥ 65 ετών. Ανεπιθύμητες ενέργειες: Ευβολιασμοί: Δεν υπάρχουν διαθέσιμα οικεία με την αναπόκριση σε εμβολιασμούς ή σε μεταδοση της λοίμωξης από εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς σε ασθενείς που λαμβάνουν Cimzia. Τα εμβόλια με ζώντες μικροοργανισμούς ή απενεργοποιημένα εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται ταυτόχρονα με το Cimzia. Συγχορήγηση με άλλη βιολογικούς παράγοντες: Σε κλινικές δοκιμές με ταυτόχρονη χρήση ανακίνρα (ενός ανταγωνιστή της ιντερλευκίνης-1) ή abatacept (ενός CD28 ρυθμιστή) και ενός άλλου ανταγωνιστή του TNF, του etanercept, παρατηρήθηκαν σοβαρές λοιμώξεις και ουδετεροπενία, χωρίς επιπλέον οφέλεια, σε σύγκριση με τη μονοθεραπεία με τον ανταγωνιστή του TNF. Λόγω της φύσης των ανεπιθύμητων ενεργειών που παρατηρούνται σε συνδυασμό με τη θεραπεία με άλλον ανταγωνιστή του TNF και είτε το abatacept είτε το anakinra, παρόμοιες τοξικότητες μπορεί επίσης να προκύψουν από το συνδυασμό του anakinra ή του abatacept και άλλων TNF-ανταγωνιστών. Επομένως, η χρήση του Cimzia σε συνδυασμό με το anakinra ή το abatacept δεν συνιστάται (βλέπε παράγραφο **Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**). Χειρουργική επέμβαση: Υπάρχει περιορισμένη εμπειρία για την ασφάλεια με τις χειρουργικές επεμβάσεις σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το Cimzia. Ο χρόνος ημίσειας ζωής του certolizumab pegol, που είναι 14 ημέρες, πρέπει να ληφθεί υπόψη αν προγραμματίζεται να διεξαχθεί κειρουργική επέμβαση. Αν σε έναν ασθενή απαιτηθεί κειρουργική επέμβαση ενώ λαμβάνει θεραπεία με Cimzia, πρέπει να υπάρχει προσεκτική παρακολούθηση για ενδείκνυση λοιμώξεων και να ληφθούν τα κατάλληλα μέτρα. Προσδιορισμός κρύου ενηγονοποιητικής μητρικής δρωμβοπλαστίνης (μPTT): Σε ασθενείς που αναπτύλλονται σε θεραπεία με το Cimzia, έχει παρατηρηθεί σχεδόν σε πλήθους ασθενών με ερυθηματώδη λύκο (βλέπε παράγραφο **Ανεπιθύμητες ενέργειες**). Ευβολιασμοί: Δεν υπάρχουν διαθέσιμα οικεία με την αναπόκριση σε ευβολιασμούς ή σε μετά

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 6η εβδομάδα vs ασθενών που ανταποκρίθηκαν την 12η εβδομάδα)

Το CIMZIA®, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, ενδείκνυται για την αντιμετώπιση της μέτριας έως σοβαρής, ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας (PA) 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)

LPS/Bc approved-MAR12/CIMZ5

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

Διεθνή Επιστημονικά Άρθρα

Ρευματολογίας

Μπείτε 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: **00000**

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

Edilys: T: 210 6195994, **F:** 210 6195726, **E:** info@edilys.gr

Enbrel*
etanercept
Πριν τη συνταγογράφηση συμβουλευθείτε την Περίληψη Χαρακτηριστικών του Προϊόντος. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το ENBREL απευθυνθείτε στην εταιρεία Pfizer
www.enbrel.gr
onePLUS
Pfizer
Pfizer Hellas A.E.
Λ. Μεσογείων 243, 154 51 Ν. Ψυχικό
Τηλ. 210 6785800

Ελληνική
ρευματολογία
ΤΡΙΜΗΝΙΑΙΑ ΕΚΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ

Τόμος 22
Τεύχος 2
Απρίλιος-Μάιος-Ιούνιος 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
Σ. ΑΣΛΑΝΙΔΗΣ
Δ. ΓΟΥΛΕΣ
Ε. ΔΕΡΜΙΤΖΑΚΗΣ
Α. ΔΡΟΣΟΣ
Α. ΗΛΙΟΠΟΥΛΟΣ
Χ. ΚΑΤΣΙΑΡΗ
Μ. ΤΕΚΤΟΝΙΔΟΥ
Κ. ΤΕΜΠΟΣ
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 ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
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 ΤΟΥΣ ΣΥΓΓΡΑΦΕΙΣ - guidelines 9

ΑΡΘΡΟ ΣΥΝΤΑΞΗΣ - editorial

Πρωτοπαθής αγγειίτιδα του κεντρικού νευρικού συστήματος 12
Λάζαρος Ι. Σακκάς

Primary vasculitis of the central nervous system
Lazaros I. Sakkas

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ - review

Η οδός των ινσουλινομιμητικών αυξητικών παραγόντων (IGFs) στα αυτοάνοσα νοσήματα 14
Αδριανός Νέζος, Κλειώ Π. Μαυραγάνη, Μιχάλης Κουτσιλιέρης

Insulin-like growth factors in autoimmune diseases
Adrianos Nezos, Clio Mavragani, Michael Koutsilieris

Ακολουθώντας τα ίχνη του ΣΕΛ: Ελαττωματική κάθαρση των αποπτωτικών κυττάρων και των συντριμμάτων των νεκρωμένων κυττάρων στο σύνδρομο Sjögren 22
Γ.Ε. Φραγκούλης, Χ.Μ. Μουτσόπουλος, Μ.Ν. Μανουσάκης

Ρύθμιση των ανοσολογικών αποκρίσεων μέσω της αυτοφαγίας 28
Πρόδρομος Σιδηρόπουλος, Ηλίας Σταγάκης

Ρόλος της HDL στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απάντησης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα 32
Αμαλία Ραπτοπούλου

Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις 35
Ελένη Κουρούμαλη, Γεώργιος Μπερτσιάς

Ρόλος των νευροδιαβιβαστών της ντοπαμίνης στην ένταση του πόνου, στις αναλγητικές δράσεις των D1 ανταγωνιστών και στην τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης στην παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας 40
Ελένη Κτενιαδάκη

Καρδιαγγειακή νοσηρότητα και ρευματοειδής αρθρίτιδα: Η συμβολή της ομοκυστεΐνης 44
Ιωάννα Παπαδάκη, Κλειώ Π. Μαυραγάνη

ΜΕΛΕΤΕΣ - studies

Ποιά είναι η διάγνωση σας; 48
Λάζαρος Ι. Σακκάς, Αρετή Βαρνά

What is your diagnosis?
Lazaros I Sakkas, Areti Barna

ΕΝΔΙΑΦΕΡΟΝΤΑ ΑΡΘΡΑ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ - literature highlights 50

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 εξ£ ολοκλήρου 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 δημοσιεύσιμο 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 α 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 σει-

ρά 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. P.21-34

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 παραχωρηθεί 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.

ΛΑΖΑΡΟΣ Ι. ΣΑΚΚΑΣ
Καθηγητής Παθολογίας/Ρευματολογίας, Διευθυντής Σύνταξης

Πρωτοπαθής αγγειίτιδα του κεντρικού νευρικού συστήματος

Η πρωτοπαθής αγγειίτιδα του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΠΑΚΝΣ) είναι σπάνια νόσος και γιαυτό σχετικά άγνωστη οντότητα. Στη μέγιστη πλειονότητα των περιπτώσεων προσβάλλει μόνο τον εγκέφαλο ενώ σε μικρό ποσοστό μπορεί να προσβάλλει και τον νωτιαίο μυελό.

Εκδηλώσεις

Οι εκδηλώσεις της ΠΑΚΝΣ περιλαμβάνουν κεφαλαλγία, γνωσιακές διαταραχές, εστιακό νευρολογικό έλλειμμα, ημιπάρεση, οφθαλμικές διαταραχές, αφασία, ζάλη, ναυτία. Συνήθως δεν υπάρχει πυρετός.

Εργαστηριακά ευρήματα και διάγνωση

Εργαστηριακά ευρήματα στον ορό είναι φυσιολογικά. Στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (ΕΝΥ) βρίσκεται αύξηση των κυττάρων και του λευκώματος στο 80-90% των περιπτώσεων. Για τη διάγνωση απαιτείται μαγνητική αγγειογραφία (MRI) που δείχνει διαταραχές στο 100% των περιπτώσεων. Έτσι είναι απίθανο να έχει κάποιος ΠΑΚΝΣ όταν έχει φυσιολογικό MRI εγκεφάλου. Οι διαταραχές στο MRI δεν είναι ειδικές και περιλαμβάνουν πολλαπλά έμφρακτα στον φλοιό και υποφλοιό αμφοτερόπλευρα, εστίες με αυξημένο σήμα T2, εμπλουτισμό μήνιγγας με γαδολίνιο, και αιμορραγία(8%). Γενικά, ο εμπλουτισμός με γαδολίνιο παρατηρείται στο 30% των περιπτώσεων.[1,2] Η μαγνητική αγγειογραφία εγκεφάλου μπορεί να δείξει αλλοιώσεις. Αγγειογραφικές αλλοιώσεις με υψηλή πιθανότητα αγγειίτιδας περιλαμβάνουν ομαλή στένωση ή διάταση σε πολλαπλά σημεία πολλών αρτηριών. Ωστόσο, οι αγγειογραφικές στενώσεις δεν είναι ειδικές για αγγειίτιδα. Γενικά, η ειδικότητα της αγγειογραφίας είναι πολύ χαμηλή (φθάνοντας το 30%) ενώ η ευαισθησία της είναι μέτρια (40-90%). Η βιοψία της λεπτομήνιγγας και επιπολής εγκεφάλου είναι η χρυσή μέθοδος για τη διάγνωση. Η βιοψία έχει ευαισθησία που φθάνει στο 80% όταν λαμβάνεται από το σημείο της βλάβης στη MRI, ενώ όταν λαμβάνεται τυχαία από τον μη επικρατούντα μετωπιαίο λοβό είναι συνήθως αρνητική. Το ιστοπαθολογικό εύρημα της ΠΑΚΝΣ είναι διατοιχωματική αγγειακή φλεγμονή με τη μορφή της κοκκιωματώδους φλεγμονής (πιο συχνά), ή της λεμφοκυτταρικής φλεγμονής, ή της οξείας νεκρωτικής φλεγμονής με ινιδοειδή νέκρωση. Μπορεί να παρατηρηθεί σε μεγάλα αγγεία ή σε μικρά αγγεία.

Διαφορική διάγνωση

Η διαφορική διάγνωση της ΠΑΚΝΣ περιλαμβάνει λοιμώξεις, θρομβοφιλικές καταστάσεις, αγγειίτιδες με δευτεροπαθή εντόπιση στο ΚΝΣ, αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα (Πίνακας). Αγγειογραφικές στενώσεις μπορεί να υπάρχουν σε αγγειοσύσπαση από φάρμακα, λέμφωμα, αθηροσκλήρωση, αρτηριακά έμβολα, και λοιμώξεις του ΚΝΣ. Η εξέταση του ΕΝΥ είναι απαραίτητη. Πρώτον βεβαιώνει ότι υπάρχει φλεγμονή στο ΚΝΣ, και δεύτερο εξετάζεται για παθογόνους μικροοργανισμούς, με άμεση χρώση, αντισώματα, και αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης(polymerase chain reaction, PCR).

πίνακας. Διαφορική διάγνωση ΠΑΚΝΣ

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ
- HIV, HCV, parvovirus B19, CMV, M.tuberculosis, B.burgdorferi, Bartonella, Ricketsia, Fungal infections (Aspergillus, Candida, mucor, Coccidia), Αγγειοσυσπαστικές καταστάσεις
- Φάρμακα
- Αγγειοπάθεια λοχείας
- Ημικρανία
ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΕΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ ΜΕ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΗ ΕΝΤΟΠΙΣΗ ΣΤΟ ΚΝΣ
- Αγγειίτιδα ANCA
- Νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet
- γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα
- αρτηρίτιδα Takayasu
- πορφύρα henoch-Schoenlein
ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΡΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ
- Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος
- Συνδρομο Sjögren
- ρευματοειδής αρθρίτιδα
ΘΡΟΜΒΟΦΙΛΙΚΕΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΕΙΣ
- αντι-φωσφολιπιδικό σύνδρομο
- θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα

Θεραπεία

Δεν υπάρχει τυχαιοποιημένη κλινική δοκιμή για τη θεραπεία της ΠΑΚΝΣ. Γενικά εφαρμόζονται οι γενικές αρχές θεραπείας για τις αγγειίτιδες ANCA, με αρχική δόση πρεδνιζολόνης 1mg/Kg/ημέρα και ενδοφλέβιες ώσεις κυκλοφωσφαμίδης για 6 μήνες. Μετά ως θεραπεία συντήρησης μπορεί να χορηγηθεί αζαθειοπρίνη, ή μεθοτρεξάτη, ή μυκοφαινολάτη. Η διάρκεια θεραπείας δεν είναι καθορισμένη αλλά υπερβαίνει τους 18 μήνες.

abstract

Primary vasculitis of the central nervous system

PROF. LAZAROS I. SAKKAS
MD, DM, PhD (UK), Editor

Βιβλιογραφία

1. Salvarani C, Brown RD Jr, Calamia KT, Christianson TJH, Weigand SD, Miller DV, et al. Primary central nervous system vasculitis:analysis of 101 patients. Ann Neurol 2007;62:442-51
2. Salvarani C, Brown R jr, Hunder GG. Adult primary central nervous system vasculitis. Lancet 2012;DOI:10.1016/S0140-6736(12)60069-5.

Ελληνική
ρευματολογία
2012,22(2)
ανασκόπηση

ΑΔΡΙΑΝΟΣ ΝΕΖΟΣ[1] / ΚΛΕΙΩ Π. ΜΑΥΡΑΓΑΝΗ[2] / ΜΙΧΑΛΗΣ ΚΟΥΤΣΙΛΙΕΡΗΣ[3]
[1] Βιολόγος, Μεταδιδακτορικός Ερευνητής / [2] Ρευματολόγος, Λέκτορας Πανεπιστημίου Αθηνών / [3] Καθηγητής-Διευθυντής
Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας Πανεπιστημίου Αθηνών

Η οδός των ινσουλινομιμητικών αυξητικών παραγόντων (IGFs) στα αυτοάνοσα νοσήματα

Περίληψη

Σε αυτό το άρθρο ανασκόπησης μελετάται η πιθανή συμβολή της οδού των ινσουλινομιμητικών αυξητικών παραγόντων στη λειτουργία του ανοσολογικού συστήματος και την παθογένεση των αυτοανόσων νοσημάτων. Οι ινσουλινομιμητικοί αυξητικοί παράγοντες, οι υποδοχείς τους και οι πρωτεΐνες στις οποίες αυτοί προσδένονται, διαδραματίζουν κύριο ρόλο στην ανάπτυξη, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την επιβίωση, καθώς και στην αναδιαμόρφωση των ιστών. Τελευταία δεδομένα υποστηρίζουν τη σημαντική αλληλεπίδραση της ανωτέρου οδού με τα κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος. Υπερέκφραση του IGF-IR στη νόσο του Grave's και τη ρευματοειδή αρθρίτιδα καθώς και υποέκφραση του στο σύνδρομο Sjögren υποδηλώνουν πιθανή συμμετοχή των ινσουλινομιμητικών παραγόντων στην παθοφυσιολογία των νοσημάτων αυτών. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις για τη συμμετοχή άλλων παραγόντων της οδού στην παθογένεια του διαβήτη τύπου Ι και των φλεγμονωδών νοσημάτων του εντέρου. Με αυτά τα δεδομένα, η μελέτη της οδού των ινσουλινομιμητικών αυξητικών παραγόντων πιθανόν να συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση της παθοφυσιολογίας των αυτοάνοσων διαταραχών οδηγώντας σε νέες θεραπευτικές επιλογές.

Όροι ευρετηρίου

Ινσουλινομιμητικοί αυξητικοί παράγοντες, ανοσολογικό σύστημα, αυτοάνοσα νοσήματα, IGF-1, IGF-1R

Ι. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η οδός των ινσουλινομιμητικών αυξητικών παραγόντων (IGFs) περιλαμβάνει τους ινσουλινομιμητικούς αυξητικούς παράγοντες (Insulin-like growth factor: IGF-I και IGF-II), τις πρωτεΐνες στις οποίες προσδένονται (Insulin-like growth factor binding proteins, IGFBPs) καθώς επίσης και τους υποδοχείς μέσω των οποίων μεταδίδουν το σήμα τους (Insulin-like growth factor receptor: IGF-IR, IGF-IIR) [1]. Οι IGFs διαδραματίζουν καίριους ρόλους στη φυσιολογική ανάπτυξη, αύξηση, μεταβολισμό και την ομοιόσταση των οργανισμών. Η κύρια θέση παραγωγής τους είναι στο ήπαρ υπό τον έλεγχο της αυξητικής ορμόνης (Growth hormone, GH). Η ανίχνευση της διαφορικής έκφρασής τους σε παθολογικές καταστάσεις, όπως ο καρκίνος, τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τα μεταβολικά νοσήματα, κέντρισε το ενδιαφέρον των ερευνητών για το σχεδιασμό νέων και πολλά υποσχόμενων θεραπευτικών προσεγγίσεων [2, 3]. Τα τελευταία χρόνια υπάρχουν σημαντικές ενδείξεις για αλληλεπίδραση του μονοπατιού αυτού με το ανοσοποιητικό σύστημα. Η ανίχνευση των παραγόντων αυτών σε επίπεδο mRNA καθώς και σε πρωτεϊνικό επίπεδο στα μονοπύρηνα κύτταρα του περιφερικού αίματος, η αλληλεπίδραση του μονοπατιού των αυξητικών παραγόντων με διάφορες κυτταροκίνες (π.χ. ιντερφερόνη), καθώς και η αλληλεπίδραση με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος (Β και Τ λεμφοκύτταρα, μακροφάγα, κύτταρα του μυελού των οστών) αποτελούν μερικά μόνο χαρακτηριστικά παραδείγματα [4]. Επιπροσθέτως, διαφαίνεται ότι η απορύθμιση της οδού των IGFs συσχετίζεται με απορύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος συγκλίνοντας στην άποψη της συμμετοχής της σε διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα, όπως ο διαβήτης τύπου Ι, η νόσος Graves, η νόσος Crohn, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, το σύνδρομο Sjogren και γενικότερα άλλες χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις [5]. Στο παρόν άρθρο, αρχικά θα γίνει αναφορά στη βιολογία και στα χαρακτηριστικά των ινσουλινομιμητικών αυξητικών παραγόντων και στη

συνέχεια στην πιθανή συσχέτιση των παραγόντων αυτών με την παθογένεια των αυτοανόσων νοσημάτων.

II. ΒΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΗΣ ΟΔΟΥ ΤΩΝ ΙΝΣΟΥΛΙΝΟΜΙΜΗΤΙΚΩΝ ΑΥΞΗΤΙΚΩΝ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ

1. Ινσουλινομιμητικοί αυξητικοί παράγοντες (IGFs)

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν παρόμοια σε δομή πολυπεπτίδια όπως ο IGF-I, ο IGF-II, η ινσουλίνη και η ρελαξίνη. Το γονίδιο του ανθρώπινου ινσουλινομιμητικού αυξητικού παράγοντα τύπου I (IGF-I), εδράζεται στο μακρύ βραχίονα του χρωμοσώματος 12, περιέχει έξι εξόνια και δίνει γένεση σε τρία, κυρίως, ετερογενή μετάγραφα- τα Ea, Eb και Ec- μέσω ενός συνδυασμού: α) πολλαπλών θέσεων έναρξης μεταγραφής (εναλλακτική χρήση υποκινητών), β) εναλλακτικού ματίσματος και γ) διαφορετικών σημάτων πολυαδενυλίωσης [6]. Αυτά τα μετάγραφα του IGF-I κωδικοποιούν διαφορετικές ισομορφές του πρόδρομου πεπτιδίου του, οι οποίες, επίσης, υφίστανται μετα- μεταφραστική τροποποίηση. Τα Eb μετάγραφα υπάρχουν σε μεγαλύτερη αφθονία στο ήπαρ, ενώ τα Ea μετάγραφα εκφράζονται συνήθως σε εξωηπατικούς ιστούς [7]. Η τρίτη ισομορφή η IGF-I Ec ονομάστηκε μηχανοαυξητικός παράγοντας (Mechano Growth Factor, MGF), λόγω της υπερέκφρασης του στο σκελετικό μυ μετά από αυξημένη μηχανική επιβάρυνση (διατατική φόρτιση) και μυϊκή βλάβη[8]. Η έκφραση της ισομορφής αυτής έως τώρα έχει ταυτοποιηθεί σε σκελετικό μυ, μυοκάρδιο και προστάτη [9, 10]. Η βιολογική σπουδαιότητα των παραλλαγών ματίσματος του γονιδίου του IGF-I είναι άγνωστη και οι μοριακοί και φυσιολογικοί μηχανισμοί που ρυθμίζουν την έκφρασή τους είναι ασαφείς, ωστόσο, αυτές οι παραλλαγές πιθανώς να υποδηλώνουν την πολυπλοκότητα των δράσεων του IGF-I μέσω των διαφορετικών ισομορφών του. Σημειώνεται ότι η ισομορφή IGF-I Ea έχει όμοια αλληλουχία εξονίων με την κύρια συστημική (ενδοκρινή) ισομορφή IGF-I Ea που παράγεται στο ήπαρ, ενώ η IGF-I Ec φαίνεται να είναι σχεδιασμένη για έναν αυτοκρινή/παρακρινή τρόπο δράσης. Τα διαφορετικά mRNA μετάγραφα του IGF-I κωδικοποιούν πρόδρομες πρωτεΐνες του, οι οποίες διαφέρουν ως προς το μήκος του αμινο-τελικού πεπτιδίου τους (πεπτίδιου-σηματοδότη, signal peptide) και τη δομή του πεπτιδίου Ε (πεπτίδιο επέκτασης ή περιοχή Ε) στο καρβοξυ-τελικό άκρο τους [11]. Δώδεκα αμινοξέα στη C περιοχή φαίνεται ότι ευθύνονται για την ισχυρή συγγένεια (πρόσδεση) στον υποδοχέα του IGF-IR και τη μετάδοση του σήματος του.

Στην κυκλοφορία ο IGF-I (και ο IGF-II) βρίσκεται στο πλάσμα σε ποσοστό μεγαλύτερο του 90% συνδεδεμένος με τις πρωτεΐνες IGFBP3 ή IGFBP5 και μία γλυκοπρωτεΐνη ονομαζόμενη "acid labile subunit" (υπομονάδα ευαίσθητη στα οξέα) (ALS). Η δραστικότητα ωστόσο οφείλεται στο λόγο ελεύθερου προς δεσμευμένο IGF-I. Η παραγωγή του οφείλεται στη δράση της αυξητικής ορμόνης στην υπόφυση και στην επαγωγή της παραγωγής του από το ήπαρ. Η αυξητική ορμόνη μαζί με τους θρεπτικούς παράγοντες αποτελούν το βασικό παράγοντα που καθορίζει τα επίπεδα του στην κυκλοφορία [12]. Επίσης, μπορεί να παραχθεί τοπικά από πολλούς τύπους περιφερικών κυττάρων υπό την επίδραση και φλεγμονωδών παραγόντων και να δράσει ενδοκρινώς ή παρακρινώς στους τοπικούς περιφερικούς ιστούς σε συνεργασία με διάφορες κυτταροκίνες. Ανεξαρτήτως του τρόπου παραγωγής του, ο IGF-I προσδένεται με πολύ μεγάλη συγγένεια στον υποδοχέα του IGF-IR για να επιτελέσει την κύρια βιολογική του δράση ή βρίσκεται προσδεμένος με τις IGFBP's χωρίς να έχει σημαντική βιολογική δράση, δημιουργώντας ένα σημαντικό αυτορυθμιζόμενο μονοπάτι, που καθορίζεται από τη δράση πρωτεασών και αναστολέων πρωτεασών για το ποια πρόσδεση θα επικρατήσει [1]. Ο IGF-I μπορεί να συνδέεται, επίσης, με χαμηλότερη συγγένεια, με τον υποδοχέα τύπου II (IGF-IIR) που διαμεσολαβεί κυρίως την εσωτερικοποίηση του IGF-I καθώς και μεταβολικές διαδικασίες, ενώ πρόσδεση του με τον υποδοχέα της ινσουλίνης (IR), επηρεάζει την κυτταρική διαίρεση και διαφοροποίηση [13]. Τέλος, ο IGF-I συνδέεται και ενεργοποιεί τον υβριδικό υποδοχέα IGF-IR/IR ο οποίος συνίσταται από έναν ημι-υποδοχέα IR που συνδέεται με έναν ημι-υποδοχέα IGF-IR, προκαλώντας κυτταρικές αποκρίσεις που βρίσκονται υπό εντατική διερεύνηση, ειδικότερα για το ρόλο τους στη βιολογία του καρκίνου [14].

Ο IGF-II διαδραματίζει εξέχοντα ρόλο στην εμβρυογένεση και στη διαφοροποίηση των οργάνων. Ο κύριος υποδοχέας όπου προσδένεται είναι ο IGF-IIR, αλλά έχει μικρότερη συγγένεια και για τον IGF-IR. Η παραγωγή και έκκριση του IGF-II επηρεάζεται σε μικρότερο βαθμό από την αυξητική ορμόνη (GH) σε σχέση με τον IGF-I. Ωστόσο, η έκφρασή του αναστέλλεται από πληθώρα ογκοκατασταλτικών γονιδίων, ενώ επάγεται από την οιστραδιόλη (E2) και την προγεστερόνη, αλληλεπιδράσεις οι οποίες φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη γένεση, στην εξέλιξη και στην επέκταση του καρκίνου του μαστού. Πρόσφατα δεδομένα

έδειξαν ότι ο IGF-II ενεργοποιεί τους οιστρογονικούς υποδοχείς -α και -β μέσω του IGF-IR και υποδοχέων της ινσουλίνης σε καρκινικά κύτταρα μαστού [15], διευρύνοντας το πεδίο μελέτης του στη βιολογία του καρκίνου.

2. Υποδοχείς ινσουλινομιμητικών αυξητικών παραγόντων (IGF-R)

Ο υποδοχέας IGF-R ανήκει στην οικογένεια των διαμεμβρανικών υποδοχέων τυροσινικής κινάσης και εμφανίζει ομολογία με τον υποδοχέα της ινσουλίνης (IR). Περιλαμβάνει δύο τύπους: α. τον τύπο Ι, ο οποίος αποτελεί τον κύριο υποδοχέα του IGF-I και σε λιγότερο βαθμό του IGF-II και της ινσουλίνης και β. τον τύπο ΙΙ, στον οποίο προσδένεται κατ' εξοχήν ο IGF-II [16].

Ο IGF-IR τύπου Ι αποτελείται από 1368 αμινοξέα, συνίσταται σε δύο εξωκυττάριες α- υπομονάδες, οι οποίες περιέχουν την περιοχή πρόσδεσης του IGF-I, και δύο διαμεμβρανικές β-υπομονάδες οι οποίες διαθέτουν τρία κατάλοιπα τυροσίνης. Η σύνδεση του IGF-I με τις α- υπομονάδες, οδηγεί σε φωσφορυλίωση των καταλοίπων της τυροσίνης και ακολούθως σε ενεργοποίηση ενός καταρράκτη ενδοκυττάριων αντιδράσεων που οδηγούν σε μιτογόνες, αντι-αποπτωτικές καθώς και σε δράσεις κυτταρικής διαφοροποίησης ρυθμίζοντας τόσο τη φυσιολογική όσο και την ανώμαλη κυτταρική ανάπτυξη. Η σημαντικότητα του υποδοχέα κρίνεται από τη μη βιωσιμότητα νεογνών μετά την πλήρη απουσία του, ωστόσο στα θηλαστικά μετά την ανάπτυξη έχει μικρότερη σημασία ρυθμίζοντας το μεταβολισμό και ίσως το ανοσοποιητικό σύστημα [17]. Η πρόσδεση του υποδοχέα με τον IGF-II και την ινσουλίνη έχει μία έως και δύο φορές μικρότερη συγγένεια, αντιστοίχως. Επίσης, η παρουσία του υποδοχέα στην κυτταρική μεμβράνη των κυττάρων διαφέρει, ανάλογα με τον κυτταρικό τύπο και καθορίζεται από την έκφραση του γονιδίου και τις επιδράσεις παραγόντων αναλόγων με τις ιδιαίτερες συνθήκες του μικροπεριβάλλοντος του κυττάρου. Τα νεότερα δεδομένα αναφέρουν σημαντική υπερέκφραση σε διάφορα καρκινικά κύτταρα καθώς και σε κάποια αυτοάνοσα νοσήματα [5].

Η δομή του τύπου ΙΙ υποδοχέα συνίσταται σε μία απλή πολυπεπτιδική αλυσίδα χωρίς περιοχή κινάσης. Φαίνεται μάλιστα ότι είναι πανομοιότυπος με τον υποδοχέα της 6-φωσφορικής μαννόζης (cation-independent mannose-6-phosphate receptor), με την οποία και συνδέεται. Ωστόσο, τα μέχρι στιγμής δεδομένα δείχνουν ότι ο υποδοχέας αυτός συμβάλει ελάχιστα στο σύνολο των δράσεων του IGF-II [18].

Η σύνδεση του IGF-I στον υποδοχέα του (IGF-IR) προκαλεί αυτοφωσφορυλίωση στην ενδοκυττάρια περιοχή κινάσης που διαθέτει και στη συνέχεια ενεργοποιεί συγκεκριμένα κυτταροπλασματικά μόρια στα οποία εμπεριέχονται οι πρωτεΐνες υποστρώματος του υποδοχέα της ινσουλίνης (IRS1). Η ενεργοποίηση των πρωτεϊνών IRS από τη σύνδεση IGF-I/IGF-IR αποτελεί ένα κρίσιμο στάδιο στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση [19]. Δύο κύρια σηματοδοτικά μονοπάτια έχουν προταθεί ότι συνδέονται με την ενεργοποίηση υποδοχέων αυξητικών παραγόντων [20]. Το ένα μονοπάτι, που ενεργοποιείται από τον IGF-I, περιλαμβάνει τη φωσφορυλίωση του IRS-1 που οδηγεί στην ενεργοποίηση της κινάσης της 3 φωσφατιδυλοινοσιτόλης (PI3K). Η ενεργοποίηση της PI3K εμπλέκεται σε κυτταρικές διαδικασίες όπως προστασία από την απόπτωση μέσω ενεργοποίησης της Akt, τον κυτταρικό μεταβολισμό και την ανάπτυξη. Το δεύτερο κύριο ενδοκυττάριο μονοπάτι που ενεργοποιείται από τον IGF-I περιλαμβάνει τις πρωτεΐνες που εμπλέκονται στο σηματοδοτικό μονοπάτι του αυξητικού παράγοντα (GH), όπως Grb-2, Nck και Syp, καθώς επίσης, η PLC-γ και Shc. Η τελευταία σχετίζεται με τη Grb-2 η οποία, μέσω του συμπλέγματος Grb-2zSOS προωθεί την ενεργοποίηση των Ras-Raf ενδιάμεσων μορίων και στη συνέχεια των κινασών που ρυθμίζονται από εξωκυττάρια σήματα (ERKs), οι οποίες, ακολούθως, μπορούν να ενεργοποιήσουν με φωσφορυλίωση τόσο άλλες πρωτεϊνικές κινάσες όσο και διάφορους μεταγραφικούς παράγοντες. Το μονοπάτι σηματοδότησης των Ras-Raf-ERK έχει επίσης δειχθεί ότι αυξάνει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την ανάπτυξη. Ορισμένες δε από αυτές τις κινάσες, όπως η πρωτεϊνική κινάση C ρυθμίζουν τη δράση κυτταρικών και πυρηνικών πρωτεϊνών, όπως και μεταγραφικών παραγόντων.

3. Δεσμεύουσες Πρωτεΐνες των ινσουλινομιμητικών αυξητικών παραγόντων (IGFBPs)

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, η διαθεσιμότητα του IGF-I για πρόσδεση στον υποδοχέα του καθορίζεται από τη διαθεσιμότητα και την αλληλεπίδρασή του γενικότερα με τις δεσμεύουσες πρωτεΐνες. Κύρια, διακρίνουμε 6 τύπους IGFBPs που έχουν γενικά πολύ υψηλή συγγένεια για τον IGF-I και η διαθεσιμότητα τους ελέγχεται από το ορμονικό σύστημα στους διάφορους κυτταρικούς πληθυσμούς. Η κύρια λειτουργία των IGFBPs έγκειται στη διασφάλιση ικανών αποθεμάτων IGF-I

στην κυκλοφορία με το τοπικό ιστικό μικροπεριβάλλον να επηρεάζει τη διαθέσιμη ενεργή IGF-I μορφή, ανάλογα με τις τοπικές ανάγκες. Άλλος ένας παράγοντας ελέγχου της πρόσδεσης αποτελούν οι μετα- μεταφραστικές τροποποιήσεις (ουβικιτίνωση, φωσφορυλίωση κλπ) που δύναται να αλλάξουν την ικανότητα πρόσδεσης τους στον IGF-I [21]. Η παρουσία τους ή η παρουσία των ειδικών πρωτεασών, που αποδομεί το σύμπλοκο τους με τον IGF-I έχει συσχετισθεί με διάφορους τύπους καρκίνου. Τα νεότερα δεδομένα, τέλος, παρουσιάζουν τη δυνατότητα της δράσης των IGFBPs, ανεξάρτητα από την παρουσία-αλληλεπίδραση με τον IGF-I, πιθανώς μέσω αλληλεπίδρασης με άλλους αυξητικούς παράγοντες [22].

III. ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ ΚΑΙ ΙΝΣΟΥΛΙΝΙΜΙΜΗΤΙΚΟΙ ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Νεότερα δεδομένα αναδεικνύουν την αλληλεπίδραση μεταξύ αυξητικής ορμόνης, του μονοπατιού των IGFs και του ανοσολογικού συστήματος [23]. Για παράδειγμα, με την πάροδο της ηλικίας ή σε περιπτώσεις χρόνιων φλεγμονωδών νοσημάτων, παρατηρείται μείωση των επιπέδων IGF-I και πλημμελείς ανοσολογικές αποκρίσεις. Από την άλλη μεριά, παιδιά με χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα παρουσιάζουν διαταραχή της ανάπτυξης πιθανόν μέσω δυσλειτουργίας της οδού IGF-I/GH, ως αποτέλεσμα της δράσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών [24].

Η συμμετοχή του μονοπατιού των IGF's έχει αναδειχθεί σε όλο το φάσμα των κυττάρων του ανοσολογικού συστήματος συμπεριλαμβανομένων των αιμοποιητικών κυττάρων, των Β και Τ λεμφοκυττάρων, των μακροφάγων και ουδετεροφίλων [5]. Σε πειραματικά μοντέλα ποντικιών φαίνεται να αυξάνεται η αιμοποίηση μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών και συγχορήγηση IGF-I ή/και GH [25]. Επίσης, ο IGF-I επηρεάζει την ανάπτυξη των κυττάρων του θύμου αδένα και των σπληνοκυττάρων. Στα Τ λεμφοκύτταρα αναφέρεται διαφορική έκφραση των IGF-I, IGF-II, IGF-IR, ινσουλίνης, IR, ανάλογα με το βαθμό ενεργοποίησής τους. Έχει επιπλέον καταδειχθεί ότι η χορήγηση του IGF-I οδηγεί σε κυτταρικό πολλαπλασιασμό και χημειοταξία πιθανόν μέσω αλληλεπίδρασης με δίκτυο χημειοκινών, ενώ υπό άλλες συνθήκες μπορεί να οδηγήσει σε αναστολή της ανάπτυξης των Τ λεμφοκυττάρων μέσω αναστολής της παραγωγής IL-2 [26-28].

Ομοίως στα Β λεμφοκύτταρα η χορήγηση του IGF-I προωθεί τόσο την παραγωγή ώριμων κυττάρων από το μυελό των οστών, όσο και την ενεργοποίηση των πλασματοκυττάρων. Σε περιπτώσεις πλασματοκυτταρικών δυσκρασιών, τα τροποποιημένα αυτά Β κύτταρα υπερεκφράζουν τον υποδοχέα IGF-IR. Με αυτά τα δεδομένα, αναστολή της λειτουργίας του τελευταίου, θα αποτελούσε μια υποσχόμενη θεραπευτική στρατηγική [29, 30]. Αυξημένη έκφραση του IGF-I παρατηρείται επίσης σε ενεργοποιημένα μακροφάγα και ουδετερόφιλα συμβάλλοντας στη λειτουργία της μη ειδικής άμυνας [31, 32]. Με βάση τα παραπάνω δεδομένα, παρόλο που οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ ανοσολογικού συστήματος και της οδού GH/IGF-1, δεν έχουν πλήρως διευκρινισθεί, τα έως τώρα δεδομένα υποστηρίζουν τον καίριο τους ρόλο στην λειτουργία του τελευταίου.

IV. ΙΝΣΟΥΛΙΝΙΜΙΜΗΤΙΚΟΙ ΑΥΞΗΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΑΙ ΑΥΤΟΑΝΟΣΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Τα αυτοάνοσα νοσήματα αποτελούν μια ετερογενή ομάδα διαταραχών με κοινούς αιτιολογικούς παράγοντες, αλλά και ποικιλόμορφους φαινοτύπους. Μία γενετικά καθοριζόμενη υπέρμετρη απάντηση του ανοσολογικού συστήματος σε συνδυασμό με ορμονικούς και άλλους περιβαλλοντικούς παράγοντες (πχ στρες, ιοί), η οποία οδηγεί σε χρόνια φλεγμονώδη ιστική βλάβη φαίνεται να οδηγεί στην ανάπτυξη των νοσημάτων αυτών. Σε αυτά τα πλαίσια, η επίδραση του IGF μονοπατιού φαίνεται να αποτελεί ένα νέο πεδίο έρευνας και ενδεχόμενης θεραπευτικής προσέγγισης με σημείο κλειδί την πρόσδεση του IGF-I στον υποδοχέα του IGF-IR σε ιστούς-στόχους και η περεταίρω ενεργοποίηση κινασών.

Νόσος Graves

Τα τελευταία δεδομένα αναφέρουν ως πιθανή αιτιολογία της αυτοάνοσης θυρεοειδοπάθειας Graves το μονοπάτι του IGF-I/IGF-IR, ιδιαιτέρως της υπερέκφρασης του υποδοχέα. Η νόσος χαρακτηρίζεται από υπερλειτουργία και διόγκωση του θυρεοειδούς, καθώς επίσης και από ενεργοποίηση κυττάρων του οφθαλμού τουλάχιστον σε ένα ποσοστό ασθενών οδηγώντας στη γνωστή οφθαλμοπάθεια σχετιζόμενη με τη νόσο Graves, όπου παρατηρείται συσσώρευση Β, Τ λεμφοκυττάρων και φλεγμονωδών κυττάρων που προκαλούν βλάβη και ιστική αναδιαμόρφωση. Η παρουσία ενεργοποιητικών αντισωμάτων έναντι του υποδοχέα της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH-R) θεωρείται το αρχικό έναυσμα στην παθογένεση της νόσου οδηγώντας σε υπερλειτουργία των θυρεοειδικών κυττάρων.

Ο TSH-R είναι ένας διαμεμβρανικός υποδοχέας με ενεργότητα G- πρωτεϊνών, που εκφράζεται στα επιθηλιακά κύτταρα του θυρεοειδή, αλλά και στο λιπώδη ιστό και στους ινοβλάστες του οφθαλμού. Κατά τις τελευταίες 2 δεκαετίες, έγινε αντιληπτή σε πειραματικά μοντέλα η αλληλεπίδραση μεταξύ IGF-I/IGF-IR, ινσουλίνης και TSH-R, με την παράλληλη έκφραση και των δύο υποδοχέων στα κύτταρα του θυρεοειδούς και του οφθαλμού. παράλληλα, υπερέκφραση του IGF-I και του IGF-IR οδηγούσε σε υπερπλασία του θυρεοειδούς [5]. Η υπερέκφραση του IGF-IR από ινοβλάστες του οφθαλμού φαίνεται επιπλέον ότι ενισχύει την τοπική αυτοάνοση απόκριση μέσω παραγωγής κυτταροκινών (IL-16, RANTES) και την ενεργοποίηση της TSH-R οδού [33]. Από την άλλη μεριά, νεότερα δεδομένα συγκλίνουν στην άποψη ότι η υπερέκφραση του IGF-IR υφίσταται στα ενεργοποιημένα Β και Τ λεμφοκύτταρα που συσσωρεύονται στην περιοχή, οδηγώντας σε περαιτέρω ιστική βλάβη και αναδιοργάνωση του ιστού [34]. Μάλιστα αυτή η υπερέκφραση δεν σχετίζεται με γενετική προδιάθεση, αλλά φαίνεται ότι αποτελεί επίδραση περιβαλλοντικών παραγόντων [35]. Με βάση αυτά τα δεδομένα, αναστολή της δράσης του IGF-IR, θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως θεραπευτική παρέμβαση στη νόσο του Graves.

Διαβήτης τύπου Ι

Ο διαβήτης τύπου Ι αποτελεί το αποτέλεσμα αλληλεπίδρασης περιβαλλοντικών και γενετικών παραγόντων που οδηγεί σε ανοσολογική απόκριση, φλεγμονή και καταστροφή των β κύτταρων του παγκρέατος. Ανάμεσα σε πιθανούς γενετικούς παράγοντες, πολυμορφισμοί σε γονίδια του μονοπατιού του IGF-I [36], φαίνεται να παρέχουν κάποιες συσχετίσεις που απαιτούν περαιτέρω μελέτη. Η σημασία της ινσουλίνης και του υποδοχέα της είναι πολύ σημαντική στην πορεία της νόσου, φαίνεται ωστόσο, ότι και ο IGF-I επιδρά μέσω του υποδοχέα του. Σε πειραματικά μοντέλα, η χορήγηση IGF-I έδρασε προστατευτικά στα β κύτταρα του παγκρέατος και μείωσε την πιθανότητα ανάπτυξης νόσου, μειώνοντας την απόπτωση και ενισχύοντας τον πολλαπλασιασμό των β-κυττάρων [37]. Η χρήση του IGF-I έχει προταθεί ως θεραπευτική προσέγγιση ιδιαίτερα στην περίπτωση αντίστασης στην ινσουλίνη [38].

Νόσος Crohn's

Η αιτιολογία των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου, τόσο της νόσου του Crohn όσο και της ελκώδους κολίτιδας παραμένει αδιευκρίνιστη. Η υπέρμετρη ανοσολογική απόκριση σε επίπεδο εντερικού επιθηλίου φαίνεται ότι είναι το αποτέλεσμα γενετικής προδιάθεσης και εξωγενών περιβαλλοντικών παραγόντων. Προηγούμενες μελέτες έχουν αναδείξει ευεργετική επίδραση της GH στη νόσο Crohn με μείωση της τοπικής φλεγμονής. Αντιαποπτωτική δράση με ενίσχυση του πολλαπλασιασμού των επιθηλιακών κυττάρων της κρύπτης σε συνδυασμό με επαγωγή θανάτου των μονοπύρηνων κυττάρων φαίνεται να συμβάλλουν στη δράση αυτή [39]. Ανοσοϊστοχημικά δεδομένα αναφέρουν την υπερέκφραση του IGF-IR σε φλεγμονώδη κύτταρα με ελκώδη κολίτιδα και νόσο του Crohn [40]. Τέλος, τα επίπεδα του IGF-I στον ορό φαίνεται να είναι μειωμένα σε παιδιά και ενήλικες με νόσο Crohn, γεγονός που πιθανόν οφείλεται στην ιδιαίτερη διατροφή των ασθενών αυτών αλλά και στην επίδραση προφλεγμονωδών κυτταροκινών, γεγονός που εν μέρει ερμηνεύει την διαταραχή της σωματικής ανάπτυξης των παιδιών αυτών [41].

Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα χαρακτηρίζεται από τοπική φλεγμονώδη αντίδραση των αρθρώσεων. Στο αρθρικό υγρό αυτών των ασθενών ανιχνεύεται αυξημένη η έκφραση του IGF-I και κάποιων IGFBP's σε σχέση με υγιείς μάρτυρες [42], ωστόσο πιο σημαντική φαίνεται η επίδραση του IGF-IR στην επαγωγή των αρθρικών ινοβλαστών για παραγωγή κυτταροκινών που έλκουν τα Τ λεμφοκύτταρα στην περιοχή της άρθρωσης και της βλάβης όπου υπάρχουν αυτοαντισώματα [43]. Αυτός ο τρόπος δράσης προσομοιάζει τη δράση του IGF-IR στη νόσο Grave's και υποδηλώνει κοινό τρόπο δράσης. Σε πρόσφατη μελέτη αναδείχθηκε η διαφορική έκφραση του IGF-I και της ρεσιστίνης στο αρθρικό υγρό. Χαμηλά επίπεδα IGF-I σχετίζονται με συστηματική φλεγμονή και αυξημένα επίπεδα ρελαξίνης. Επίσης, η ρελαξίνη επηρεάζει τα επίπεδα του IGF-IR, αφού σε in vivo μοντέλα η αποσιώπηση της πρώτης οδηγεί σε μείωση της έκφρασης του IGF-IR και του επιπέδου της φωσφορυλίωσης του Akt [44].

Σύνδρομο Sjogren

Η ανίχνευση του IGF-I στο σίελο των θηλαστικών οδήγησε στην πραγματοποίηση ανοσοιστοχημικών μελετών στις οποίες διαπιστώθηκε έκφραση IGF-I στα επιθηλιακά κύτταρα των εκφορητικών πόρων των σιελογόνων αδένων τόσο στον άνθρωπο όσο και σε διάφορα πειραματικά μοντέλα [45, 46] και φαίνεται να συσχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με την ηλικία [47].

Η συμβολή της οδού του IGF τόσο στη διατήρηση του αριθμού των κυττάρων του σιελογόνου αδένα και των διακυτταρικών συνδέσεων, όσο και στη διασφάλιση της λειτουργίας των σιελογόνων αδένων [48-50], υποδηλώνει την πιθανή εμπλοκή της στην παθογένεια του συνδρόμου Sjogren. Περιορισμένα έως τώρα δεδομένα έχουν αναδείξει μειωμένη ανοσοιστοχημική ανίχνευση του υποδοχέα IGF-IR [51] και αυξημένη έκφραση του IGF-I [52] σε βιοψίες σιελογόνων αδένων σε σχέση με μάρτυρες, ενώ μελέτες από μικροσυστοιχίες σε περιφερικά μονοκύτταρα ασθενών με σύνδρομο Sjogren, έδειξαν υποέκφραση IGF-IR μεταγράφων και γενικότερα συμμετοχή παραγόντων της οδού του IGF [53].

Συστηματικός ερυθηματώδης λύκος

Στο συστηματικό ερυθηματώδη λύκο, που χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία των Β και Τ λεμφοκυττάρων, παρουσία αντιπυρηνικών αντισωμάτων και τοπικών φλεγμονωδών αποκρίσεων σε όργανα-στόχους, δεν έχει μελετηθεί διεξοδικά η συμμετοχή του IGF-I μονοπατιού. Τα επίπεδα της GH, του IGF-I και της σωματοστατίνης δεν φάνηκαν να διαφέρουν σημαντικά μεταξύ ασθενών και υγιών μαρτύρων [54].

V. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συνοψίζοντας, η διερεύνηση και ο προσδιορισμός της ακριβούς δράσης της οδού των IGFs στα αυτοάνοσα νοσήματα, ανοίγει ένα νέο πεδίο έρευνας που μπορεί να βοηθήσει, αφενός για την διαμόρφωση μιας πληρέστερης εικόνας των νοσημάτων αυτών, αφετέρου δε να δοθεί ώθηση σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

abstract

Insulin-like growth factors in autoimmune diseases

ADRIANOS NEZOS, CLIO MAVRAGANI, MICHAEL KOUTSILIERIS

Laboratory of Experimental Physiology Medical School of Athens

Herein, we explore the potential implication of the insulin-like growth factor pathway, in the pathogenesis of autoimmune disorders. Insulin-like growth factors, along with their receptors and their binding proteins consist a distinct pathway that regulates growth, cell proliferation, apoptosis and tissue remodeling. Accumulating data revealed IGF-I receptor (IGF-1R) overexpression in several autoimmune diseases, such as Grave's disease and rheumatoid arthritis or downregulation of IGF-IR in Sjogren's syndrome, indicating IGF pathway as a potentially significant player in the pathophysiology of these diseases, while similar observations in type I diabetes and inflammatory bowel diseases are emerging. Taken together, these findings support a promising role of the IGF-1 pathway in our understanding the pathophysiology of autoimmune diseases leading to possibly novel therapeutic approaches.

Keywords:

insulin-like growth factors, immune system, autoimmune diseases

Βιβλιογραφία

1. Adams TE, Epa VC, Garrett TP, Ward CW. Structure and function of the type 1 insulin-like growth factor receptor. Cell Mol Life Sci. 2000 Jul;57(7):1050-93.
2. Davison Z, de Blacquiere GE, Westley BR, May FE. Insulin-like growth factor-dependent proliferation and survival of triple-negative breast cancer cells: implications for therapy. Neoplasia. 2011 Jun;13(6):504-15.
3. Teppala S, Shankar A. Association between serum IGF-1 and diabetes among U.S. adults. Diabetes Care. 2010 Oct;33(10):2257-9.
4. Schillaci R, Brocardo MG, Galeano A, Roldan A. Downregulation of insulin-like growth factor-1 receptor (IGF-1R) expression in human T lymphocyte activation. Cell Immunol. 1998 Feb 1;183(2):157-61.
5. Smith TJ. Insulin-like growth factor-I regulation of immune function: a potential therapeutic target in autoimmune diseases? Pharmacol Rev. 2010 Jun;62(2):199-236.
6. Hill M, Goldspink G. Expression and splicing of the insulin-like growth factor gene in rodent muscle is associated with muscle satellite (stem) cell activation following local tissue damage. J Physiol. 2003 Jun 1;549(Pt 2):409-18.
7. Stewart CE, Rotwein P. Growth, differentiation, and survival: multiple physiological functions for insulin-like growth factors. Physiol Rev. 1996 Oct;76(4):1005-26.
8. Yang SY, Goldspink G. Different roles of the IGF-I Ec peptide (MGF) and mature IGF-I in myoblast proliferation and differentiation. FEBS Lett. 2002 Jul 3;522(1-3):156-60.
9. Armakolas A, Philippou A, Panteleakou Z, Nezos A, Sourla A, Petraki C, et al. Preferential expression of IGF-1Ec (MGF) transcript in cancerous tissues of human prostate: evidence for a novel and autonomous growth factor activity of MGF E peptide in human prostate cancer cells. Prostate. 2010 Aug;70(11):1233-42.
10. Stavropoulou A, Halapas A, Sourla A, Philippou A, Papageorgiou E, Papalois A, et al. IGF-1 expression in infarcted myocardium and MGF E peptide actions in rat cardiomyocytes in vitro. Mol Med. 2009 May-Jun;15(5-6):127-35.
11. Shavlakadze T, Winn N, Rosenthal N, Grounds MD. Reconciling data from transgenic mice that overexpress IGF-I specifically in skeletal muscle. Growth Horm IGF Res. 2005 Feb;15(1):4-18.
12. Oster MH, Fielder PJ, Levin N, Cronin MJ. Adaptation of the growth hormone and insulin-like growth factor-I axis to chronic and severe calorie or protein malnutrition. J Clin Invest. 1995 May;95(5):2258-65.
13. Sacco A, Morcavallo A, Pandini G, Vigneri R, Belfiore A. Differential signaling activation by insulin and insulin-like growth factors I and II upon binding to insulin receptor isoform A. Endocrinology. 2009 Aug;150(8):3594-602.
14. Belfiore A, Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Vigneri R. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. Endocr Rev. 2009 Oct;30(6):586-623.
15. Kalla Singh S, Tan QW, Brito C, De Leon M, Garberoglio C, De Leon D. Differential insulin-like growth factor II (IGF-II) expression: A potential role for breast cancer survival disparity. Growth Horm IGF Res. 2010 Apr;20(2):162-70.
16. Denley A, Cosgrove LJ, Booker GW, Wallace JC, Forbes BE. Molecular interactions of the IGF system. Cytokine Growth Factor Rev. 2005 Aug-Oct;16(4-5):421-39.
17. Whitten AE, Smith BJ, Menting JG, Margetts MB, McKern NM, Lovrecz GO, et al. Solution structure of ectodomains of the insulin receptor family: the ectodomain of the type 1 insulin-like growth factor receptor displays asymmetry of ligand binding accompanied by limited conformational change. J Mol Biol. 2009 Dec 18;394(5):878-92.
18. Braulke T. Type-2 IGF receptor: a multi-ligand binding protein. Horm Metab Res. 1999 Feb-Mar;31(2-3):242-6.
19. Myers MG, Jr., Sun XJ, Cheatham B, Jachna BR, Glasheen EM, Backer JM, et al. IRS-1 is a common element in insulin and insulin-like growth factor-I signaling to the phosphatidylinositol 3'-kinase. Endocrinology. 1993 Apr;132(4):1421-30.
20. Shelton JG, Steelman LS, White ER, McCubrey JA. Synergy between PI3K/Akt and Raf/MEK/ERK pathways in IGF-1R mediated cell cycle progression and prevention of apoptosis in hematopoietic cells. Cell Cycle. 2004 Mar;3(3):372-9.
21. Rosenfeld RG, Hwa V, Wilson E, Plymate SR, Oh Y. The insulin-like growth factor-binding protein superfamily. Growth Horm IGF Res. 2000 Apr;10 Suppl A:S16-7.
22. Clemmons DR, Busby WH, Arai T, Nam TJ, Clarke JB, Jones JI, et al. Role of insulin-like growth factor binding proteins in the control of IGF actions. Prog Growth Factor Res. 1995;6(2-4):357-66.
23. O'Connor JC, McCusker RH, Strle K, Johnson RW, Dantzer R, Kelley KW. Regulation of IGF-I function by proinflammatory cytokines: at the interface of immunology and endocrinology. Cell Immunol. 2008 Mar-Apr;252(1-2):91-110.
24. Walters TD, Griffiths AM. Mechanisms of growth impairment in pediatric Crohn's disease. Nat Rev Gastroenterol Hepatol. 2009 Sep;6(9):513-23.
25. Alpdogan O, Muriglan SJ, Kappel BJ, Doubrovina E, Schmaltz C, Schiro R, et al. Insulin-like growth factor-I enhances lymphoid and myeloid reconstitution after allogeneic bone marrow transplantation. Transplantation. 2003 Jun 27;75(12):1977-83.
26. Frauwirth KA, Thompson CB. Regulation of T lymphocyte metabolism. J Immunol. 2004 Apr 15;172(8):4661-5.
27. Hunt P, Eardley DD. Suppressive effects of insulin and insulin-like growth factor-1 (IGF1) on immune responses. J Immunol. 1986 Jun 1;136(11):3994-9.
28. Tapson VF, Boni-Schnetzler M, Pilch PF, Center DM, Berman JS. Structural and functional characterization of the human T lymphocyte receptor for insulin-like growth factor I in vitro. J Clin Invest. 1988 Sep;82(3):950-7.
29. Freund GG, Kulas DT, Way BA, Mooney RA. Functional insulin and insulin-like growth factor-1 receptors are preferentially expressed in multiple myeloma cell lines as compared to B-lymphoblastoid cell lines. Cancer Res. 1994 Jun 15;54(12):3179-85.
30. Robbins K, McCabe S, Scheiner T, Strasser J, Clark R, Jardieu P. Immunological effects of insulin-like growth factor-I--enhancement of immunoglobulin synthesis. Clin Exp Immunol. 1994 Feb;95(2):337-42.
31. Kooijman R, Coppens A, Hooghe-Peters E. Igf-I inhibits spontaneous apoptosis in human granulocytes. Endocrinology. 2002 Apr;143(4):1206-12.
32. Long E, Huynh HT, Zhao X. Involvement of insulin-like growth factor-1 and its binding proteins in proliferation and differentiation of murine bone marrow-derived macrophage precursors. Endocrine. 1998 Oct;9(2):185-92.
33. Pritchard J, Han R, Horst N, Cruikshank WW, Smith TJ. Immunoglobulin activation of T cell chemoattractant expression in fibroblasts from patients with Graves' disease is mediated

through the insulin-like growth factor I receptor pathway. J Immunol. 2003 Jun 15;170(12):6348-54.
34. Wiersinga WM. Autoimmunity in Graves' ophthalmopathy: the result of an unfortunate marriage between TSH receptors and IGF-1 receptors? J Clin Endocrinol Metab. 2011 Aug;96(8):2386-94.
35. Prummel MF, Strieder T, Wiersinga WM. The environment and autoimmune thyroid diseases. Eur J Endocrinol. 2004 May;150(5):605-18.
36. Vella A, Bouatia-Naji N, Heude B, Cooper JD, Lowe CE, Petry C, et al. Association analysis of the IGF1 gene with childhood growth, IGF-1 concentrations and type 1 diabetes. Diabetologia. 2008 May;51(5):811-5.
37. Chen W, Salojin KV, Mi QS, Grattan M, Meagher TC, Zucker P, et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I/IGF-binding protein-3 complex: therapeutic efficacy and mechanism of protection against type 1 diabetes. Endocrinology. 2004 Feb;145(2):627-38.
38. Murphy LJ. Insulin-like growth factor-I: a treatment for type 2 diabetes revisited. Endocrinology. 2006 Jun;147(6):2616-8.
39. Han X, Sosnowska D, Bonkowski EL, Denson LA. Growth hormone inhibits signal transducer and activator of transcription 3 activation and reduces disease activity in murine colitis. Gastroenterology. 2005 Jul;129(1):185-203.
40. El Yafi F, Winkler R, Delvenne P, Boussif N, Belaiche J, Louis E. Altered expression of type I insulin-like growth factor receptor in Crohn's disease. Clin Exp Immunol. 2005 Mar;139(3):526-33.
41. Thomas AG, Holly JM, Taylor F, Miller V. Insulin like growth factor-I, insulin like growth factor binding protein-1, and insulin in childhood Crohn's disease. Gut. 1993 Jul;34(7):944-7.
42. Matsumoto T, Gargosky SE, Iwasaki K, Rosenfeld RG. Identification and characterization of insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins (IGFBPs), and IGFBP proteases in human synovial fluid. J Clin Endocrinol Metab. 1996 Jan;81(1):150-5.
43. Pritchard J, Tsui S, Horst N, Cruikshank WW, Smith TJ. Synovial fibroblasts from patients with rheumatoid arthritis, like fibroblasts from Graves' disease, express high levels of IL-16 when treated with Igs against insulin-like growth factor-1 receptor. J Immunol. 2004 Sep 1;173(5):3564-9.
44. Bostrom EA, Svensson M, Andersson S, Jonsson IM, Ekwall AK, Eisler T, et al. Resistin and insulin/insulin-like growth factor signaling in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2011 Oct;63(10):2894-904.
45. Hansson HA, Tunhall S. Epidermal growth factor and insulin-like growth factor I are localized in different compartments of salivary gland duct cells. Immunohistochemical evidence. Acta Physiol Scand. 1988 Nov;134(3):383-9.
46. Kerr M, Lee A, Wang PL, Purushotham KR, Chegini N, Yamamoto H, et al. Detection of insulin and insulin-like growth factors I and II in saliva and potential synthesis in the salivary glands of mice. Effects of type 1 diabetes mellitus. Biochem Pharmacol. 1995 May 17;49(10):1521-31.
47. Kobayashi S, Kamino Y, Hiratsuka K, Kiyama-Kishikawa M, Abiko Y. Age-related changes in IGF-1 expression in submandibular glands of senescence-accelerated mice. J Oral Sci. 2004 Jun;46(2):119-25.
48. Mitsui R, Fujita-Yoshigaki J, Narita T, Matsuki-Fukushima M, Satoh K, Qi B, et al. Maintenance of paracellular barrier function by insulin-like growth factor-I in submandibular gland cells. Arch Oral Biol. 2010 Dec;55(12):963-9.
49. Limesand KH, Avila JL, Victory K, Chang HH, Shin YJ, Grundmann O, et al. Insulin-like growth factor-1 preserves salivary gland function after fractionated radiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010 Oct 1;78(2):579-86.
50. Grundmann O, Fillinger JL, Victory KR, Burd R, Limesand KH. Restoration of radiation therapy-induced salivary gland dysfunction in mice by post therapy IGF-1 administration. BMC Cancer. 2010;10:417.
51. Katz J, Stavropoulos F, Cohen D, Robledo J, Stewart C, Heft M. IGF-1 and insulin receptor expression in the minor salivary gland tissues of Sjogren's syndrome and mucoceles--immunohistochemical study. Oral Dis. 2003 Jan;9(1):7-13.
52. Markopoulos AK, Poulopoulos AK, Kayavis I, Papanayotou P. Immunohistochemical detection of insulin-like growth factor-I in the labial salivary glands of patients with Sjogren's syndrome. Oral Dis. 2000 Jan;6(1):31-4.
53. Emamian ES, Leon JM, Lessard CJ, Grandits M, Baechler EC, Gaffney PM, et al. Peripheral blood gene expression profiling in Sjogren's syndrome. Genes Immun. 2009 Jun;10(4):285-96.
54. Denko CW, Malemud CJ. Age-related changes in serum growth hormone, insulin-like growth factor-1 and somatostatin in system lupus erythematosus. BMC Musculoskelet Disord. 2004 Oct 20;5(1):37.

Ελληνική
ρευματολογία
2012,22(2)
ανασκόπηση

Γ.Ε. ΦΡΑΓΚΟΥΛΗΣ / Χ.Μ. ΜΟΥΤΣΟΠΟΥΛΟΣ / Μ.Ν. ΜΑΝΟΥΣΑΚΗΣ
Εργαστήριο και Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, Ιατρική Σχολή Αθηνών

Ακολουθώντας τα ίχνη του ΣΕΛ: Ελαττωματική κάθαρση των αποπτωτικών κυττάρων και των συντριμμάτων των νεκρωμένων κυττάρων στο σύνδρομο Sjögren

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο ΣΕΛ είναι μια χρόνια συστηματική αυτοάνοση νόσος, η οποία εμφανίζεται με ένα ευρύ και πολύμορφο φάσμα εκδηλώσεων που μπορεί να περιλαμβάνει οποιοδήποτε σύστημα του οργανισμού, με σημαντική νοσηρότητα ή/και θνησιμότητα.

Ορολογικά, ο ΣΕΛ χαρακτηρίζεται από ανοσολογική υπερδραστηριότητα με δημιουργία ανοσοσυμπλεγμάτων, υψηλά επίπεδα αυτοαντισωμάτων κατά ποικίλων πυρηνικών αντιγόνων και χαμηλά επίπεδα πρωτεϊνών του συμπληρώματος (κυρίως C3, C4 αλλά και C1q). Μεταξύ των αυτοαντισωμάτων, τα αντισώματα κατά διπλής έλικας DNA (anti-dsDNA) είναι ειδικά για το ΣΕΛ [1] και συμπεριλαμβάνονται στα διαγνωστικά χαρακτηριστικά της νόσου.

Αν και το ακριβές αίτιο του ΣΕΛ παραμένει άγνωστο, η πλέον συνεκτική θεωρία παθογένειας του νοσήματος βασίζεται στην ελαττωματική διαχείριση των θνήσκοντων και νεκρωμένων κυττάρων εκ μέρους του ανοσολογικού συστήματος των ασθενών, όπως έχει διαπιστωθεί τόσο στους ασθενείς, όσο και στα πειραματικά ζωικά πρότυπα της νόσου [2]. Αυτή η διαταραχή εμφανίζει πολλαπλές βιολογικές συνισταμένες, οι οποίες εκτείνονται από την ελαττωματική φαγοκυττάρωση των αποπτωτικών κυττάρων, την ελαττωματική αποδόμηση των συντριμμάτων των νεκρωμένων κυττάρων και τέλος την αυξημένη οψωνοποίηση και ενδοκυττάρωση του υλικού των νεκρωμένων κυττάρων από τα αυτοαντισώματα των ασθενών [2]. Έχει δε ως αποτέλεσμα την αυξημένη έκθεση και διέγερση του ανοσολογικού συστήματος των ασθενών από ανοσογόνα μόρια (τις λεγόμενες αλαρμίνες) γεγονός το οποίο πιθανότατα εξηγεί τις χρόνιες φλεγμονώδεις αντιδράσεις που χαρακτηρίζουν το νόσημα [3-7].

Το σύνδρομο Sjögren (σS) αποτελεί ένα χρόνιο αυτοάνοσο νόσημα, το οποίο κυρίως χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία και καταστροφή των εξωκρινών αδένων (κυρίως των σιελογόνων και των δακρυικών), η οποία συσχετίζεται με χρόνιες λεμφοκυτταρικές διηθήσεις των προσβεβλημένων ιστών και υπερ-δραστικότητα των Β λεμφοκυττάρων. Το κλινικό φάσμα της νόσου είναι ευρύ και κυμαίνεται από την οργανοειδική προσβολή των εξωκρινών αδένων (αυτοάνοση εντοπισμένη εξωκρινοπάθεια) έως τη δημιουργία πολυοργανικών βλαβών (συστηματική νόσος, σε περίπου 35% των ασθενών), αλλά και την ανάπτυξη Β-κυτταρικού λεμφώματος (σε περίπου 8% των ασθενών). Η υπερδραστικότητα των Β λεμφοκυττάρων, υποδεικνύεται από την παραγωγή πληθώρας αυτοαντισωμάτων (αντιπυρηνικά αντισώματα, αντισώματα κατά των ριβονουκλεοπρωτεϊνών Ro/SSA και La/SSB, αντισώματα κατά των ιστονών και του DNA μονής έλικας), την παρουσία του ρευματοειδούς παράγοντα, κρυοσφαιρινών και υπερ-γαμμασφαιριναιμίας [4]. Οι σημαντικές ομοιότητες του σS και του ΣΕΛ σε κλινικό, ορολογικό, ιστοπαθολογικό και ανοσογενετικό επίπεδο, πιθανά υποδηλώνουν κοινούς μηχανισμούς παθογένεσης [8, 9]. Το γεγονός αυτό μας παρακίνησε να μελετήσουμε την ικανότητα των φαγοκυττάρων του περιφερικού αίματος του σS για φαγοκυττάρωση αποπτωτικών κυττάρων και νεκρωτικού υλικού. Στην συνέχεια, παρατίθενται τα μέχρι τώρα δεδομένα της διεθνούς βιβλιογραφίας σχετικά με την διαχείριση των θνήσκωντων και νεκρωμένων κυττάρων εκ μέρους των φαγοκυττάρων των ασθενών με ΣΕΛ, καθώς και τα πρωταρχικά ευρήματα μας σε ασθενείς με σS.

Αυτοαντισώματα και αυτοαντιγόνα στο ΣΕΛ και στο σS.

Στην παθογένεση του ΣΕΛ και του σS, ιδιαίτερα σημαντικό ρόλο φαίνεται να κατέχει η παραγωγή αυτοαντισωμάτων κατά ειδικών στοιχείων των πυρήνων των κυττάρων αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA). Στην κλινική πράξη αυτά τα αυτοαντισώματα ανιχνεύονται συλλογικά με την τεχνική του έμμεσου ανοσοφθορισμού. Λαμβάνοντας υπόψη ότι η

παραγωγή αυτοαντισωμάτων συνδέεται με πολλές ρευματικές παθήσεις, η στόχευση των πρωτεϊνών και άλλων στοιχείων των πυρήνων των κυττάρων αποτελεί ένα ιδιόμορφο αυτοάνοσο χαρακτηριστικό, τόσο στο ΣΕΛ όσο και στο σS. Πρόσφατες μελέτες έχουν αποδώσει πιθανές εξηγήσεις για αυτή τη στόχευση, οι οποίες συγκλίνουν στο ότι ορισμένα αυτομόρια (δηλ. φυσιολογικά στοιχεία του εαυτού) έχουν την ικανότητα επαγωγής ανοσολογικών αποκρίσεων, σε μια βιολογική διεργασία η οποία είναι γνωστή ως «πρότυπο ανοσολογικής αναγνώρισης κατάστασης κινδύνου» (danger model), κατά την οποία ενεργοποιούνται οι μηχανισμοί έμφυτης ανοσίας (innate immunity) με σκοπό την ανοσολογική άμυνα [10]. Από την άλλη πλευρά, σε άτομα με ειδική γενετική προδιάθεση, η διεργασία αυτή πιθανά συμβάλλει στην ανάπτυξη αυτοανοσίας. Σήματα «κατάστασης κινδύνου» μπορεί να προκύψουν τόσο από εξωγενείς όσο και από ενδογενείς πηγές. Εξωγενείς πηγές περιλαμβάνουν μόρια μικροοργανισμών, γνωστά ως PAMPs (Pathogen Associated Molecular Patterns, δηλ. μοριακά προτύπα που σχετίζονται με παθογόνους μικροοργανισμούς), όπως ενδοτοξίνες και άλλα μόρια προερχόμενα από βακτήρια, ιούς, και μύκητες [11]. Τα ενδογενή μόρια ονομάζονται DAMPs (death/or damage-associated molecular patterns, δηλ. μοριακά προτύπα που σχετίζονται με κίνδυνο θανάτου ή ιστικών βλαβών). DAMPs είναι δυνατόν να προκύψουν μετά τον τραυματισμό ιστών ή κυτταρικού θανάτου και είναι φυσιολογικές ουσίες που αποκτούν ανοσολογική δραστηριότητα όταν αλλοιώνονται ή όταν απελευθερώνονται από την κανονική ενδοκυττάρια εντόπιση τους [10]. Μεταξύ των PAMPs και των DAMPs, τα μόρια DNA και RNA παρουσιάζουν σημαντική ανοσολογική δραστικότητα, διεγείροντας ειδικούς υποδοχείς TLR (Toll-like receptors) των ανοσοκυττάρων, όπως οι υποδοχείς TLR-3 (από διπλής-έλικος RNA μόρια ιικής προέλευσης), οι TLR-7 (από μονής-έλικος RNA) και οι TLR-9 (από βακτηριακά DNA, εμπλουτισμένα με μοτίβα CpG, τα λεγόμενα CpG DNA) [12]. Επιπλέον, αν και το DNA των θηλαστικών είναι γενικά ανοσολογικά ανενεργό (λόγω της σπανιότητας των μοτίβων CpG), μπορεί επίσης να ερεθίσει κύτταρα, εφόσον εισαχθεί στο κυτταρόπλασμα από εναλλακτικές οδούς, όπως η διαμόλυνση DNA ή μέσω πρωτεϊνών που δεσμεύουν DNA [11]. Στο πλαίσιο του ΣΕΛ και του σS, τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι τα μόρια επαγωγής αυτοανοσίας, κατέχοντας εγγενή ανοσολογική δραστικότητα, είναι δυνατόν να παίζουν ρόλο επικουρικών μορίων επαγωγής ανοσολογικής απόκρισης (adjuvants), τόσο για αποκρίσεις κατά αυτών καθαυτών, όσο και κατά των μορίων που αυτά συνοδεύουν. Μάλιστα, η αντιγονοειδική στόχευση των πυρηνικών μορίων στο ΣΕΛ και στο σS πιθανά σχετίζεται με μία αυξημένη έκθεση των ανοσολογικών συστημάτων των ασθενών σε «επικίνδυνα προϊόντα», όπως είναι δυνατόν να προκύψει από την αυξημένη φλεγμονώδη καταστροφή των ιστών (αύξηση του φορτίου των αποπτωτικών και νεκρωμένων κυττάρων) ή από ελαττωματική κάθαρση των προϊόντων των κυττάρων αυτών [13].

Κυτταρικός θάνατος και ανοσολογική απόκριση.

Η απόπτωση ή προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος αποτελεί φυσιολογική βιολογική διεργασία, ιδιαίτερα σημαντική, τόσο κατά την εμβρυογένεση, όσο και καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του οργανισμού, δεδομένου οτι συντελεί στη διατήρηση της ομοιόστασής αυτού [14]. Η απόπτωση είναι ενεργητικό φαινόμενο, το οποίο χαρακτηρίζεται από συγκεκριμένες δομικές και μορφολογικές αλλαγές. Στο αποπίπτον κύτταρο παρατηρείται: συρρίκνωση και κατακερματισμός του πυρήνα, συμπύκνωση της χρωματίνης, πέψη των πρωτεϊνών του κυτταροσκελετού, κατακερματισμός της κυτταρικής μεμβράνης και, τέλος, σχηματισμός αποπτωτικών κυστιδίων (apoptotic blebs). Τα κυστίδια αυτά προσλαμβάνονται από τα φαγοκύτταρα του οργανισμού (μονοκύτταρα/μακροφάγα, ουδετερόφιλα, δενδριτικά κύτταρα, καθώς και άλλα μη-επαγγελματικά φαγοκύτταρα, όπως τα επιθηλιακά κύτταρα) [15]. Η απομάκρυνση των αποπτωτικών κυττάρων είναι μια διαδικασία στην οποία φυσιολογικά συμμετέχουν ποικίλοι μηχανισμοί της κυτταρικής και χυμικής ανοσίας, όπως η οψωνοποίηση από φυσικά IgM αυτοαντισώματα και γεφυροποιών μορίων (bridging molecules) και η οποία φυσιολογικά οδηγεί στην παραγωγή αντιφλεγμονωδών κυτταροκινών (όπως η IL-10 και ο TGFβ) [16]. Ωστόσο, εάν τα αποπτωτικά κύτταρα δεν απομακρυνθούν εγκαίρως και επαρκώς από το φαγοκυτταρικό σύστημα, τότε περιπίπτουν σε κατάσταση «δευτερογενούς νέκρωσης». Η τελευταία χαρακτηρίζεται από ρήξη της κυτταρικής μεμβράνης και απελευθέρωση ενδοκυττάριων στοιχείων. Μάλιστα, τα εκλυόμενα ενδοκυττάρια στοιχεία έχουν ιδιαίτερες ανοσολογικές και φλεγμονώδεις ιδιότητες δεδομένου ότι έχουν υποστεί βιοχημικές τροποποιήσεις από ενδονουκλεάσες και πρωτεάσες κατά τη διάρκεια της απόπτωσης [5, 6, 17]. Μεταξύ άλλων, από τα νεκρωμένα κύτταρα εκλύονται ποικίλα μόρια, ως «σήματα κινδύνου» (danger signals), οι λεγόμενες «αλαρμίνες» (όπως π.χ. η πρωτεΐνη HMGB-1). Με αυτό τον τρόπο, το ανοσοποιητικό σύστημα έρχεται για πρώτη φορά σε επαφή με άγνωστα μέχρι πρότινος αντιγόνα του «εαυτού»

(αυτοαντιγόνα) με συνέπεια την παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών (pro-inflammatory cytokines) και την επαγωγή αυτοαντισωματικών αποκρίσεων [3]. Συνοψίζοντας, η ελαττωματική αποκομιδή των αποπτωτικών κυττάρων, είναι δυνατόν να οδηγήσει στη δημιουργία δευτερογενώς νεκρωμένων κυττάρων και, στη συνέχεια, στην έναρξη αυτοάνοσων και φλεγμονωδών αντιδράσεων [18].

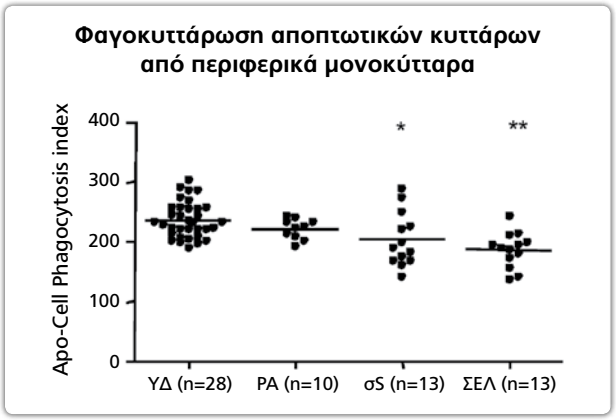
Ελαττωματική κάθαρση αποπτωτικών κυττάρων και επαγωγή αυτοανοσίας στο ΣΕΛ.

Μελέτες στον άνθρωπο αλλά και σε ζωικά μοντέλα, έχουν υποδείξει την διαταραχή στην αναγνώριση και την απομάκρυνση των αποπτωτικών κυττάρων από τα φαγοκύτταρα του ΣΕΛ, η οποία πιστεύεται ότι συμβάλλει σημαντικά στην παθογένεια του νοσήματος [2] [19, 20].

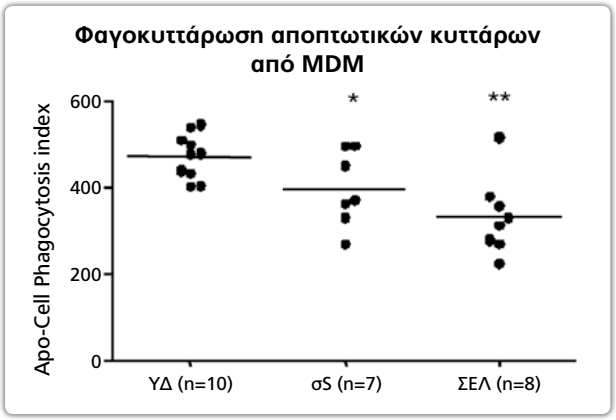
Το 1998, οι Herrmann και συν. έδειξαν ότι τα μακροφάγα που προέρχονται από μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος των ασθενών με ΣΕΛ (monocytes-derived macrophages – MDM) εμφανίζουν μειωμένη ικανότητα για φαγοκυττάρωση αποπτωτικών κυττάρων, σε σύγκριση με αυτά των υγιών ατόμων. Η διαταραχή αυτή δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την ενεργότητα της νόσου (δείκτης SLEDAI) ή με τη λήψη κορτικοστεροειδών [21]. Σε μεταγενέστερη μελέτη, οι Ren και συν. υπέδειξαν επίσης ότι τα MDM των ασθενών με ΣΕΛ παρουσιάζουν ελαττωματική ικανότητα φαγοκυττάρωσης αποπτωτικών κυττάρων σε σύγκριση με αυτά των υγιών. Σε αυτή τη μελέτη η φαγοκυτταρική ικανότητα συσχετίστηκε αρνητικά με την ενεργότητα της νόσου, τα επιπέδα των αντι-dsDNA αντισωμάτων, τα επίπεδα C3 και C4 του συμπληρώματος στον ορό, της αλβουμίνης, της αιμοσφαιρίνης, του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων του αίματος καθώς και της ταχύτητας καθίζησης των ερυθροκυττάρων [22]. Οι Bijl και συν. μελετώντας επίσης τη φαγοκυττάρωση αποπτωτικών κυττάρων από MDM ασθενών με ΣΕΛ και από υγιή άτομα ανέδειξαν το σημαντικό ρόλο που παίζουν στοιχεία του ορού σε αυτή τη διεργασία. Ειδικότερα έδειξαν ότι στοιχεία του ορού αίματος προάγουν την φαγοκυττάρωση αποπτωτικού υλικού από MDM υγιών ατόμων και μάλιστα η επίδραση αυτή ήταν μεγαλύτερη όταν αυτός προερχόταν από υγιείς δότες σε σύγκριση με τον ορό ασθενών με ΣΕΛ. Μάλιστα, τα επίπεδα της φαγοκυττάρωσης σχετίζονταν θετικά με τα επίπεδα των κλασμάτων C1q, C3 και C4, στον ορό των ασθενών με ΣΕΛ [23]. Τα ευρήματα αυτά υποστηρίζονται και από την μελέτη των Tas και συν., οι οποίοι επιπλέον υπέδειξαν και την «ενδογενή» διαταραχή φαγοκυττάρωσης την οποία εμφανίζουν τα MDM των ασθενών με ΣΕΛ [24]. Η ελαττωματική φαγοκυττάρωση αποπτωτικών κυττάρων στο ΣΕΛ υποδεικνύεται επίσης και από την αυξημένη συσσώρευση αποπτωτικών κυττάρων η οποία ανευρίσκεται στα βλαστικά κέντρα των λεμφαδένων των ασθενών με ΣΕΛ [25].

Τα παραπάνω δεδομένα υποστηρίζουν ότι στην ελαττωματική φαγοκυττάρωση αποπτωτικού υλικού στους ασθενείς με ΣΕΛ συμβάλλει τόσο η ενδογενής διαταραχή των κυττάρων αυτών, όσο και διαταραχή της λειτουργείας παραγόντων του ορού αίματος, όπως το συμπλήρωμα. Δεδομένου ότι ο μηχανισμός του συμπληρώματος συμμετέχει στην απομάκρυνση των νεκρών κυττάρων, η διαταραχή του είναι ικανή να οδηγήσει σε συσσώρευση νεκρών κυττάρων και την επαγωγή των μηχανισμών της έμφυτης ανοσίας. Αξίζει να σημειωθεί ότι δεδομένου ότι τα κυστίδια επιφανείας των αποπτωτικών κυττάρων (apoptotic blebs) μπορούν επίσης να δεσμεύουν συμπλήρωμα, σε καταστάσεις έλλειψης ή άλλης διαταραχής συμπληρώματος, οι δομές αυτές είναι δυνατόν να διαφεύγουν στην περιφέρεια και να προκαλούν ανοσολογικές αποκρίσεις (παραγωγή κυκλοφορούντων ανοσοσυμπλεγμάτων) και τελικά ιστικές βλάβες, ιδίως στα αγγεία.. Εξάλλου, βλάβες στο γονίδιο που κωδικοποιεί για το μόριο συμπληρώματος C1q στους ανθρώπους έχουν συσχετισθεί ισχυρά με την εκδήλωση ΣΕΛ [26]. Παρόμοιες εκτιμήσεις αφορούν στο ρόλο που διαδραματίζουν άλλες πρωτεΐνες, όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη, όπου η ανεπάρκειά τους είναι δυνατόν να οδηγήσει σε μειωμένη κάθαρση και ενισχυμένη αυτοδραστικότητα. Στο σύνολό τους, τα πειραματικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η επαγωγή των αντιπυρηνικών αντισωμάτων είναι αποτέλεσμα διαταραχών στην παραγωγή ή/και στη συσσώρευση «μορίων κινδύνου» από αποπτωτικά ή νεκρά κύτταρα, που τελικά πυροδοτούν και ενισχύουν ειδικές ανοσολογικές αντιδράσεις. Επιπλέον, δεδομένου ότι ο κυτταρικός θάνατος οδηγεί στην απελευθέρωση αλαρμινών, κατά πάσα πιθανότητα το περιβάλλον του ανοσοποιητικού συστήματος των ασθενών με ΣΕΛ, κατακλύζεται από «μόρια κινδύνου» που μπορούν να προάγουν την ανοσολογική υπερδραστηριότητα και τις αυτοάνοσες αντιδράσεις στους ασθενείς [26-28].

Στο ΣΕΛ, η ανεπαρκής απομάκρυνση των αποπτωτικών κυττάρων, οδηγεί σε συσσώρευση ενδοπυρηνικών συντριμμάτων σε διάφορους ιστούς, τα οποία περιέχουν πληθώρα αυτοαντιγόνων. Στα βλαστικά κέντρα των λεμφαδένων, τα αυτοαντιγόνα αυτά μπορεί να δράσουν ως αντιγόνο, παρέχοντας μηνύματα επιβίωσης και πολλαπλασιασμού σε αυτοαντιδραστικά Β-λεμφοκύτταρα, όπως παράγονται από τυχαίες διεργασίες σωματικής μετάλλαξης. Έτσι, αντιγόνα που προέρχονται από τα αποπτωτικά κύτταρα είναι δυνατόν να συμβάλλουν στην



εικόνα 1. Μειωμένη φαγοκυττάρωση αποπτωτικών κυττάρων από τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος των ασθενών με σS και με ΣΕΛ, αλλά όχι αυτών με PA και των υγιών δοτών (ΥΔ). *: p=0.01, **: p<0.0001, σε σύγκριση με τους ΥΔ.



εικόνα 2. Μειωμένη φαγοκυττάρωση αποπτωτικών κυττάρων από τα MDM των ασθενών με σS και με ΣΕΛ αλλά όχι αυτών με PA και των υγιών δοτών (ΥΔ). *: οριακή στατιστική σημαντικότητα p=0.07, **: p=0.008, σε σύγκριση με τους ΥΔ.

επαγωγή των αυτοάνοσων φαινομένων που παρατηρούνται σε ασθενείς με ΣΕΛ.

Αυξημένη πρόσληψη πυρηνικών στοιχείων από τα φαγοκύτταρα των ασθενών με ΣΕΛ - ρόλος των αυτοαντισωμάτων και του ενζύμου DNase-I.

Στους ασθενείς με ΣΕΛ, έχουν παρατηρηθεί αυξημένα επίπεδα κυκλοφορούντων πυρηνικών στοιχείων [29]. Η παρουσία τους αποδίδεται στην ελαττωματική αποκομιδή των αποπτωτικών κυττάρων και σε αυξημένη συχνότητα απόπτωσης στις περιοχές της ιστικής βλάβης [21, 22, 24, 30]. Από την άλλη πλευρά, πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι όταν σε δείγματα αίματος ασθενών με ΣΕΛ προστίθεται υλικό νεκρωμένων κυττάρων (με την μορφή δευτερογενώς νεκρωμένων κυττάρων, SNEC: secondarily necrotic cell–derived material), υπάρχει σημαντικά αυξημένη πρόσληψη από τα φαγοκύτταρα (τα μονοκύτταρα και ουδετερόφιλα), στο 50% περίπου των ασθενών [29, 31]. Σε αυτό, σημαντικό ρόλο φαίνεται ότι κατέχουν τα κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα των ασθενών. Ειδικότερα, τα αντι-dsDNA αντισώματα του ΣΕΛ έχουν δειχθεί ότι επάγουν τη φαγοκυττάρωση SNEC από τα φαγοκύτταρα του περιφερικού αίματος [13, 32]. Επιπλέον, πρόσφατα δείχθηκε ότι τα κλάσματα IgG που προέρχονται από ασθενείς με ΣΕΛ μετατρέπουν φαγοκύτταρα υγιών ατόμων σε επιδεκτικά για φαγοκυττάρωση SNEC [7]. Από την άλλη πλευρά, η φαγοκυττάρωση νεκρωμένων στοιχείων πιθανά συμβάλλει στην επαγωγή φλεγμονωδών διεργασιών. Μάλιστα, όταν επάγεται πρόσληψη SNEC από φυσιολογικά φαγοκύτταρα, έχει δειχθεί ότι προκαλείται έντονη έκκριση φλεγμονωδών κυτταροκινών, όπως η IL-8, η IL-1β, ο TNFα, η IFNα, και η IL-18 [29]. Από την άλλη πλευρά, η DNase-I, το κλάσμα συμπληρώματος C1q και άλλα στοιχεία του ορού αίματος κατέχουν επίσης σημαντικό ρόλο στην κατεργασία και αποδόμηση των πυρηνικών στοιχείων που εκλύονται από τα νεκρωτικά κύτταρα, και μάλιστα θεωρούνται ως εφεδρικός μηχανισμός του φαγοκυτταρικού συστήματος [33-35]. Στο πλαίσιο αυτό είναι πιθανό ότι η μειωμένη δραστικότητα του ένζυμου DNase-I, η οποία παρατηρείται στον ορό αίματος των ασθενών με ΣΕΛ, πιθανότατα συμμετέχει στην παθογένεια του ΣΕΛ [35].

Ενδείξεις διαταραγμένης φαγοκυττάρωσης αποπτωτικών κυττάρων και συγκριμάτων νεκρωμένων κυττάρων στο σύνδρομο Sjögren

Πρόσφατα, βασιζόμενοι στη διαπιστωμένη ορολογική, ανοσογενετική και παθολογοανατομική ομοιότητα μεταξύ του ΣΕΛ και του σS, διερευνήσαμε την ικανότητα φαγοκυττάρωσης αποπτωτικών κυττάρων και SNEC στο

εικόνα 3. Αυξημένη φαγοκυττάρωση νεκρωτικού υλικού από τα μονοκύτταρα και τα κοκκιοκύτταρα του περιφερικού αίματος των ασθενών με σS και με ΣΕΛ αλλά όχι από τα φαγοκύτταρα των ασθενών με PA και των υγιών δοτών (ΥΔ). (SNEC-phagocytosis index: δείκτης ποσοτικοποίησης της φαγοκυττάρωσης αποπτωτικών κυττάρων με βάση τα αποτελέσματα από την κυτταρομετρία ροής). *: p=0.002, **: p=0.003, ***: p=0.0007, ****: p<0.0001 σε σύγκριση με τους ΥΔ.

περιφερικό αίμα ασθενών με σS και σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες. Για την καλύτερη αξιολόγηση των αποτελεσμάτων, η μελέτη συμπεριέλαβε δείγματα ασθενών με ΣΕΛ και PA. Στα πειράματα αυτά διαπιστώσαμε ότι τόσο τα μονοκύτταρα του περιφερικού αίματος των ασθενών με ΣΕΛ, όσο και των ασθενών με σS (αλλά των ασθενών με PA) παρουσιάζουν στατιστικά σημαντικά ελαττωμένη ικανότητα φαγοκυττάρωσης αποπτωτικών κυττάρων (p=0.01 και p<0.0001, αντίστοιχα, σε σύγκριση με τους υγιείς μάρτυρες) (**Εικόνα 1**). Μάλιστα, τα επίπεδα φαγοκυττάρωσης των αποπτωτικών κυττάρων συσχετίστηκαν αρνητικά με την ενεργότητα της νόσου, τόσο στους ασθενείς με σS (p=0.002), όσο και στους ασθενείς με ΣΕΛ (p=0.003). Επιπλέον, η μελέτη φαγοκυττάρωσης αποπτωτικών κυττάρων σε παρασκευάσματα MDM από ασθενείς με σS και ΣΕΛ υπέδειξε την παρουσία ενδογενούς διαταραχής των μακροφάγων σε ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών (**Εικόνα 2**). Τα πρωταρχικά ευρήματα μας επιβεβαιώνουν τις προηγούμενες μελέτες στο ΣΕΛ, και επιπλέον αποκαλύπτουν την ύπαρξη διαταραχής στην αποκομιδή των αποπτωτικών κυττάρων και στους ασθενείς με σS. Από την άλλη πλευρά, τόσο τα μονοκύτταρα, όσο και τα κοκκιοκύτταρα του περιφερικού αίματος των ασθενών με ΣΕΛ και των ασθενών με σS που μελετήθηκαν, εμφανίζουν σημαντικά αυξημένη πρόσληψη SNEC, σε σύγκριση με τους υγιείς δότες, αλλά και τους ασθενείς με PA (**Εικόνα 3**), γεγονός το οποίο συσχετίστηκε με τη βαρύτητα της νόσου τόσο στους μελετηθέντες ασθενείς με ΣΕΛ (δείκτης SLICC), όσο και στους ασθενείς με σS (δείκτης SSDDI, και η παρουσία εξωαδενικών εκδηλώσεων). Περαιτέρω μελέτες χρειάζονται να διερευνήσουν κατά πόσο διαταραχές στην σύσταση του ορού αίματος των ασθενών με ΣΕΛ και σS (όπως π.χ. αυτοαντισώματα, μειωμένα επίπεδα συμπλήρωματος) ευθύνονται για την ελαττωματική φαγοκυττάρωση των αποπτωτικών κυττάρων και την αυξημένη φαγοκυττάρωση SNEC, που παρατηρούνται.

ΣΥΝΟΨΗ

Με βάση τα διαθέσιμα πειραματικά δεδομένα στους ασθενείς με ΣΕΛ και σS μπορεί να διαμορφωθεί ένα πρότυπο παθογένειας των νοσημάτων αυτών σύμφωνα με το οποίο η ελαττωματική αποκομιδή των κυττάρων που αποπίπτουν (είτε στα πλαίσια φυσιολογικών διεργασιών απόπτωσης, είτε μετά από εξωγενή αποπτογόνα ερεθίσματα) οδηγεί βαθμιαία στην συσσώρευση συγκριμάτων νεκρωμένων κυττάρων στους προσβαλλόμενους ιστούς. Στην συνέχεια, τα συγκρίματα οψωνινοποιούνται (από τα αυτοαντισώματα κατά πυρηνικών αντιγόνων) και φαγοκυτταρώνονται από τα φαγοκύτταρα του περιφερικού αίματος, γεγονός το οποίο οδηγεί στην παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την επαγωγή αυτοανόσων φαινομένων. Για τις παρατηρούμενες δυσλειτουργίες των μηχανισμών διαχείρισης των θνήσκωντων και νεκρωμένων κυττάρων πιθανότατα ευθύνονται τόσο ενδογενείς διαταραχές των φαγοκυττάρων, όσο και ορο-

λογικές διαταραχές, όπως η ύπαρξη αυτοαντισωμάτων, τα ελαττωμένα επίπεδα των κλασμάτων C3 και C4 του συμπληρώματος και η μειωμένη δραστικότητα του ένζυμου DNAse-I.

Βιβλιογραφία

1. Munoz LE, Gaipl US, Herrmann M. Predictive value of anti-dsDNA autoantibodies: importance of the assay. Autoimmun Rev. 2008 Sep;7(8):594-7.
2. Munoz LE, Janko C, Schulze C, Schorn C, Sarter K, Schett G, et al. Autoimmunity and chronic inflammation - two clearance-related steps in the etiopathogenesis of SLE. Autoimmun Rev. 2010 Nov;10(1):38-42.
3. Munoz LE, van Bavel C, Franz S, Berden J, Herrmann M, van der Vlag J. Apoptosis in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Lupus. 2008 May;17(5):371-5.
4. Mavragani CP, Moutsopoulos HM. The geoepidemiology of Sjogren's syndrome. Autoimmun Rev. 2010 Mar;9(5):A305-10.
5. Savill J, Dransfield I, Gregory C, Haslett C. A blast from the past: clearance of apoptotic cells regulates immune responses. Nat Rev Immunol. 2002 Dec;2(12):965-75.
6. Scaffidi P, Misteli T, Bianchi ME. Release of chromatin protein HMGB1 by necrotic cells triggers inflammation. Nature. 2002 Jul 11;418(6894):191-5.
7. Grossmayer GE, Munoz LE, Weber CK, Franz S, Voll RE, Kern PM, et al. IgG autoantibodies bound to surfaces of necrotic cells and complement C4 comprise the phagocytosis promoting activity for necrotic cells of systemic lupus erythaematosus sera. Ann Rheum Dis. 2008 Nov;67(11):1626-32.
8. Manoussakis MN, Georgopoulou C, Zintzaras E, Spyropoulou M, Stavropoulou A, Skopouli FN, et al. Sjogren's syndrome associated with systemic lupus erythematosus: clinical and laboratory profiles and comparison with primary Sjogren's syndrome. Arthritis Rheum. 2004 Mar;50(3):882-91.
9. Moutsopoulos HM, Klippel JH, Pavlidis N, Wolf RO, Sweet JB, Steinberg AD, et al. Correlative histologic and serologic findings of sicca syndrome in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1980 Jan;23(1):36-40.
10. Bianchi ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. J Leukoc Biol. 2007 Jan;81(1):1-5.
11. Miyake Y, Yamasaki S. Sensing necrotic cells. Adv Exp Med Biol. 2012;738:144-52.
12. Amarante MK, Watanabe MA. Toll-like receptor 3: involvement with exogenous and endogenous RNA. Int Rev Immunol. 2010 Dec;29(6):557-73.
13. Schulze C, Munoz LE, Franz S, Sarter K, Chaurio RA, Gaipl US, et al. Clearance deficiency--a potential link between infections and autoimmunity. Autoimmun Rev. 2008 Oct;8(1):5-8.
14. Henson PM, Bratton DL, Fadok VA. The phosphatidylserine receptor: a crucial molecular switch? Nat Rev Mol Cell Biol. 2001 Aug;2(8):627-33.
15. Cohen JJ, Duke RC, Fadok VA, Sellins KS. Apoptosis and programmed cell death in immunity. Annu Rev Immunol. 1992;10:267-93.
16. Voll RE, Herrmann M, Roth EA, Stach C, Kalden JR, Girkontaite I. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. Nature. 1997 Nov 27;390(6658):350-1.
17. Mevorach D, Trahtemberg U, Krispin A, Attalah M, Zazoun J, Tabib A, et al. What do we mean when we write «senescence,» «apoptosis,» «necrosis,» or «clearance of dying cells»? Ann N Y Acad Sci. 2010 Oct;1209:1-9.
18. Munoz LE, Lauber K, Schiller M, Manfredi AA, Herrmann M. The role of defective clearance of apoptotic cells in systemic autoimmunity. Nat Rev Rheumatol. 2010 May;6(5):280-9.
19. Licht R, Dieker JW, Jacobs CW, Tax WJ, Berden JH. Decreased phagocytosis of apoptotic cells in diseased SLE mice. J Autoimmun. 2004 Mar;22(2):139-45.
20. Gaipl US, Kuhn A, Sheriff A, Munoz LE, Franz S, Voll RE, et al. Clearance of apoptotic cells in human SLE. Curr Dir Autoimmun. 2006;9:173-87.
21. Herrmann M, Voll RE, Zoller OM, Hagenhofer M, Ponner BB, Kalden JR. Impaired phagocytosis of apoptotic cell material by monocyte-derived macrophages from patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 1998 Jul;41(7):1241-50.
22. Ren Y, Tang J, Mok MY, Chan AW, Wu A, Lau CS. Increased apoptotic neutrophils and macrophages and impaired macrophage phagocytic clearance of apoptotic neutrophils in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2003 Oct;48(10):2888-97.
23. Bijl M, Reefman E, Horst G, Limburg PC, Kallenberg CG. Reduced uptake of apoptotic cells by macrophages in systemic lupus erythematosus: correlates with decreased serum levels of complement. Ann Rheum Dis. 2006 Jan;65(1):57-63.
24. Tas SW, Quartier P, Botto M, Fossati-Jimack L. Macrophages from patients with SLE and rheumatoid arthritis have defective adhesion in vitro, while only SLE macrophages have impaired uptake of apoptotic cells. Ann Rheum Dis. 2006 Feb;65(2):216-21.
25. Baumann I, Kolowos W, Voll RE, Manger B, Gaipl U, Neuhuber WL, et al. Impaired uptake of apoptotic cells into tingible body macrophages in germinal centers of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2002 Jan;46(1):191-201.
26. Walport MJ, Davies KA, Botto M. C1q and systemic lupus erythematosus. Immunobiology. 1998 Aug;199(2):265-85.
27. Urbonaviciute V, Furnrohr BG, Meister S, Munoz L, Heyder P, De Marchis F, et al. Induction of inflammatory and immune responses by HMGB1-nucleosome complexes: implications for the pathogenesis of SLE. J Exp Med. 2008 Dec 22;205(13):3007-18.
28. Pisetsky DS. The role of innate immunity in the induction of autoimmunity. Autoimmun Rev. 2008 Oct;8(1):69-72.
29. Munoz LE, Janko C, Grossmayer GE, Frey B, Voll RE, Kern P, et al. Remnants of secondarily necrotic cells fuel inflammation in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum. 2009 Jun;60(6):1733-42.
30. Gaipl US, Munoz LE, Grossmayer G, Lauber K, Franz S, Sarter K, et al. Clearance deficiency and systemic lupus erythematosus (SLE). J Autoimmun. 2007 Mar-May;28(2-3):114-21.
31. Munoz LE, Janko C, Chaurio RA, Schett G, Gaipl US, Herrmann M. IgG opsonized nuclear remnants from dead cells cause systemic inflammation in SLE. Autoimmunity. 2010 Apr;43(3):232-5.
32. Limburg PC, Bijl M. Autoantibodies to opsonins of apoptotic cells in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis. 2005 Dec;64(12):1669-70.
33. Gaipl US, Sheriff A, Franz S, Munoz LE, Voll RE, Kalden JR, et al. Inefficient clearance of dying cells and autoreactivity. Curr Top Microbiol Immunol. 2006;305:161-76.
34. Bottcher A, Gaipl US, Furnrohr BG, Herrmann M, Girkontaite I, Kalden JR, et al. Involvement of phosphatidylserine, alphavbeta3, CD14, CD36, and complement C1q in the phagocytosis of primary necrotic lymphocytes by macrophages. Arthritis Rheum. 2006 Mar;54(3):927-38.
35. Gaipl US, Beyer TD, Heyder P, Kuenkele S, Bottcher A, Voll RE, et al. Cooperation between C1q and DNase I in the clearance of necrotic cell-derived chromatin. Arthritis Rheum. 2004 Feb;50(2):640-9.

Ελληνική
ρευματολογία
2012,22(2)
ανασκόπηση

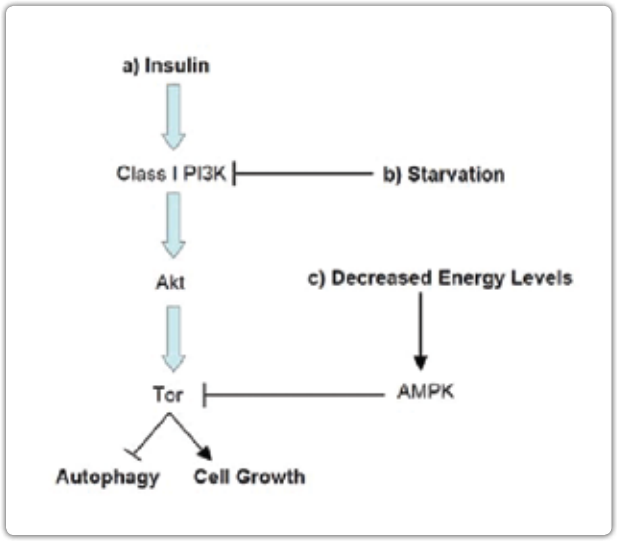
ΠΡΟΔΡΟΜΟΣ ΣΙΔΗΡΟΠΟΥΛΟΣ[1] / ΗΛΙΑΣ ΣΤΑΓΑΚΗΣ[2]
[1] Επίκουρος Καθηγητής Ρευματολογίας, Κλινική Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργιολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης
[2] Κλινική Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργιολογίας, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Ρύθμιση των ανοσολογικών αποκρίσεων μέσω της αυτοφαγίας

Περίληψη
Η αυτοφαγία (autophagy) είναι μια καταβολική διαδικασία με την οποία αποσυντίθενται τα συστατικά του κυττάρου μέσω των λυσοσωμάτων σε απόκριση προς διάφορα εξωτερικά ή εσωτερικά ερεθίσματα. Πρόκειται για αυστηρά ελεγχόμενη λειτουργία που παίζει σημαντικό ρόλο στην κυτταρική ανάπτυξη και πολλαπλασιασμό και γενικότερα την ομοιοστασία. Διαταραχές της αυτοφαγίας έχουν συσχετιστεί με πολλές ανθρώπινες ασθένειες, όπως τον καρκίνο, την κυστική ίνωση καθώς και καρδιακά και νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα αναδεικνύουν το ρόλο της αυτοφαγίας σε ποικίλλες ανοσοκολογικές αποκρίσεις όπως η παραγωγή τύπου Ι ιντεφερόνης, φλεγμονωδών κυτταροκινών και η λειτουργία των βοηθητικών CD4+ Τ λεμφοκυττάρων. Ιδιαίτερα σημαντικά είναι τα ευρήματα από γενετικές μελέτες όπου πολυμορφισμοί σε γονίδια που εμπλέκονται στην αυτοφαγία σχετίζονται με την παθογένεια αυτοάνοσων φλεγμονωδών νοσημάτων όπως η νόσος του Crohn και ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος. Τροποποίηση της αυτοφαγίας σε ειδικούς κυτταρικούς πληθυσμούς μπορεί να αποτελέσει νέο θεραπευτικό στόχο στα νοσήματα αυτά.

Όροι ευρετηρίου
Αυτοφαγία, ανοσολογική απάντηση, φλεγμονή, φλεγμονόσωμα

Η αυτοφαγία είναι μια διαδικασία με την οποία τα κύτταρα αποδομούν τα συστατικά τους ως απόκριση σε στρεσογόνα ερεθίσματα (stress). Κατά την ενεργοποίησή της, το κύτταρο αποδομεί στα λυσοσώματα ενδοκυττάρια συστατικά που δεν μπορούν να αποδομηθούν απο το πρωτεάσωμα, λόγω μεγέθους. Σκοπός του μηχανισμού της αυτοφαγίας είναι η επιβίωση του κυττάρου, καθώς αποσκοπεί στην αποφυγή συσώρευσης κατεστραμένων ενδοκυττάριων πρωτεϊνών και οργανιδίων που θα οδηγούσαν σε απόπτωση ή κυτταρικό θάνατο. Σε ακραίες περιπτώσεις κυτταρικού stress που οι ενεργειακές απαιτήσεις του κυττάρου δεν μπορούν να καλυφθούν η αυτοφαγία μπορεί να οδηγήσει σε κυτταρικό θάνατο[(1)].
Η πρωταρχική λειτουργία του μηχανισμού της αυτοφαγίας είναι η προσαρμογή του κυττάρου στην έλλειψη θρεπτικών συστατικών. Στους εξελικτικά ανώτερους πολυκύτταρους οργανισμούς όμως, η αυτοφαγία αποτελεί ένα πολύπλοκο μηχανισμό ομοιόστασης και συμμετέχει σε σημαντικές διαδικασίες, όπως η επιβίωση, η διαφοροποίηση και η ανάπτυξη του κυττάρου.
Έχουν περιγραφεί τουλάχιστον 3 τύποι αυτοφαγίας – η μακροαυτοφαγία, η μικροαυτοφαγία και η αυτοφαγία διαμεσολαβούμενη απο τσαπερόνες (chaperone – mediated autophagy) – που διαφέρουν ως προς τα μοριακά μονοπάτια και τα ερεθίσματα που τα ενεργοποιούν. Στην συνέχεια, θα εστιάσουμε στην μακροαυτοφαγία που είναι ο περισσότερο μελετημένος τύπος αυτοφαγίας στον άνθρωπο. Κατά την ενεργοποίησή αυτού του μονοπατιού, ένα τμήμα του κυτταροπλάσματος (0,5-1 μm διάμετρο) περικλύεται σε μια μεμβράνη (phagophore) με αποτέλεσμα την δημιουργία του αυτοφαγοσώματος. Σημαντικό ρόλο στην δημιουργία του αυτοφαγοσώματος φαίνεται να παίζει το ενδοπλασματικό δίκτυο. Στην συνέχεια, το αυτοφαγόσωμα συγχωνεύεται με το λυσόσωμα, δημιουργείται το αυτολυσόσωμα που καταλήγει στην αποδόμηση του περιεχομένου του αυτοφαγοσώματος απο τα λυσοσωμικά ένζυμα. Η διαδικασία της αυτοφαγίας υπόκειται



εικόνα 1. Ρύθμιση του μονοπατιού της αυτοφαγίας.

εικόνα 2. Λειτουργίες του ανοσολογικού συστήματος που εμπλέκεται η αυτοφαγία.

σε αυστηρή ρύθμιση, με κύρια την πρωτεΐνη Tor που αναστέλει την αυτοφαγία ενω προάγει την ανάπτυξη του κυττάρου (cell growth) (**Εικόνα 1**). Σε απουσία όμως επαρκών θρεπτικών συστατικών και αυξητικών παραγόντων, η πρωτεΐνη Tor αναστέλεται με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση της αυτοφαγίας και την αποδόμηση ενδοκυττάριων συστατικών για τη σύνθεση ενέργειας.

Κάτωθεν της κινάσης Tor, έχουν ανακαλυφθεί πάνω απο 20 γονίδια ATGs σχετιζόμενα με την αυτοφαγία (autophagy related genes) που η μελέτη τους έχει βοηθήσει σημαντικά για την κατανόηση της λειτουργίας της αυτοφαγίας.

Διαταραχές της αυτοφαγίας έχουν συσχετιστεί με πολλές ανθρώπινες ασθένειες, όπως τον καρκίνο, την κυστική ίνωση καθώς και καρδιακά και νευροεκφυλιστικά νοσήματα. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζει η συσχέτιση της αυτοφαγίας με διάφορα λοιμώδη νοσήματα. Ο ρόλος της αυτοφαγίας στην προστασία απο ενδοκυττάριους μικροοργανισμούς (βακτήρια, ιούς, παράσιτα) είναι καλά τεκμηριωμένος [3]. Η αυτοφαγία είναι σημαντική για το ανοσολογικό σύστημα και την φλεγμονή καθώς ρυθμίζει την ομοιόσταση των ανοσολογικών κυττάρων, την ενεργοποίηση τους και την παραγωγή κυτταροκινών. Όλο και περισσότερες μελέτες, όμως, αναδεικνύουν την συμμετοχή της αυτοφαγίας στην ανοσολογική ανοχή και την δράση της ως αρνητικός ρυθμιστής της υπέρμετρης ενεργοποίησης του ανοσολογικού συστήματος (**Εικόνα 2**). Ο μηχανισμός της αυτοφαγίας φαίνεται να ισορροπεί τα ευεργητικά και επιβλαβή αποτελέσματα των ανοσολογικών αποκρίσεων και διαταραχές της να σχετίζονται με αυτοάνοσα και φλεγμονώδη νοσήματα, καθώς και την φλεγμονή που χαρακτηρίζει μεταβολικά νοσήματα, όπως ο διαβήτης και η παχυσαρκία.

Μελέτες σε ποντίκια έχουν δείξει οτι η αυτοφαγία συμμετέχει στην ανάπτυξη των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος. Απαλοιφή διαφόρων γονιδίων που σχετίζονται με την αυτοφαγία έχει δειχθεί οτι επηρρεάζει τον αριθμό των CD4+ και CD8+ Τ λεμφοκυττάρων, των Β κυττάρων καθώς και των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (stem cells) [4,5]. Επιπλέον, η αυτοφαγία εμπλέκεται στην απαλοιφή των αυτοδραστικών Τ λεμφοκυττάρων στο θύμο [6]. Η γενετική απαλοιφή του atg5 γονιδίου στα επιθηλιακά κύτταρα του θύμου αδένα επηρρεάζει την έκφραση των MHC II γονιδίων ιστοσυμβατότητας και οδηγεί σε αυτοανοσία [7]. Η αυτοφαγία έχει σημαντικό ρόλο στην αντιγονοπαρουσίαση και επηρρεάζει τόσο τα Τ λεμφοκύτταρα, όσο και τα δενδριτικά κύτταρα [8]. Η γενετική απαλοιφή του atg5 γονιδίου στα δενδριτικά κύτταρα διαταράσει την δημιουργία του αυτολυσοσώματος αναστέλλοντας

την αυτοφαγία και τη διαδικασία της αντιγονοπαρουσίασης [9].

Η αυτοφαγία συμμετέχει τόσο στην ενεργοποίηση όσο και στην αναστολή της φυσικής ανοσίας. Το μονοπάτι της αυτοφαγίας είναι απαραίτητο για την παραγωγή της IFN τύπου Ι απο τα pDCs, συμμετέχοντας στην αναγνώριση ιϊκών νουκλεϊκών οξέων απο τους ενδοκυττάριους TLRs [10]. Αντίθετα, διάφορες πρωτείνες που σχετίζονται με την αυτοφαγία φαίνεται οτι αναστέλουν την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, αναστέλλοντας τον NF-kB παράγοντα [11]. Επίσης, η πρωτεΐνη ATG9 A, αλλά όχι η ATG7, αποτελεί αρνητικό ρυθμιστή της διαμεμβρανικής πρωτεΐνης STING, που είναι απαραίτητη γαι την παραγωγή της IFN τύπου Ι και άλλων προφλεγμονωδών κυτταροκινών σε απόκριση στο stimulatory DNA [12]. Φαίνεται, δηλαδή, οτι το ρεπερτουάρ των πρωτεϊνών της αυτοφαγίας ρυθμίζουν την ισορροπία στην ενεργοποίηση και αναστολή του ανοσοποιητικού συστήματος με μηχανισμούς που εξαρτώνται αλλά και που είναι ανεξάρτητοι της αυτοφαγίας.

Σημαντική λειτουργία της αυτοφαγίας αποτελεί η ρύθμιση του φλεγμονοσώματος, του συμπλέγματος πρωτεϊνών (cryopyrins, ASC, caspase 1) που καταλύει την παραγωγή της IL-1β και της IL-18. Γενετική απαλοιφή διαφόρων γονιδίων που σχετίζονται με την αυτοφαγία οδηγεί σε αυξημένη παραγωγή των παραπάνω κυτταροκινών [13]. Ο ακριβής μηχανισμός ρύθμισης παρόλα αυτά δεν είναι πλήρως κατανοητός, πιθανά πάντως συμμετέχει η απομάκρυνση των διεγερτών (danger signals) του φλεγμονοσώματος με τον μηχανισμό της αυτοφαγίας, καθώς και η άμεση αναστολή των πρωτεϊνών του φλεγμονοσώματος απο τις πρωτεΐνες που σχετίζονται με την αυτοφαγία. Τέλος, η αυτοφαγία φαίνεται να προλαμβάνει την ιστική φλεγμονή απομακρύνοντας τα αποπτωτικά κύτταρα, καθώς και τα συστατικά που ελευθερώνονται απο αυτά (DAMPs) και πυροδοτούν τα φλεγμονώδη σηματοδοτικά μονοπάτια. Κύτταρα του αμφιβληστροειδή και των πνευμόνων απο έμβρυα ποντικών με γενετική απαλοιφή του atg5 γονιδίου χάνουν την ικανότητα να απομακρύνουν τα αποπτωτικά κύτταρα και προκαλείται συσσώρευση και διήθηση των οργάνων αυτών απο φλεγμονώδη κύτταρα [14].

Διαταραχές της αυτοφαγίας έχουν συσχετιστεί με ευπάθεια σε διάφορες λοιμώξεις και φαίνεται να προδιαθέτουν σε χρόνια φλεγμονώδη και αυτοάνοσα νοσήματα. Η πιο τεκμηριωμένη συσχέτιση είναι μεταλλάξεις πρωτεϊνών της αυτοφαγίας με την νόσο του Crohn. Μεταλλάξεις στα γονίδια IRGM και ATG16L1 οδηγούν σε διαταραχές της απομάκρυνσης βακτηρίων ή της ανοχής της φυσιολογικής χλωρίδας του εντέρου μέσω του μηχανισμού της αυτοφαγίας, αλλοιώνει τον φραγμό του εντερικού βλεννογόνου και προκαλούν παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών και ιστική φλεγμονή. Ενδιαφέρον παρουσιάζει το παράδοξο οτι loss of function mutations στο NOD2 γονίδιο, μια σημαντική πρωτεΐνη του φλεγμονοσώματος που διεγείρεται απο το MDP, προδιαθέτουν στην νόσο του Crohn. Πρόσφατα έχει δειχθεί οτι η NOD2 πρωτεΐνη είναι απαραίτητη για την MDP-διεγειρόμενη αυτοφαγία που αποσκοπεί στην μεταφορά και απομάκρυνση των βακτηριδίων απο τα λυσοσώματα, καθώς και στην αντιγονοπαρουσίασή τους στα CD4+ Τ λεμφοκύτταρα. Πρόσφατα, διάφορες γενετικές μελέτες (Genome-Wide-Association Studies) έχουν συσχετίσει μονονουκλεοτιδικούς πολυμορφισμούς (SNPs, single nucleotide polymorphisms) στο γονίδιο ATG5 (autophagy related gene 5) με τον ΣΕΛ [15-17]. Παρόλο που η λειτουργική σημασία αυτών των πολυμορφισμών δεν είναι γνωστή, η έλλειψη του γονιδίου ATG5 προκαλεί συστηματική φλεγμονή και αυτοανοσία στα ποντίκια [12]. Επίσης, η παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών και IFNs, η απομάκρυνση των αποπτωτικών κυττάρων και η αντιγονοπαρουσίαση είναι όλες διαδικασίες που είναι επηρεασμένες στον ΣΕΛ. Τέλος, διαταραχές της αυτοφαγίας έχουν συσχετιστεί με νευροεκφυλιστικές διαταραχές στο ΚΝΣ ποντικών. Συνεπώς, διαταραχές στον μηχανισμό της αυτοφαγίας θα μπορούσαν να προδιαθέτουν στην νόσο του ΣΕΛ.

Δεδομένα από το εργαστήριο μας υποστηρίζουν την συμμετοχή της αυτοφαγίας στην παθογένεια του ΣΕΛ. Με την τεχνική των microarrays απομονώσαμε έναν συγκεκριμένο αριθμό miRNAs με διαφορετική έκφραση σε ασθενείς με ΣΕΛ [18]. Τα miRNAs είναι μικρά μορίων RNA που δεν κωδικοποιούν για πρωτεΐνες και θεωρούνται σημαντικοί αρνητικοί ρυθμιστές της έκφρασης γονιδίων. Αρκετά από τα miRNAs που ταυτοποιήσαμε προβλέπονται με την χρήση βιοπληροφορικών προγραμμάτων να στοχεύουν γονίδια που σχετίζονται με την αυτοφαγία. Συγκεκριμένα το mir-196 προβλέπεται να στοχεύει το IRGM, το mir-106b τα γονίδια Atg4b, Bec-1 και Ulk-1, το mir-15a το Atg9a και το let7g τα γονίδια Atg4b και Ulk-2. Η λειτουργική σημασία των αποτελεσμάτων αυτών χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση κάτι που είναι σε εξέλιξη από την ερευνητική μας ομάδα.

Βιβλιογραφία

1. Kroemer G, Marino G, Levine B. Autophagy and the integrated stress response. Mol Cell 2010;40: 280–293.
2. Levine B, Mizushima N, Virgin HW. Autophagy in immunity and inflammation. Nature 2011; 469(7330):323-35.
3. Deretic V, Levine B. Autophagy, immunity, and microbial adaptations. Cell Host Microbe 2009;5: 527–549.
4. Virgin HW, Levine B. Autophagy genes in immunity. Nature Immunol. 2009;10:461–470.
5. Liu F et al. FIP200 is required for the cell-autonomous maintenance of fetal hematopoietic stem cells. Blood 2010;116:4806–14.
6. Mizushima N, Levine B. Autophagy in mammalian development and differentiation. Nature Cell Biol. 2010;12:823–30.
7. Nedjic J, Aichinger M, Emmerich J, Mizushima N, Klein L. Autophagy in thymic epithelium shapes the T-cell repertoire and is essential for tolerance. Nature 2008;455:396–400.
8. Paludan C, et al. Endogenous MHC class II processing of a viral nuclear antigen after autophagy. Science 2005;307:593–596.
9. Lee HK, et al. In vivo requirement for Atg5 in antigen presentation by dendritic cells. Immunity 2010;32:227–39.
10. Lee HK, Lund JM, Ramanathan B, Mizushima N, Iwasaki A. Autophagy- dependent viral recognition by plasmacytoid dendritic cells. Science 2007;315:1398–1401.
11. Moscat J, Diaz-Meco MT. p62 at the crossroads of autophagy, apoptosis, and cancer. Cell 2009;137: 1001–4
12. SaitohT,et al. Atg9a controls dsDNA-driven dynamic translocation of STING and the innate immune response. Proc. Natl Acad. Sci. USA 2009;106:20842–46.
13. Saitoh T, et al. Loss of the autophagy protein Atg16L1 enhances endotoxin- induced IL-1β production. Nature 2008;456:264–68.
14. Qu X, et al. Autophagy gene-dependent clearance of apoptotic cells during embryonic development. Cell 2007;128:931–46.
15. Harley JB, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in ITGAM, PXK, KIAA1542 another loci. Nature Genet. 2008;40: 204–10.
16. Gateva V, et al. A large-scale replication study identifies TNIP1, PRDM1, JAZF1, UHRF1BP1 and IL10 as risk loci for systemic lupus erythematosus. Nature Genet. 2009;41:1228–33.
17. Han JW, et al. Genome-wide association study in a Chinese Han population nine new susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. Nature Genet. 2009;41:1234–37.
18. Stagakis E, Bertsias G, Verginis P, et al. Identification of novel microRNA signatures linked to human lupus disease activity and pathogenesis: miR-21 regulates aberrant T cell responses through regulation of PDCD4 expression. Ann Rheum Dis. (2011).

Ελληνική ρευματολογία
2012,22(2)
ανασκόπηση

ΑΜΑΛΙΑ ΡΑΠΤΟΠΟΥΛΟΥ
Ρευματολόγος, Επιστημονικός συνεργάτης Ρευματολογικής Κλινικής, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείου Ηρακλείου

Ρόλος της HDL στη ρύθμιση της φλεγμονώδους απάντησης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Περίληψη

Επιδημιολογικές και παρεμβατικές κλινικές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα χαμηλά επίπεδα της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (High Density Lipoprotein, HDL) στο πλάσμα αποτελούν ανεξάρτητο και πολύ σημαντικό παράγοντα κινδύνου (risk factor) για την ανάπτυξη πρόωρης αθηροσκλήρωσης. Έχει προταθεί ότι μια σημαντική λειτουργία της HDL που συμβάλλει στην αθηροπροστασία είναι να απομακρύνει την περίσσεια χοληστερόλης από τα πλούσια σε χοληστερόλη μακροφάγα των αθηρωματικών πλακών, πίσω στο ήπαρ για αποβολή μέσω της χολής. Επιπρόσθετα, η HDL και τα πρωτεϊνικά της συστατικά όπως η απολιποπρωτεΐνη A-I (αποA-I) έχουν σημαντικές αντι-οξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες και προστατεύουν την ακεραιότητα του ενδοθηλίου των αιμοφόρων αγγείων.

Όροι ευρετηρίου

Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας, φλεγμονή, ρευματοειδής αρθρίτιδα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αυτοάνοσες ασθένειες εμφανίζουν αυξημένη συχνότητα τα τελευταία χρόνια στις Δυτικές κοινωνίες και σχετίζονται με χρόνια συμπτώματα, σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Παρά τη σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση με ανοσοκατασταλτικούς και βιολογικούς παράγοντες, ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών δεν παρουσιάζει βελτίωση ή εμφανίζει σημαντικές παρενέργειες. Επομένως, η ανάγκη δημιουργίας νέων και πιο εξειδικευμένων θεραπειών είναι απαραίτητη.

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι από τις συχνότερες αυτοάνοσες νόσους με επιπολασμό στην Ελλάδα περίπου 0,5-0,6%. Είναι μια χρόνια νόσος που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του αρθρικού υμένα, αλλά ταυτόχρονα είναι και μια συστηματική αυτοάνοση νόσος με εκδηλώσεις και από άλλα συστήματα, σημαντική νοσηρότητα και αυξημένη θνητότητα συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (SMR 1,27) [1]. Σημαντικό μέρος της αυξημένης θνητότητας της νόσου (έως και 40%) οφείλεται σε καρδιαγγειακά αίτια [2]. Επίσης η καρδιαγγειακή νοσηρότητα είναι υψηλή και η συχνότητα της αθηρωματικής νόσου είναι αυξημένη σε όλα τα στάδια από την δυσλειτουργία του ενδοθηλίου, την αύξηση του πάχους του τοιχώματος των καρωτίδων και τέλος τα κλινικά συμβάματα όπως τα εμφράγματα του μυοκαρδίου και τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια [3-6].

Η καρδιαγγειακή νόσος στη ρευματοειδή αρθρίτιδα

Η αυξημένη επίπτωση της καρδιαγγειακής νόσου στους ασθενείς με ΡΑ δεν δικαιολογείται από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου και έχει τεκμηριωθεί ότι η νόσος αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου [7]. Σε συμφωνία με τα παραπάνω, μελέτη της ομάδας μας για το μεταβολικό σύνδρομο, ενός αθροιστικού δείκτη κλασσικών παραγόντων κινδύνου για καρδιαγγειακά νοσήματα, έδειξε ότι αν και η επίπτωση του συνδρόμου είναι συχνή σε ασθενείς με ρευματοει-

δή αρθρίτιδα ωστόσο είναι συγκρίσιμη με εκείνη του γενικού πληθυσμού (44% vs 41%) [8]. Επίσης στην μελέτη αυτή, διαπιστώθηκε συσχέτιση του φλεγμονώδους φορτίου της νόσου με την βαρύτητα του μεταβολικού συνδρόμου.

Εξάλλου, τα τελευταία έτη έχει δειχθεί ότι η φλεγμονή είναι σημαντικός παράγοντας της παθογένειας της παχυσαρκίας, του σακχαρώδη διαβήτη τύπου ΙΙ και της αθηρωμάτωσης [9]. Αν και υπάρχουν σημαντικά ερωτηματικά, φαίνεται ότι η χρόνια φλεγμονή είναι η κοινή παθογενετική βάση των αυτοάνοσων νοσημάτων και της αθηρωμάτωσης [10]. Ανοσοτροποποιητικές θεραπείες που χορηγούνται σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχει δειχθεί ότι βελτιώνουν και το επίπεδο των λιπιδίων των ασθενών [11]. Μελέτη της ομάδας μας σε ασθενείς με χρόνιες φλεγμονώδεις αρθρίτιδες (μεταξύ αυτών και ΡΑ) έδειξε ότι οι anti-TNFα παράγοντες αυξάνουν μέτρια αλλά παρατεταμένα (6 μήνες) τα επίπεδα της HDL-C [12]. Η δράση αυτή συνάδει και με το ευεργετικό αποτέλεσμα της μείωσης των καρδιαγγειακών συμβαμάτων όπως έχει φανεί από μεγάλες μελέτες παρατήρησης ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λαμβάνουν anti-TNFα θεραπεία [13].

Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας (High Density Lipoprotein, HDL) και αθηρωμάτωση

Ενας μεγάλος αριθμός από ανεξάρτητες επιδημιολογικές και παρεμβατικές κλινικές μελέτες κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα χαμηλά επίπεδα της λιποπρωτεΐνης υψηλής πυκνότητας (High Density Lipoprotein, HDL) στο πλάσμα αποτελούν έναν ανεξάρτητο και πολύ σημαντικό παράγοντα κινδύνου (risk factor) για την ανάπτυξη πρόωρης αθηροσκλήρωσης στον άνθρωπο [14-15]. Εχει προταθεί ότι μια σημαντική λειτουργία της HDL που συμβάλλει στην αθηροπροστασία είναι να απομακρύνει την περίσσεια χοληστερόλης από τα πλούσια σε χοληστερόλη μακροφάγα των αθηρωματικών πλακών, πίσω στο ήπαρ για αποβολή μέσω της χολής [16]. Επιπρόσθετα, η HDL και τα πρωτεϊνικά της συστατικά όπως η απολιποπρωτεΐνη Α-Ι (αποΑ-Ι) έχουν σημαντικές αντι-οξειδωτικές και αντι-φλεγμονώδεις ιδιότητες και προστατεύουν την ακεραιότητα του ενδοθηλίου των αιμοφόρων αγγείων [14-15].

Μελέτες σε ανθρώπους και σε πειραματόζωα έδειξαν ότι η υψηλή συγκέντρωση της HDL χοληστερόλης δεν αποτελεί από μόνη της δείκτη αθηροπροστασίας [17-19]. Είναι αναγκαίο τα υψηλά επίπεδα της HDL να συνοδεύονται από την ύπαρξη λειτουργικής HDL [20-23]. Διαγονιδιακοί ποντικοί που εξέφραζαν την ανθρώπινη αποΑ-Ι είχαν αυξημένα επίπεδα HDL στο πλάσμα και ήταν ανθεκτικοί στην ανάπτυξη αθηροσκλήρωσης, δείχνοντας ότι η αύξηση της έκφρασης της αποΑ-Ι είναι αθηροπροστατευτική [23-24].

Πειραματικές μελέτες περιλαμβάνουν την άμεση χορήγηση τεχνητά κατασκευασμένης HDL που περιέχει αποΑ-Ι και φωσφολιπίδια και που μπορεί να σταθεροποιήσει τις ασταθείς αθηρωματικές πλάκες και να μειώσει την φλεγμονή [25-28]. Επιπρόσθετα, η αύξηση των επιπέδων της HDL μέσω υπερέκφραση της αποΑ-Ι σε διαγονιδιακούς ποντικούς μείωσε τον ρυθμό ανάπτυξης αθηρωματικών πλακών στην θωρακινή αορτή ποντικών αποΕ -/- που τρέφονταν με δίαιτα υψηλή σε λιπαρά [29-30].

Τα υπάρχοντα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η χαμηλή συγκέντρωση της χοληστερόλης της HDL είναι ένας παράγοντας κινδύνου για τη στεφανιαία νόσο, και πιθανών για άλλα φλεγμονώδη νοσήματα. Είναι εξαιρετικά ενδιαφέρον να διερευνηθεί η πιθανή ΐαντιφλεγμονώδηςΜ δράση της HDL σε χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα τα οποία συνοδεύονται από αυξημένη επίπτωση αθηρωμάτωσης όπως οι χρόνιες φλεγμονώδεις αρθρίτιδες (ρευματοειδής αρθρίτιδα) και άλλα χρόνια αυτοάνοσα νοσήματα (συστηματικός ερυθηματώδης λύκος).

Βιβλιογραφία

1. Gabriel SE, Crowson CS, Kremers HM, Doran MF, Turesson C, O'Fallon WM, Matteson EL. Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. Rheum 2003;48: 54-58.
2. Avina-Zubieta JA, Choi HK, Sadatsafavi M, Etminan M, Esdaile JM, Lacaille D. Risk of cardiovascular mortality in patients with rheumatoid arthritis: a meta-analysis of observational studies. Arthritis Rheum 2008;59: 1690-1697.
3. Roman MJ, Shanker BA, Davis A, Lockshin MD, Sammaritano L, Simantov R et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. New Engl J Med 2003;349: 2399-2406.
4. Solomon DH, Karlson EW, Rimm EB, Cannuscio CC, Mandl LA, Manson JE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in women diagnosed with rheumatoid arthritis. Circulation 2003;107: 1303-1307.
5. Vaudo G, Marchesi S, Gerli R, Allegrucci R, Giordano R, Siepi D, et al. Endothelial dysfunction in young patients with rheumatoid arthritis and low disease activity. Ann Rheum Dis 2004; 63: 31-35.
6. Roman MJ, Moeller E, Davis A, Paget SA, Crow MK, Lockshin MD et al. Preclinical carotid atherosclerosis in patients with rheumatoid arthritis. Ann Intern Med 2006;144: 249-256.
7. del Rincon ID, Williams K, Stern MP, Freeman GL, Escalante A. High incidence of cardiovascular events in a rheumatoid arthritis cohort not explained by traditional cardiac risk factors. Arthritis Rheum 2001;44: 2737-2745.

8. Sidiropoulos PI, Karvounaris SA, Boumpas DT. Metabolic syndrome in rheumatic diseases: epidemiology, pathophysiology, and clinical implications. Arthritis Res Ther 2008;10: 207.
9. Hotamisligil, GS. Inflammation and metabolic disorders. Nature 2006;444: 860-867.
10. Masters SL, Simon A, Aksentijevich I, Kastner DL. Horror autoinflammaticus: the molecular pathophysiology of autoinflammatory disease. Ann Rev Immunol 2009;27: 621-668.
11. Boers M, Nurmohamed MT, Doelman CJ, Lard LR, Verhoeven AC, Voskuyl AE, et al. Influence of glucocorticoids and disease activity on total and high density lipoprotein cholesterol in patients with rheumatoid arthritis. Annals Rheum Dis 2003;62: 842-845.
12. Spanakis E, Sidiropoulos P, Papadakis J, Ganotakis I, Katsikas G, Karvounaris S, et al. Modest but sustained increase of serum high density lipoprotein cholesterol levels in patients with inflammatory arthritides treated with infliximab. J Rheumatol 2006;33: 2440-2446.
13. Dixon WG, Watson KD, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP. Reduction in the incidence of myocardial infarction in patients with rheumatoid arthritis who respond to anti-tumor necrosis factor alpha therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Arthritis Rheum 2007;56: 2905-2912.
14. Paszty C, Maeda N, Verstuyft J, Rubin EM. Apolipoprotein AI transgene corrects apolipoprotein E deficiency-induced atherosclerosis in mice. J Clin Invest 1994;94: 899-903.
15. Rigotti A, Trigatti BL, Penman M, Rayburn H, Herz J, Krieger M. A targeted mutation in the murine gene encoding the high density lipoprotein (HDL) receptor scavenger receptor class B type I reveals its key role in HDL metabolism. Proc Natl Acad Sci(USA) 1997;94: 12610-12615.
16. Maxfield FR, Tabas I. Role of cholesterol and lipid organization in disease. Nature 2005;438: 612-621.
17. Mineo C, Yuhanna IS, Quon MJ, Shaul PW. High density lipoprotein-induced endothelial nitric-oxide synthase activation is mediated by Akt and MAP kinases. J Biol Chem 2003;278: 9142-9149.
18. Navab M, Hama SY, Cooke CJ, Anantharamaiah GM, Chaddha M, Jin L, et al. Normal high density lipoprotein inhibits three steps in the formation of mildly oxidized low density lipoprotein: step 1. J Lipid Res 2000;41: 1481-1494.
19. Theilmeier G, De Geest B, Van Veldhoven PP, Stengel D, Michiels C, Lox M,et al. HDL-associated PAF-AH reduces endothelial adhesiveness in apoE-/- mice. Faseb J 2000;14: 2032-2039.
20. Shih DM, Xia YR, Wang XP, Miller E, Castellani LW, Subbanagounder G, et al. Combined serum paraoxonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. J Biol Chem 2000;275: 17527-17535.
21. Mineo C, Deguchi H, Griffin JH, Shaul PW. Endothelial and antithrombotic actions of HDL. Circ Res 2006;98: 1352-1364.
22. Seetharam D, Mineo C, Gormley AK, Gibson LL, Vongpatanasin W, Chambliss KL, et al. High-density lipoprotein promotes endothelial cell migration and reendothelialization via scavenger receptor-B type I. Circ Res 2006;98: 63-72.
23. Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, Hama S, Lusis AJ, Castellani LW, et al. HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. Arterioclerosis Thromb Vasc Biol 2001;21: 481-488.
24. Shaul PW. Endothelial nitric oxide synthase, caveolae and the development of atherosclerosis. J Physiol 2003;547: 21-33.
25. Kontush A, Chapman MJ. Functionally defective high-density lipoprotein: a new therapeutic target at the crossroads of dyslipidemia, inflammation, and atherosclerosis. Pharmacol Rev 2006;58: 34 I-374.
26. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. FEBS Let 1991;286: 152-154.
27. Watson AD, Navab M, Hama SY, Sevanian A, Prescott SM, Stafforini DM, et al. Effect of platelet activating factor-acetylhydrolase on the formation and action of minimally oxidized low density lipoprotein. J Clin Invest 1995;95: 774-782.
28. Watson AD, Berliner JA, Hama SY, La Du BN, Faull KF, Fogelman AM, et al. Protective effect of high density lipoprotein associated paraoxonase. Inhibition of the biological activity of minimally oxidized low density lipoprotein. J Clin Invest 1995;96: 2882-2891.
29. Assanasen C, Mineo C, Seetharam D, Yuhanna IS, Marcel YL, Connelly MA, et al. Cholesterol binding, efflux, and a PDZ-interacting domain of scavenger receptor-BI mediate HDL-initiated signaling. J Clin Invest 2005;115: 969-977.
30. Navab M, Hama SY, Hough GP, Subbanagounder G, Reddy TS, Fogelman AM. A cell-free assay for detecting HDL that is dysfunctional in preventing the formation of or inactivating oxidized phospholipids. J Lipid Res 2001;42: 1308-1317.

ΕΛΕΝΗ ΚΟΥΡΟΥΜΑΛΗ[1] / ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΜΠΕΡΤΣΙΑΣ[2]
[1] Διευθύντρια Ε.Σ.Υ., Κλινική Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργιολογίας, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου
[2] Λέκτορας Ρευματολογίας-Κλινικής Ανοσολογίας, Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Κρήτης

Διαγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση σε ασθενείς με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο και νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις

Περίληψη

Οι νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με ΣΕΛ και αποτελούν διαγνωστικό και θεραπευτικό πρόβλημα στην κλινική πράξη. Ήπιες εκδηλώσεις όπως κεφαλαλγία, ήπια κατάθλιψη-διαταραχή συναισθήματος, αγχώδης διαταραχή, ήπιες γνωσιακές διαταραχές και αιμωδίες χωρίς ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα, είναι συχνές αλλά συνήθως δε σχετίζονται με υποκείμενη ενεργότητα του ΣΕΛ και έχουν καλή πρόγνωση. Παράγοντες κινδύνου για εμφάνιση νευροψυχιατρικού ΣΕΛ είναι γενικευμένη ενεργότητα ή βλάβη από το ΣΕΛ, προηγούμενη ή ταυτόχρονη άλλη μείζονα νευροψυχιατρική εκδήλωση και η παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων σε μέτριους ή υψηλούς τίτλους. Οι πρόσφατες συστάσεις της EULAR προτείνουν πως η διαγνωστική προσέγγιση σε ασθενή με ΣΕΛ και νευροψυχιατρική εκδήλωση να είναι ίδια με αυτή στο γενικό πληθυσμό και να στοχεύει αρχικά στον αποκλεισμό δευτεροπαθών αιτίων. Ο εργαστηριακός έλεγχος περιλαμβάνει εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (για αποκλεισμό λοίμωξης ΚΝΣ), ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (για διάγνωση επιληπτικής διαταραχής), νευροψυχολογικές δοκιμασίες (για διάγνωση μέτριας ή σοβαρής άνοιας), ηλεκτροφυσιολογική μελέτη (για διάγνωση περιφερικής νευροπάθειας) και νευροαπεικόνιση με μαγνητική τομογραφία (T1/T2, fluid-attenuating inversion recovery, diffusion-weighted imaging, enhanced T1 sequence). Γλυκοκορτικοειδή και ανοσοκατασταλτική αγωγή συνιστάται για φλεγμονώδεις νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις ή σε παρουσία γενικευμένης ενεργότητας ΣΕΛ. Αντιαιμοπεταλιακή/αντιπηκτική αγωγή χορηγείται σε θρομβωτικές εκδηλώσεις που σχετίζονται με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα και κυρίως στο αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο.

Όροι ευρετηρίου

Επιληψία, συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, κεντρικό νευρικό σύστημα, περιφερικό νευρικό σύστημα, ψύχωση, αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα

Ποιες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις εμφανίζουν οι ασθενείς με ΣΕΛ και πόσο συχνά;

Η ονοματολογία του American College of Rheumatology (ACR) ορίζει 19 διαφορετικά νευροψυχιατρικά σύνδρομα σε ασθενείς με ΣΕΛ που αφορούν είτε το κεντρικό νευρικό σύστημα (ΚΝΣ), όπως είναι η άσηπτη μηνιγγίτιδα, η ψυχωτική διαταραχή, και η επιληπτική διαταραχή, είτε το περιφερικό νευρικό σύστημα (ΠΝΣ), όπως είναι η πολυνευροπάθεια και η αυτόνομη νευροπάθεια [1]. Τα νευροψυχιατρικά σύνδρομα διαχωρίζονται επίσης σε εστιακά, όπως το αγγειακό εγκεφαλικό σύμβαμα και η μυελοπάθεια και σε διάχυτα, όπως η άνοια και η οξεία σύγχυση (**Πίνακας 1**).

Οι ασθενείς με ΣΕΛ παρουσιάζουν 9.5 φορές αυξημένο κίνδυνο για νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις σε σχέση με το γενικό πληθυμό [2]. Σε προοπτικές μελέτες παρατήρησης, η συχνότητα εμφάνισης νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων κυμαίνεται 40•50% σε ασθενείς ΣΕΛ με Καυκάσια ή Ισπανική καταγωγή και 10–20% σε ασθενείς με Ασιατική καταγωγή. Ωστόσο, οι περισσότερες περιπτώσεις αφορούν σε ήπιες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις όπως κεφαλαλγία/ημικρανίες (20–40%), ήπια κατάθλιψη-διαταραχή συναισθήματος (10–20%), αγχώδης διαταραχή (4–8%), ήπιες γνωσιακές διαταραχές (10–20%) και αιμωδίες χωρίς ηλεκτρομυογραφικά ευρήματα, οι οποίες συχνά δε σχετίζονται με υποκείμενη ενεργότητα του ΣΕΛ και έχουν καλή πρόγνωση [3]. Συχνές μεί-

πίνακας 1. Νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις σε ασθενείς με ΣΕΛ

ΚΕΝΤΡΙΚΟ ΚΝ	ΠΕΡΙΦΕΡΙΚΟ ΝΑ	ΕΣΤΙΑΚΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ	ΔΙΑΧΥΤΕΣ ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ
Άσηπτη μηνιγγίτιδα	Guillain Barré σύνδρομο	Αγγειακό εγκεφαλικό	Άσηπτη μηνιγγίτιδα
Αγγειακό εγκεφαλικό	Αυτόνομη νευροπάθεια	Επιληπτική διαταραχή	Απομυελινωτική νόσος
Απομυελινωτική νόσος	Μονονευροπάθεια	Χορεία	Κεφαλαλγία
Κεφαλαλγία	Myasthenia gravis	Μυελοπάθεια	Οξεία σύγχυση
Χορεία	Κρανιακή νευροπάθεια	Κρανιακή νευροπάθεια	Αγχώδης διαταραχή
Μυελοπάθεια	Ριζοπάθεια	Πολυνευροπάθεια	Άννοια
Επιληπτική διαταραχή	Πολυνευροπάθεια	Μονονευροπάθεια	Διαταραχή συναισθήματος
Οξεία σύγχυση		Myasthenia gravis	Ψυχωτική διαταραχή
Αγχώδης διαταραχή		Αυτόνομη νευροπάθεια	
Άννοια		Ριζοπάθεια	
Διαταραχή συναισθήματος		Guillain-Barré σύνδρομο	
Ψυχωτική διαταραχή			

ζονες εκδηλώσεις είναι επιληπτική διαταραχή (7–10%), αγγειακή εγκεφαλική νόσος (7–10%), και λιγότερο συχνές η οξεία σύγχυση (3–5%), η ψύχωση (2.5–3.5%), η πολυνευροπάθεια (2–3%) και η μυελοπάθεια (1–1.5%) [4].

Παθογένεια του νευροψυχιατρικού ΣΕΛ. Ποιοι είναι οι παράγοντες κινδύνου;

Σε ασθενείς με ΣΕΛ, οι νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις μπορεί να είναι συνέπεια της υποκείμενης νόσου (πρωτοπαθής νευροψυχιατρικός ΣΕΛ) ή να εμφανιστούν ως επιπλοκή της θεραπείας, μεταβολικών διαταραχών ή λοιμωδών επιπλοκών (δευτεροπαθής νευροψυχιατρικός ΣΕΛ). Η παθογένεια του πρωτοπαθούς νευροψυχιατρικού ΣΕΛ περιλαμβάνει: i) προσβολή των νευρώνων ή των αγγείων του νευρικού συστήματος από αντιφωσφολιπιδικά ή άλλα κυτταροτοξικά αντισώματα, ii) παραγωγή φλεγμονωδών κυτταροκινών στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό, iii) διαταραχή του αιματο-εγκεφαλικού φραγμού και, iv) επιταχυνόμενη αθηροσκλήρυνση [5-7]. Γενικώς, οι φλεγμονώδεις μηχανισμοί συμβάλλουν περισσότερο στην παθογένεση των διάχυτων νευροψυχιατρικών συνδρόμων, ενώ οι θρομβωτικοί μηχανισμοί (κυρίως μέσω των αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων) είναι περισσότερο σημαντικοί για τα εστιακά σύνδρομα. Ωστόσο, σε αρκετές περιπτώσεις η εκδήλωση νευροψυχιατρικής νόσου είναι συνέπεια και των δύο μηχανισμών.

Σε ασθενείς με ΣΕΛ που εμφανίζουν νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις, μόλις το 30–40% των περιπτώσεων αφορούν πρωτογενή νευροψυχιατρικό ΣΕΛ που στην πλειονότητα (50–60%) εμφανίζονται εντός των πρώτων 1–2 ετών από τη διάγνωση και στα πλαίσια αυξημένης ενεργότητας της νόσου. Η ερευνητική μας ομάδα ανέλαβε τη συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας και συμμετείχε στην ομάδα εργασίας της EULAR (European League Against Rheumatism) με σκοπό τη διατύπωση κατευθυντήριων οδηγιών για τη διάγνωση και θεραπεία του νευροψυχιατρικού ΣΕΛ[8]. Από την ανάλυση της βιβλιογραφίας προκύπτουν τρεις βασικές κατηγορίες κλινικών χαρακτηριστικών με ισχυρή συσχέτιση για τον πρωτογενή νευροψυχιατρικό ΣΕΛ:

1) **Γενικευμένη ενεργότητα ΣΕΛ ή χρόνια βλάβη**, με βάση τους αυξημένους δείκτες κλινικής ενεργότητας (activity) ή βλάβης (damage), την προσβολή μειζόνων οργάνων-στόχων (εκτός του ΚΝΣ), την ορολογική ενεργότητα, ή την ανάγκη για θεραπεία με υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών ή ανοσοκατασταλτικά φάρμακα. Για παράδειγμα, αυξημένη ενεργότητα με SLEDAI ≥16 σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση επιληπτικής διαταραχής (odds ratio [OR] 3.2), άννοιας (OR 13.4), και ψυχωσικής διαταραχής (OR 9.7) [9, 10]. Τιμές SLEDAI ≥6 σχετίζονται με διπλάσιο κίνδυνο για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο [11] και ο κίνδυνος για οξύ συγχυτικό επεισόδιο αυξάνει 20% για κάθε 1 μονάδα SLEDAI (εκτός του νευρικού συστήματος) [12].
2) **Προηγούμενη ή άλλη σύγχρονη πρωτοπαθής νευροψυχιατρική εκδήλωση.** Για παράδειγμα, ιστορικό αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου ή επιληπτικής

διαταραχής σχετίζονται με μελλοντικά όμοια συμβάματα με σχετικό κίνδυνο 8.3–16.3 [12, 13]. Η παρουσία επιληπτικής διαταραχής σχετίζεται με αγγειακή εγκεφαλική νόσο (OR 10.4) και ψυχωτική διαταραχή (OR 7.7) [9].

3) **Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα.** Μετρίως ή αρκετά αυξημένοι τίτλοι αντικαρδιολιπινικών (anticardiolipin, aCL) ή αντι-β2-GPI (IgG/IgM) αντισωμάτων ή παρουσία του αντιπηκτικού του λύκου (LAC, lupus anticoagulant) σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για πρωτοπαθή νευροψυχιατρικό ΣΕΛ (OR 2.0–5.1) [10, 14] και ειδικά για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο (OR 1.7–22.2) [10, 14, 15], επιληπτική διαταραχή (OR 2.2–6.2) [9, 16], μυελοπάθεια (OR 9.6), χορεία (OR 10.5) και μέτρια ή σοβαρή έκπτωση γνωσιακών λειτουργιών (OR 1.9–4.9) [14, 17].

Ποια η διαγνωστική προσέγγιση σε ασθενή με ΣΕΛ που εμφανίζει νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις;

Στη διαχείριση των ασθενών με ΣΕΛ και νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις, τα βασικά κλινικά ερωτήματα είναι: **α)** εάν πρόκειται για πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή νευροψυχιατρικό ΣΕΛ, και **β)** στην περίπτωση πρωτοπαθούς νευροψυχιατρικού ΣΕΛ, εάν ο μηχανισμός είναι φλεγμονώδης ή θρομβωτικός. Τα ερωτήματα αυτά είναι δύσκολο να απαντηθούν ειδικά για νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις που είναι επίσης συχνές στο γενικό πληθυσμό όπως η κεφαλαλγία, οι ήπιες διαταραχές μνήμης και άλλων γνωσιακών λειτουργιών, η αγχώδης συνδρομή, η κατάθλιψη και η πολυνευροπάθεια χωρίς ηλεκτρομυογραφική τεκμηρίωση [3]. Επιπλέον, στην παθογένεια εκδηλώσεων όπως είναι το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο και η άνοια, συμβάλλουν και παράγοντες κινδύνου ανεξάρτητοι από το ΣΕΛ, όπως η αρτηριακή υπέρταση, η αυξημένη ηλικία, η δυσλιπιδαιμία και ο σακχαρώδης διαβήτης.

Η διαγνωστική προσέγγιση σε ασθενή με ΣΕΛ που εμφανίζει νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις περιλαμβάνει αρχικά τον αποκλεισμό αντιστρέψιμων αιτίων όπως είναι φάρμακα, μεταβολικές διαταραχές, ελλείψεις παραγόντων και ενδοκρινοπάθειες. Εν συνεχεία, και ανάλογα με την κλινική συνδρομή, προτείνεται μια σειρά από παρακλινικές εξετάσεις όπως αιματολογικές και ανοσολογικές, η εξέταση του εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ), ειδικά ερωτηματολόγια εκτίμησης των γνωσιακών λειτουργιών, το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), τα προκλητά δυναμικά, το ηλεκτρομυογράφημα (ΗΜΓ) και ο ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος, η νευρο-απεικόνιση με υπολογιστική τομογραφία, μαγνητική τομογραφία (MRI, magnetic resonance imaging) ή μεθόδους πυρηνικής ιατρικής. Ωστόσο, οι εξετάσεις αυτές στερούνται ικανοποιητικής ευαισθησίας και ειδικότητας για τη διάγνωση του νευροψυχιατρικού ΣΕΛ και των επιμέρους συνδρόμων του [18] και επομένως, διαπιστώνεται συχνά σημαντική ετερογένεια μεταξύ διαφορετικών κλινικών ειδικοτήτων και ιατρών όσον αφορά τον χειρισμό αυτών των ασθενών.

Η EULAR έχει πρόσφατα δημοσιεύσει οδηγίες για τη διάγνωση του νευροψυχιατρικού ΣΕΛ με βάση τη συστηματική ανάλυση της βιβλιογραφίας και τη γνώμη ειδικών [8]. Στο γενικό μέρος των οδηγιών αναφέρονται τα εξής σημεία σχετικά με τη διαγνωστική προσέγγιση των ασθενών:

- Σε ασθενείς με ΣΕΛ και νέα συμπτώματα ή σημεία ενδεικτικά νευροψυχιατρικής νόσου, η αρχική διαγνωστική προσέγγιση είναι ίδια με αυτή στο γενικό πληθυσμό που παρουσιάζει παρόμοια κλινική εικόνα.
- Ανάλογα με τη νευροψυχιατρική εκδήλωση, η διαγνωστική διερεύνηση μπορεί να περιλαμβάνει: οσφυονωτιαία παρακέντηση και εξέταση του ΕΝΥ (κυρίως προς αποκλεισμό λοίμωξης του ΚΝΣ), ΗΕΓ, νευροψυχολογικές δοκιμασίες εκτίμησης γνωσιακών λειτουργιών, ηλεκτροφυσιολογικό έλεγχο/ΗΜΓ και νευρο-απεικόνιση (MRI) για την εκτίμηση της δομής και λειτουργίας του ΚΝΣ.
- Το προτεινόμενο πρωτόκολλο μαγνητικής τομογραφίας (MRI) περιλαμβάνει τις κλασσικές ακολουθίες T1/T2 και FLAIR, μελέτη διάχυσης (DWI, diffusion-weighted imaging) και τη χορήγηση παραμαγνητικής ουσίας (gadolinium-enhanced T1 sequences).

Στο ειδικό μέρος των οδηγιών της EULAR προτείνονται ειδικές διαγνωστικές εξετάσεις ανάλογα με την νευροψυχιατρική εκδήλωση και οι συστάσεις αυτές συνοψίζονται στον **Πίνακα 2**.

1) **Εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού (ΕΝΥ).** Ήπιες αλλοιώσεις στο ΕΝΥ είναι συχνές και περιλαμβάνουν πλεοκυττάρωση (22–36%), αυξημένη πρωτεΐνη (30–66%) και χαμηλή γλυκόζη (8–42%). Εκτός όμως της χαμηλής ευαισθησίας, τα ευρήματα αυτά στερούνται ειδικότητας για τη διαφοροδιάγνωση μεταξύ πρωτοπαθούς και δευτεροπαθούς (ιδίως λοίμωξη ΚΝΣ) νευροψυχιατρικού ΣΕΛ, ούτε είναι ειδικά για συγκεκριμένες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις. Συνεπώς, η αξία της εξέτασης του ΕΝΥ έγκειται κυρίως στον αποκλεισμό λοίμωξης του ΚΝΣ.
2) **Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ).** Εμφανίζει μέτρια ευαισθησία (42–84%) και ειδικότητα (50%) στο ενεργό νευροψυχιατρικό ΣΕΛ και κυρίως αφορά μη-ειδικά

πίνακας 2. Διαγνωστικές εξετάσεις σε ασθενείς με ΣΕΛ και νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΗ ΕΞΕΤΑΣΗ	ΝΕΥΡΟΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΔΗΛΩΣΗ/ΕΚΔΗΛΩΣΕΙΣ
Οσφυονωτιαία παρακέντηση & εξέταση ΕΝΥ	Προς αποκλεισμό λοίμωξης ΚΝΣ, συνήθως σε διάχυτες εκδηλώσεις (π.χ. οξεία σύγχυση, κεφαλαλγία)
Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ)	Επιληπτική διαταραχή
Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος	Εκδηλώσεις ΠΝΣ / περιφερική νευροπάθεια
Νευροψυχολογικές δοκιμασίες	Άνοια – διαταραχές μνήμης
Ψυχιατρική συνέντευξη / ειδικά ερωτηματολόγια (π.χ. HADS)	Διαταραχή συναισθήματος / κατάθλιψη – αγχώδης διαταραχή – ψυχωτική διαταραχή
Νευρο-απεικόνιση (MRI)	Εστιακές εκδηλώσεις – παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων – διάχυτες εκδηλώσεις με σοβαρή ή προοδευτικά επιδεινούμενη κλινική εικόνα, ή εστιακή νευρολογική σημειολογία και εφόσον έχουν αποκλειστεί αιτίες που δε σχετίζονται με το ΣΕΛ
Οφθαλμοσκόπηση / φλουοροαγγειογραφία	Οπτική νευροπάθεια

κύματα θ. Η ευαισθησία του ΗΕΓ είναι μεγαλύτερη για την επιληπτική διαταραχή (70–80% σε οξεία φάση: επιληπτικόμορφες αλλοιώσεις στο 50–70%) σε σχέση με άλλες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις.

3) **Ηλεκτροφυσιολογικός έλεγχος.** Ενδείκνυται σε εκδηλώσεις του ΠΝΣ και περιλαμβάνει μελέτες αγωγιμότητας (διαφοροδιάγνωση αξονικού ή απομυελινωτικού τύπου βλάβη) και το ηλεκτρομυογράφημα.
4) **Νευροψυχολογικές δοκιμασίες.** Ενδείκνυνται για τη διάγνωση διαταραχών των γνωσιακών λειτουργιών και κυρίως της μέτριας ή σοβαρής άνοιας. Μέθοδος αναφοράς είναι ο πλήρης (διάρκειας 4 ωρών) νευροψυχολογικός έλεγχος αλλά συνιστώνται επίσης η συντομότερη (διάρκειας 1 ώρας) έκδοση του ACR (ευαισθησία/ειδικότητα 80%) και το αυτοματοποιημένο σύστημα ANAM (Automated Neuropsychological Assessment Metrics, ευαισθησία 76%) [19].
5) **Μαγνητική τομογραφία (MRI) ΚΝΣ.** Είναι η μέθοδος εκλογής για την απεικόνιση του εγκεφάλου και του νωτιαίου μυελού. Η ευαισθησία είναι 57% σε ενεργό νευροψυχιατρικό ΣΕΛ (76% σε εστιακές, 51% σε διάχυτες νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις) και η ειδικότητα των ευρημάτων 50–70% [4, 8]. Το πιο συχνό παθολογικό εύρημα στη MRI είναι μικρές, στικτές βλάβες με αυξημένη ένταση σήματος στις T2 ακολουθίες που εντοπίζονται συνηθέστερα σε υποφλοιώδη και περικοιλιακή λευκή ουσία. Ανίχνευση πολλαπλών (≥5), μετρίου μεγέθους (≥6–8 mm διάμετρος) βλαβών με αμφι-ημισφαιρική κατανομή συνοδεύεται με αυξημένη ειδικότητα για πρωτοπαθή νευροψυχιατρικό ΣΕΛ (70–90%). Παρόλα αυτά, δεν υπάρχει συσχέτιση μεταξύ του αριθμού, του μεγέθους ή της κατανομής των βλαβών με το είδος της νευροψυχιατρικής εκδήλωσης.

Ποιά η θεραπεία του πρωτοπαθούς νευροψυχιατρικού ΣΕΛ;

Η αντιμετώπιση των ασθενών με ΣΕΛ και νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις αφορά αρχικά στον έλεγχο τυχόν επιβαρυντικών παραγόντων όπως αρτηριακή υπέρταση, αφυδάτωση, ηλεκτρολυτικές και μεταβολικές διαταραχές και λοιμώξεις. Για εκδηλώσεις όπως επιληπτικοί σπασμοί, διαταραχή του συναισθήματος και ψυχιατρικές διαταραχές, χρησιμοποιείται αντίστοιχα αντιεπιληπτική, αντικαταθλιπτική ή αντιψυχωτική θεραπεία όπως στο γενικό πληθυσμό. Δεδομένα από σειρές ασθενών και μία τυχαιοποιημένη μελέτη [20] υποστηρίζουν τη χρήση γλυκοκορτικοειδών ή/και ανοσοκατασταλτικής αγωγής (αζαθειοπρίνη, κυκλοφωσφαμίδη) για εκδηλώσεις που υποδηλώνουν φλεγμονώδη μηχανισμό όπως οξεία σύγχυση, άσηπτη μηνιγγίτιδα, μυελίτιδα, οπτική νευρίτιδα, ανθεκτική επιληπτική διαταραχή, σοβαρή ψύχωση, και περιφερική νευροπάθεια, εφόσον αποκλειστούν λοιμώδη ή άλλα αίτια. Ενίσχυση (ή έναρξη) της ανοσοκατασταλτικής αγωγής συνιστάται επίσης σε ασθενείς με γενικευμένη (εκτός του ΚΝΣ) ενεργότητα νόσου. Το rituximab (anti-CD20 mAb) είναι αποτελεσματικό σε περιπτώσεις ανθεκτικές στη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής [21].

Για νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις που οφείλονται σε θρομβωτικό μηχανισμό σχετιζόμενο με την παρουσία αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων, ιδίως το αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, συνιστάται αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή [8]. Παρά την απουσία δεδομένων από τυχαιοποιημένες μελέτες, οι περισσότεροι ειδικοί προτείνουν αντιπηκτική έναντι αντιαιμοπεταλιακής αγωγής σε ασθενείς με εστιακή νευρολογική συνδρομή και υψηλούς τίτλους αντιφωσφολιπιδικών αντισωμάτων ή αντιπηκτικό του λύκου [22]. Ενδείξεις για αντιαιμοπεταλιακή ή αντιπηκτική αγωγή είναι επίσης η ισχαιμική οπτική νευροπάθεια, μυελοπάθεια και χορεία σε ασθενείς με αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα που δεν ανταποκρίνονται στην ανοσοκατασταλτική αγωγή. Για το μέλλον, αναμένουμε την ανάπτυξη νέων βιοδεικτών και απεικονιστικών τεχνικών που θα επιτρέπουν τη διάκριση μεταξύ φλεγμονώδους και θρομβωτικής αιτιολογίας των νευροψυχιατρικών εκδηλώσεων, καθοδηγώντας έτσι την θεραπευτική αγωγή.

Βιβλιογραφία

1. The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis and rheumatism. 1999;42(4):599-608. Epub 1999/04/22.
2. Ainiala H, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Hietaharju A. The prevalence of neuropsychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus. Neurology. 2001;57(3):496-500. Epub 2001/08/15.
3. Ainiala H, Hietaharju A, Loukkola J, Peltola J, Korpela M, Metsanoja R, et al. Validity of the new American College of Rheumatology criteria for neuropsychiatric lupus syndromes: a population-based evaluation. Arthritis and rheumatism. 2001;45(5):419-23. Epub 2001/10/20.
4. Bertsias GK, Boumpas DT. Pathogenesis, diagnosis and management of neuropsychiatric SLE manifestations. Nature reviews Rheumatology. 2010;6(6):358-67. Epub 2010/05/12.
5. Brooks WM, Jung RE, Ford CC, Greinel EJ, Sibbitt WL, Jr. Relationship between neurometabolite derangement and neurocognitive dysfunction in systemic lupus erythematosus. The Journal of rheumatology. 1999;26(1):81-5. Epub 1999/01/26.
6. Hanly JG, Urowitz MB, Siannis F, Farewell V, Gordon C, Bae SC, et al. Autoantibodies and neuropsychiatric events at the time of systemic lupus erythematosus diagnosis: results from an international inception cohort study. Arthritis and rheumatism. 2008;58(3):843-53. Epub 2008/03/04.
7. Kowal C, Degiorgio LA, Lee JY, Edgar MA, Huerta PT, Volpe BT, et al. Human lupus autoantibodies against NMDA receptors mediate cognitive impairment. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2006;103(52):19854-9. Epub 2006/12/16.
8. 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. Annals of the rheumatic diseases. 2010;69(12):2074-82. Epub 2010/08/21.
9. Mikdashi J, Krumholz A, Handwerger B. Factors at diagnosis predict subsequent occurrence of seizures in systemic lupus erythematosus. Neurology. 2005;64(12):2102-7. Epub 2005/06/30.
10. Mikdashi J, Handwerger B. Predictors of neuropsychiatric damage in systemic lupus erythematosus: data from the Maryland lupus cohort. Rheumatology (Oxford). 2004;43(12):1555-60. Epub 2004/09/03.
11. Mikdashi J, Handwerger B, Langenberg P, Miller M, Kittner S. Baseline disease activity, hyperlipidemia, and hypertension are predictive factors for ischemic stroke and stroke severity in systemic lupus erythematosus. Stroke; a journal of cerebral circulation. 2007;38(2):281-5. Epub 2007/01/16.
12. Bujan S, Ordi-Ros J, Paredes J, Mauri M, Matas L, Cortes J, et al. Contribution of the initial features of systemic lupus erythematosus to the clinical evolution and survival of a cohort of Mediterranean patients. Annals of the rheumatic diseases. 2003;62(9):859-65. Epub 2003/08/19.
13. Appenzeller S, Cendes F, Costallat LT. Epileptic seizures in systemic lupus erythematosus. Neurology. 2004;63(10):1808-12. Epub 2004/11/24.
14. 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. The Journal of rheumatology. 2003;30(5):985-92. Epub 2003/05/08.
15. Roldan CA, Gelgand EA, Qualls CR, Sibbitt WL, Jr. Valvular heart disease as a cause of cerebrovascular disease in patients with systemic lupus erythematosus. The American journal of cardiology. 2005;95(12):1441-7. Epub 2005/06/14.
16. Andrade RM, Alarcon GS, Gonzalez LA, Fernandez M, Apte M, Vila LM, et al. Seizures in patients with systemic lupus erythematosus: data from LUMINA, a multiethnic cohort (LUMINA LIV). Annals of the rheumatic diseases. 2008;67(6):829-34. Epub 2007/09/19.
17. Tomietto P, Annese V, D'Agostini S, Venturini P, La Torre G, De Vita S, et al. General and specific factors associated with severity of cognitive impairment in systemic lupus erythematosus. Arthritis and rheumatism. 2007;57(8):1461-72. Epub 2007/12/01.
18. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL. Neuropsychiatric lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests. The American journal of medicine. 1995;99(2):153-63. Epub 1995/08/01.
19. Roebuck-Spencer TM, Yarboro C, Nowak M, Takada K, Jacobs G, Lapteva L, et al. Use of computerized assessment to predict neuropsychological functioning and emotional distress in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis and rheumatism. 2006;55(3):434-41. Epub 2006/06/02.
20. Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olguin-Ortega L, Jara LJ, Fraga-Mouret A, Miranda-Limon JM, et al. Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. Annals of the rheumatic diseases. 2005;64(4):620-5. Epub 2005/03/17.
21. Narvaez J, Rios-Rodriguez V, de la Fuente D, Estrada P, Lopez-Vives L, Gomez-Vaquero C, et al. Rituximab therapy in refractory neuropsychiatric lupus: current clinical evidence. Seminars in arthritis and rheumatism. 2011;41(3):364-72. Epub 2011/08/31.
22. Ruiz-Irastorza G, Crowther M, Branch W, Khamashta MA. Antiphospholipid syndrome. Lancet. 2010;376(9751):1498-509. Epub 2010/09/09.

Ελληνική ρευματολογία
2012,22(2)
ανασκόπηση

ΕΛΕΝΗ ΚΤΕΝΙΑΔΑΚΗ
Ρευματολόγος, επιστημονική συνεργάτης, Κλινική Ρευματολογίας, Κλινικής Ανοσολογίας και Αλλεργιολογίας, Παν. Νοσ. Ηρακλείου

Ρόλος των νευροδιαβιβαστών της ντοπαμίνης στην ένταση του πόνου, στις αναλγητικές δράσεις των D1 ανταγωνιστών και στην τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης στην παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Περίληψη

Η ντοπαμίνη είναι ο κύριος νευροδιαβιβαστής στο ΚΝΣ, και εμπλέκεται στον έλεγχο της κινητικότητας, της αισθητικότητας, της συνείδησης και της νευροενδοκρινικής έκκρισης. Στα πλαίσια διερεύνησης των νευροδιαβιβαστών του πόνου, έχει βρεθεί ότι δύο συγκεκριμένες πρωτεΐνες- ρυθμιστες της σηματοδότησης υποδοχείς της ντοπαμίνης, οι RGS9-2 και RGSZ1 εκφράζονται σε περιοχές του εγκεφάλου που αποτελούν νευροχημικό υπόβαθρο για την κατάθλιψη, το άγχος, αλλά και τον εθισμό σε ψυχοτρόπες ουσίες. Εξάλλου, το ΚΝΣ και οι νευροδιαβιβαστές ελέγχουν το ανοσοποιητικό σύστημα και ρυθμίζουν την άμυνα του οργανισμού. Είναι γνωστό ότι η ντοπαμίνη αφ' ενός εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων, και αφ' ετέρου προάγει την απόπτωση των μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος. Επιπλέον, ο ανταγωνισμός για τη σύνδεση με τους υποτύπους των υποδοχέων της ντοπαμίνης, επηρεάζει την Th17 πόλωση in vitro. Το άλγος είναι μια σημαντική κλινική εκδήλωση στη ΡΑ. Ωστόσο, οι μηχανισμοί γένεσης και μεταβίβασης του άλγους δεν είναι καλά μελετημένοι. Είναι ενδιαφέρον να μελετηθεί ο ρόλος των RGS9-2 και η αναστολή αυτών στην ένταση του πόνου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Επίσης, είναι σημαντικό να μελετηθεί εάν η παρεμπόδιση της σηματοδότησης μέσω της ντοπαμίνης σε κύτταρα του ανοσοποιητικό συστήματος επηρεάζει τη λειτουργικότητά τους, και εάν αυτό αναστέλλει τις φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες απαντήσεις των κυττάρων αυτών στο πλαίσιο της ΡΑ.

Όροι ευρετηρίου

Ντοπαμίνη, πόνος, νευροδιαβιβαστής, ρευματοειδής αρθρίτιδα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι από τις συχνότερες αυτοάνοσες νόσους με επιπολασμό στην Ελλάδα περίπου 0,5-0,6%. Είναι μια χρόνια συστηματική αυτοάνοση νόσος που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του αρθρικού υμένα, σημαντική νοσηρότητα και αυξημένη θνητότητα συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό (SMR 1,27) [1]. Ο πόνος αποτελεί ένα από τα κύρια συμπτώματα της νόσου κι έναν σοβαρό παράγοντα κινδύνου για αυξημένη θνησιμότητα στους ασθενείς με ΡΑ [2-5].

Ντοπαμίνη

Η ντοπαμίνη είναι η κύριος νευροδιαβιβαστής στο ΚΝΣ, και εμπλέκεται στον έλεγχο της κινητικότητας, της αισθητικότητας, της συνείδησης και της νευροενδοκρινικής έκκρισης [6, 7]. Το ΚΝΣ και οι νευροδιαβιβαστές ελέγχουν το ανοσοποιητικό σύστημα και ρυθμίζουν την άμυνα του οργανισμού [8-10]. Υποδοχείς διαφόρων νευροδιαβιβαστών εκφράζονται στην επιφάνεια των

λεμφοκυττάρων, αντανακλώντας τη μεγάλη σημασία αυτών των αλληλεπιδράσεων [11-18]. Οι υποδοχείς της ντοπαμίνης είναι επτά διαμεμβρανικοί υποδοχείς συζευγμένοι με την πρωτείνη G και αποτελούνται από 5 υποομάδες, από τον D1 ως τον D5 [6, 17].

Στα πλαίσια διερεύνησης των νευροδιαβιβαστών του πόνου, έχει βρεθεί ότι δύο συγκεκριμένες πρωτεΐνες, οι RGS9-2 και RGSZ1 εκφράζονται σε περιοχές του εγκεφάλου που αποτελούν νευροχημικό υπόβαθρο για την κατάθλιψη, το άγχος, αλλά και τον εθισμό σε ψυχοτρόπες ουσίες [12]. Συγκεκριμένα, η RGS9-2 είναι ρυθμιστής της σηματοδότησης των υποδοχέων ντοπαμίνης και των μ υποδοχέων οπιοειδών στο ραβδωτό (περιοχή του εγκεφάλου που έχει να κάνει με διάθεση, εθισμό αλλά και κινητική δραστηριότητα) [19-21]. Η RGSZ1 έχει ευρύτερη έκφραση στον εγκέφαλο, και βρίσκεται τόσο στο ραβδωτό όσο και στον ερυθρό πυρήνα, αλλά όχι σε σεροτονινεργικούς νευρώνες της ραφής. Μια ακόμα πρωτεΐνη, η RGS4 εκφράζεται στον φλοιό και στον νωτιαίο μυελό, όπου και φαίνεται να ρυθμίζει την ένταση του φλεγμονώδους αλλά όχι άλλου είδους πόνου. Επιπλέον, RGS9-2 και RGSZ1 mRNA εντοπίζεται στο οπίσθιο κέρας του νωτιαίου μυελού, μια περιοχή που έχει να κάνει με διαβίβαση αλγογόνων ερεθισμάτων και αποτελεί και στόχο αναλγητικών φαρμάκων.

Ο μηχανισμός δράσης των πρωτεϊνών αυτών είναι αρκετά πολύπλοκος, και αφορά αλληλεπιδράσεις με συγκεκριμένες G υπομονάδες, ανάλογα με τον υποδοχέα που διεγείρεται, αλλά και αλληλεπιδράσεις με άλλα σηματοδοτικά μόρια ή πρωτεΐνες σκαλωσιές [22, 23].

Ανοσοτροποποιητικές δράσεις της ντοπαμίνης

Η ντοπαμίνη έχει βρεθεί ότι αφ' ενός εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων, και αφ£ ετέρου προάγει την απόπτωση των μονοκυττάρων του περιφερικού αίματος [24, 25]. Μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε ανθρώπινα και ποντικίσια λεμφοκύτταρα έχουν δείξει ότι τα κύτταρα αυτά εκφράζουν όλους τους τύπους των υποδοχέων της ντοπαμίνης [18, 25-29]. Εντούτοις, τα περισσότερα από αυτά τα αποτελέσματα είναι πολλές φορές δύσκολο να ερμηνευτούν, καθώς τα λεμφοκύτταρα είναι ένα μίγμα από κύτταρα διαφορετικών λειτουργικών υποομάδων που μπορεί αντίστοιχα να εκφράζουν και διαφορετικές υποομάδες υποδοχέων. Γι αυτό το λόγο, κάθε υποομάδα λεμφοκυτταρικού πληθυσμού θα πρέπει να μελετάται ως προς αυτές τις ιδιότητες και την επίδραση της ντοπαμίνης ξεχωριστά και μεμονωμένα.

Τα CD4+ Τ κύτταρα, κατά την ενεργοποίηση και πολλαπλασιασμό τους, αναπτύσσονται προς διάφορους Th κυτταρικούς τύπους με διαφορετικά προφίλ κυτταροκινών και διαφορετικές λειτουργίες. Τα δενδριτικά κύτταρα (DC)s είναι τα πιο ισχυρά αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα που καθορίζουν την ισορροπία στη διαφοροποίηση των Th υποτύπων. Ειδικότερα, οι κυτταροκίνες που παράγονται από τα DCs θεωρούνται σημαντικές για τη διαφοροποίηση των Τ κυττάρων. Από προηγούμενες μελέτες έχει φανεί ότι τα ανθρώπινα DCs αποθηκεύουν ντοπαμίνη, τα επίπεδα της οποίας αυξάνονται κατά τη διάρκεια της αντιγονοειδικής αλληλεπίδρασής τους με CD4+Τ κύτταρα [30]. Επιπλέον, ο ανταγωνισμός για τη σύνδεση με τους υποτύπους των υποδοχέων της ντοπαμίνης, επηρεάζει την Th17 πόλωση in vitro [27]. Αν και ο ακριβής μηχανισμός που οι D1-ανταγωνιστές εμποδίζουν την παραγωγή IL-17 παραμένει άγνωστος, προηγούμενα αποτελέσματα μελετών δείχνουν ότι η ντοπαμίνη που εκλύεται από δενδριτικά κύτταρα μπορεί να προάγει τη διαφοροποίηση προς Th17 [27]. Σε άλλη πρόσφατη μελέτη, φάνηκε ότι η ντοπαμίνη προάγει την IL-6-εξαρτώμενη παραγωγή IL-17 in vitro, και ότι ο ανταγωνισμός των D1 υποδοχέων παρεμποδίζει τον διαμεσολαβούμενη από ντοπαμίνη IL-6–Th17 άξονα in vitro και σε ζωικό πρότυπο RA/SCID χίμαιρας [31].

Ντοπαμίνη και Ρευματοειδής αρθρίτιδα

Η ντοπαμίνη επιδρά ευρέως πάνω σε υποδοχείς των κυττάρων του ανοσοποιητικού συστήματος, καθώς έχει φανεί όλοι οι υπότυποι των υποδοχέων της ντοπαμίνης αναγνωρίζονται από τα λευκοκύτταρα [11, 16, 18]. Είναι ενδιαφέρον το γεγονός ότι, διαταραχές όπως η νόσος του Parkinson και η σχιζοφρένεια, όπου υπάρχουν μεταβολές στους υποδοχείς της ντοπαμίνης και στα σηματοδοτικά τους μονοπάτια όχι μόνο στον εγκέφαλο αλλά και στα λεμφοκύτταρα, έχουν συσχετιστεί με διαφοροποίηση της ανοσολογικής ανοχής [32]. Για παράδειγμα, στους ασθενείς με σχιζοφρένεια, όπου υπάρχει αυξημένη απάντηση των D2 υποδοχέων της ντοπαμίνης [33], η μέση επίπτωση της ΡΑ είναι ~0.09% [34]. Το ποσοστό αυτό είναι περίπου το ένα δέκατο απ΄ αυτό της επίπτωσης της νόσου στο γενικό πληθυσμό, πράγμα που πιθανώς συσχετίζεται με την εμπολοκή των σηματοδοτικών μονοπατιών της ντοπαμίνης στην παθογένεια της ΡΑ χωρίς βέβαια ακόμα να υπάρχει ξεκάθαρη εξήγηση για το επιδημιολογικό αυτό φαινόμενο.

Τα δευτερογενή λεμφοποιητικά όργανα έχουν πλούσια νεύρωση από συμπαθητικές νευρικές ίνες όπου αποθηκεύονται σημαντικές ποσότητες ντοπαμίνης [35], ενώ έχει βρεθεί ότι και τα λεμφοκύτταρα μπορούν να παράγουν ντοπαμίνη [36, 37]. Αν και ο αρθρικός υμένας της ΡΑ έχει τα χαρακτηριστικά των οργάνων του λεμφικού ιστού, σε σχέση με την κυτταρική του δομή και οργάνωση, έχει φανεί ότι οι νευρικές ίνες του συμπαθητικού νευρικού συστήματος που τον νευρώνουν είναι έντονα μειωμένες [36, 37] και ντοπαμίνη μπορεί να εντοπιστεί μόνο στα δενδριτικά κύτταρα [31] που την απελευθερώνουν κατά τη διάρκεια κυτταρικών αλληλεπιδράσεων με τα Τ κύτταρα [30]. Τα ευρήματα αυτά είναι ενδεικτικά ότι η ντοπαμίνη που παράγεται από τα δενδριτικά κύτταρα κατά τη διάρκεια της αλληλεπίδρασής τους με «αθώα» Τ κύτταρα (ανενεργά δηλ. Τ κύτταρα που δεν έχουν έρθει σε επαφή με αντιγόνο) μπορεί να συμμετέχει στην αιτιοπαθογένεια της ΡΑ.

Το άλγος είναι μια σημαντική κλινική εκδήλωση στη ΡΑ. Ωστόσο, οι μηχανισμοί γένεσης και μεταβίβασης του άλγους δεν είναι καλά μελετημένοι. Είναι ενδιαφέρον να μελετηθεί ο ρόλος των RGS9-2 και η αναστολή αυτών στην ένταση του πόνου στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Επίσης, είναι σημαντικό να μελετηθεί εάν η παρεμπόδιση της σηματοδότησης μέσω της ντοπαμίνης σε κύτταρα του ανοσοποιητικό συστήματος επηρεάζει τη λειτουργικότητά τους, και εάν αυτό αναστέλλει τις φλεγμονώδεις και αυτοάνοσες απαντήσεις των κυττάρων αυτών στο πλαίσιο της ΡΑ.

Βιβλιογραφία

1. Gabriel, S.E., C. S. Crowson, H. M. Kremers, M. F. Doran, C. Turesson, W. M. O'Fallon, and E. L. Matteson, Survival in rheumatoid arthritis: a population-based analysis of trends over 40 years. Arthritis and rheumatism 2003. 48: p. 54-58.
2. McBeth J, S.A., Macfarlane GJ., Association of widespread body pain with an increased risk of cancer and reduced cancer survival: a prospective, population-based study. Arthritis Rheum, 2003. 48: p. 1686-92.
3. Andersson, H., I, The course of non-malignant chronic pain: a 12-year follow-up of a cohort from the general population. Eur J Pain, 2004. 8: p. 47-53.
4. Smith MT, E.R., Robinson RC, Dworkin RH, Suicidal ideation, plans, and attempts in chronic pain patients: factors associated with increased risk. Pain 2004. 111: p. 201-208.
5. Macfarlane GJ, M.J., Silman AJ., Widespread body pain and mortality: prospective population based study. BMJ, 2001. 323: p. 662-665.
6. Missale, C., S. R. Nash, S. W. Robinson, M. Jaber, and M. G. Caron, Dopamine receptors: from structure to function. Physiol. Rev, 1998(78): p. 189-225.
7. Wickens, J.R., and G. W. Arbuthnott., Structural and functional interactions in the striatum at the receptor level. Handbook of Chemical Neuroanatomy, 2005: p. 199-236.
8. Levite, M., Y. Chowers, Y. Ganor, M. Besser, R. Hershkovits, and L. Cahalon., Dopamine interacts directly with its D3 and D2 receptors on normal human T cells, and activates beta1 integrin function. Eur. J. Immunol., 2001. 31: p. 3504-3512.
9. Franco, R., R. Pacheco, C. Lluis, G. P. Ahern, P. J. O'Connell, The emergence of neurotransmitters as immune modulators. Trends Immunol, 2007. 28: p. 400-407.
10. Ganor, Y., M. Besser, N. Ben-Zakay, T. Unger, and M. Levite, Human T cells express a functional ionotropic glutamate receptor GluR3, and glutamate by itself triggers integrin-mediated adhesion to laminin and fibronectin and chemotactic migration. J. Immunol, 2003. 170: p. 4362-4372.
11. Besser, M.J., Y. Ganor, M. Levite, Dopamine by itself activates either D2, D3 or D1/D5 dopaminergic receptors in normal human T-cells and triggers the selective secretion of either IL-10, TNFalpha or both. J. Neuroimmunol, 2005. 169: p. 161-171.
12. Garzón, J., Rodríguez-Muñoz, M, Sánchez-Blázquez, P, Morphine alters the selective association between mu-opioid receptors and specific RGS proteins in mouse periaqueductal gray matter. Neuropharmacology., 2005 48: p. 853-68.
13. Kawashima, K., T. Fujii, The lymphocytic cholinergic system and its contribution to the regulation of immune activity. Life Sci, 2003. 74: p. 675-696.
14. O'Connell, P.J., X. Wang, M. Leon-Ponte, C. Griffiths, S. C. Pingle, G. P. Ahern, A novel form of immune signaling revealed by transmission of the inflammatory mediator serotonin between dendritic cells and T cells. Blood 2006. 107: p. 1010-1017.
15. Pacheco, R., H. Oliva, J. M. Martinez-Navío, N. Climent, F. Ciruela, J. M. Gatell, T. Gallart, J. Mallol, C. Lluis, R. Franco, Glutamate released by dendritic cells as a novel modulator of T cell activation. J. Immunol, 2006(177): p. 6695-6704.
16. Saha, B., A. C. Mondal, S. Basu, and P. S. Dasgupta, Circulating dopamine level, in lung carcinoma patients, inhibits proliferation and cytotoxicity of CD4+ and CD8+ T cells by D1 dopamine receptors: an in vitro analysis. Int. Immunopharmacol, 2001. 1: p. 1363-1374.
17. Sarkar, C., S. Das, D. Chakroborty, U. R. Chowdhury, B. Basu, P. S. Dasgupta, and S. Basu, Cutting edge: stimulation of dopamine D4 receptors induce T cell quiescence by up-regulating Kruppel-like factor-2 expression through inhibition of ERK1/ERK2 phosphorylation. J. Immunol, 2006. 177: p. 7525-7529.
18. Watanabe, Y., T. Nakayama, D. Nagakubo, K. Hieshima, Z. Jin, F. Katou, K. Hashimoto, O. Yoshie, Dopamine selectively induces migration and homing of naive CD8+ T cells via dopamine receptor D3. J. Immunol, 2006. 176: p. 848-856.
19. Standifer KM, R.G., Pasternak GW, Differential blockade of opioid analgesia by antisense oligodeoxynucleotides directed against various G protein a subunits. Mol Pharmacol, 1996. 50: p. 293-298.
20. Sanchez-Blazquez P, G.-E.A., Garzon J In vivo injection of antisense oligodeoxynucleotides to Ga subunits and supraspinal analgesia evoked by mu and delta opioid agonists. J Pharmacol Exp Ther 1995. 275: p. 1590-1596.
21. Garzon J, G.-E.A., Sanchez-Blazquez P, Opioids binding mu and delta receptors exhibit diverse efficacy in the activation of Gi2 and Gx/z transducer proteins in mouse periaqueductal gray

matter. J Pharmacol Exp Ther, 1997. 281: p. 549-557.
22. Wang J, T.Y., Woodson J, Song X, Ross EM, A GTPaseactivating protein for the G protein Gaz. J Biol Chem 272, 1997: p. 5732-5740.
23. Casey PJ, F.H., Simon MI, Gilman AG, Gz, a guanine nucleotide-binding protein with unique biochemical properties. J Biol Chem, 1990. 265: p. 2383-2390.
24. Bergquist, J., E. Josefsson, A. Tarkowski, R. Ekman, A. Ewing, Measurements of catecholamine-mediated apoptosis of immunocompetent cells by capillary electrophoresis. Electrophoresis, 1997. 18: p. 1760-1766.
25. Ghosh, M.C., A. C. Mondal, S. Basu, S. Banerjee, J. Majumder, D. Bhattacharya, P. S. Dasgupta, Dopamine inhibits cytokine release and expression of tyrosine kinases, Lck and Fyn in activated T cells. Int. Immunopharmacol., 2003. 3: p. 1019-1026.
26. McKenna, F., P. J. McLaughlin, B. J. Lewis, G. C. Sibbring, J. A. Cummerson,D. Bowen-Jones, R. J. Moots, Dopamine receptor expression on human T- and B-lymphocytes, monocytes, neutrophils, eosinophils and NK cells: a flow cytometric study. J. Neuroimmunol, 2002. 132: p. 34-40.
27. Nakano, K., T. Higashi, K. Hashimoto, R. Takagi, Y. Tanaka, S. Matsushita, Antagonizing dopamine D1-like receptor inhibits Th17 cell differentiation: preventive and therapeutic effects on experimental autoimmune encephalomyelitis. Biochem. Biophys. Res. Commun, 2008(373): p. 286-291.
28. Ricci, A., E. Bronzetti, F. Mignini, S. K. Tayebati, D. Zaccheo, F. Amenta., Dopamine D1-like receptor subtypes in human peripheral blood lymphocytes. J. Neuroimmunol, 1999. 96: p. 234-240.
29. Takahashi, N., Y. Nagai, S. Ueno, Y. Saeki, and T. Yanagihara, Human peripheral blood lymphocytes express D5 dopamine receptor gene and transcribe the two pseudogenes. FEBS Lett, 1992. 314: p. 23-25.
30. Nakano, K., T. Higashi, R. Takagi, K. Hashimoto, Y. Tanaka, S. Matsushi, Dopamine released by dendritic cells polarizes Th2 differentiation. Int. Immunol, 2009. 21: p. 645-654.
31. Nakano, K., Yamaoka, K, Hanami K , Saito, K, Sasaguri,Y, Yanagihara N, Tanaka S, Katsuki, I, Matsushita, S, Dopamine Induces IL-6-Dependent IL-17 Production via D1-Like Receptor on CD4 Naive T Cells and D1-Like Receptor Antagonist SCH-23390 Inhibits Cartilage Destruction in a Human Rheumatoid Arthritis/SCID Mouse Chimera Model. J Immunol, 2011. 186: p. 3745-3752.
32. Sarkar, C., B. Basu, D. Chakroborty, P. S. Dasgupta, S. Basu, The immunoregulatory role of dopamine: an update. Brain Behav. Immun., 2010. 24: p. 525-528.
33. Abi-Dargham, A., J. Rodenhiser, D. Printz, Y. Zea-Ponce, R. Gil, L. S. Kegeles, and T.B.C. R. Weiss, J. J. Mann, R. L. Van Heertum, et al Increased baseline occupancy of D2 receptors by dopamine in schizophrenia. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 2000. 97: p. 8104-8109.
34. Oken, R.J., M. Schulzer, At issue: schizophrenia and rheumatoid arthritis: the negative association revisited. Schizophr. Bull, 1999. 25: p. 625-638.
35. Weihe, E., D. Nohr, S. Michel, S. Mu¨ller, H. J. Zentel, T. Fink, J. Krekel, Molecular anatomy of the neuro-immune connection. Int. J. Neurosci, 1991(59): p. 1-23.
36. Bergquist, J., A. Tarkowski, R. Ekman, A. Ewing, Discovery of endogenous catecholamines in lymphocytes and evidence for catecholamine regulation of lymphocyte function via an autocrine loop. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 1994. 91: p. 12912-12916.
37. Cosentino, M., A. M. Fietta, M. Ferrari, E. Rasini, R. Bombelli, E. Carcano, F. Saporiti, F. Meloni, F. Marino, S. Lecchini, Human CD4+CD25+ regulatory T cells selectively express tyrosine hydroxylase and contain endogenous catecholamines subserving an autocrine/paracrine inhibitory functional loop. Blood, 2007. 109: p. 632-642.
38. Kavousanaki M, M.A., Boumpas D, Verginis P, Novel role of plasmacytoid dendritic cells in humans: induction of interleukin-10-producing Treg cells by plasmacytoid dendritic cells in patients with rheumatoid arthritis responding to therapy. Arthritis Rheum, 2010 62: p. 53-63.

Ελληνική ρευματολογία
2012,22(2)
ανασκόπηση

ΙΩΑΝΝΑ ΠΑΠΑΔΑΚΗ[1] / ΚΛΕΙΩ Π. ΜΑΥΡΑΓΑΝΗ[2]
[1]Ειδικευόμενη Ρευματολογίας, Ρευματολογική Κλινική Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών Γ.Γεννηματάς
[2] Ρευματολόγος, Λέκτορας Πειραματικής Φυσιολογίας, Εργαστήριο Πειραματικής Φυσιολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών

Καρδιαγγειακή νοσηρότητα και ρευματοειδής αρθρίτιδα: Η συμβολή της ομοκυστεΐνης

Περίληψη

Τα τελευταία χρόνια πολλές μελέτες ανέδειξαν το σημαντικό ρόλο της υπεροκυστεϊναιμίας στην παθογένεια και στην εξέλιξη της υποκλινικής αθηρωμάτωσης. Αύξηση της ομοκυστεΐνης στον ορό μπορεί να οφείλεται σε γενετικές ενζυμικές ανωμαλίες ή σε ελλείψεις των συμπαραγόντων της ομοκυστεΐνης που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της, σε φάρμακα όπως τα κορτικοστεροειδή και η μεθοτρεξάτη καθώς και σε νεφρική ανεπάρκεια. Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πρώιμης αθηρωμάτωσης. Η υπεροκυστεϊναιμία αποτελεί ένας από τους ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου που έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με ΡΑ, ενώ τελευταία δεδομένα στον Ισπανικό πληθυσμό έχουν συσχετίσει την παρουσία της γονιδιακής μετάλλαξης 5,10-μεθυλενο τετραυδροφολική αναγωγάσης (MTHFR) στη θέση 677 (677C>T) ή 1298 (1298A>C). Είναι, επομένως, σημαντικό να διευκρινιστεί και να τεκμηριωθεί η συσχέτιση των μεταλλάξεων του MTHFR και της υπεροκυστεϊναΐμίας με την αθηρωμάτωση στη ΡΑ, δίνοντας τη δυνατότητα διαστρωμάτωσης του καρδιαγγειακού κινδύνου και πρώιμης αναγνώρισης ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο καρδιαγγειακής συν-νοσηρότητας.

Όροι ευρετηρίου

Ομοκυστεϊναιμία, ρευματοειδής αρθρίτιδα, καρδιαγγειακός κίνδυνος, αθηρωμάτωση

Ομοκυστεϊναιμία και καρδιαγγειακός κίνδυνος

Οι καρδιαγγειακές παθήσεις αποτελούν την πρώτη αιτία θανάτου και αναπηρίας στις αναπτυγμένες χώρες[1]. Κλασικοί παράγοντες κινδύνου[2] σχετιζόμενοι με αθηρωμάτωση και καρδιαγγειακά συμβάματα, είναι η ηλικία, η υπέρταση, η υπερλιπιδαιμία, ο σακχαρώδης διαβήτης, η παχυσαρκία και το κάπνισμα[3]. Πρέπει όπως να σημειωθεί πως ένα σημαντικό ποσοστό καρδιαγγειακών συμβαμάτων δεν μπορεί να δικαιολογηθεί από την παρουσία των κλασσικών παραγόντων κινδύνου[4]. Τα τελευταία χρόνια έγινε αντιληπτή η συμβολή άλλων παραγόντων όπως της χρόνιας φλεγμονής, της τοξικής επίδρασης της ομοκυστεΐνης[5] καθώς επίσης και της ανεπάρκειας της βιταμίνης D στην παθογένεια τους[3, 6]. Από το 1969 είναι γνωστή η σχέση του τροποποιημένου μεταβολισμού της ομοκυστεΐνης με την αθηρωμάτωση τόσο των στεφανιαίων όσο και των περιφερικών αγγείων[7]. Οι αυξημένες συγκεντρώσεις της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα παρουσιάζουν θετική συσχέτιση με αυξημένο κίνδυνο για στεφανιαία και περιφερική αγγειακή νόσο καθώς επίσης και για αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο[8]. Δημοσιευμένες μετααναλύσεις κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι μία αύξηση κατά 3 μmol/l της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα συνδέεται με 11% αύξηση της συχνότητας των ισχαιμικών καρδιοπαθειών και με 19% αύξηση της συχνότητας των αγγειακών ισχαιμικών επεισοδίων[9]. Πρόσφατες μελέτες με μεγάλο αριθμό ασθενών, επιβεβαιώνουν την παραπάνω συσχέτιση. Μελέτη των Lietava και των συνεργατών από τη Σλοβακία, χώρα της ευρωπαϊκής ένωσης με την υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβαμάτων, διαπίστωσε πολύ υψηλό επιπολασμό υπεροκυστεΐναιμίας σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιακή νόσο[10]. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρονται σε έρευνα από την Τυνησία με 704 τυχαία επιλεγμένα άτομα, σύμφωνα με την οποία όσοι εμφάνισαν υπεροκυστεΐναιμία είχαν

επίσης σημαντικά αυξημένα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης, της LDL, της απολιποπρωτείνης Α και Β καθώς επίσης και του αθηρωματικού δείκτη[11], παράγοντες που σχετίζονται με αθηρωμάτωση. Επιπλέον, τα υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης στο πλάσμα σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για θρομβώσεις αρτηριών και φλεβών στο γενικό πληθυσμό αυξάνοντας το οξειδωτικό stress[8] στο ενδοθήλιο προκαλώντας τροποποιήσεις των LDL, αναστολή της σύνθεσης του νιτρικού οξέος, πολλαπλασιασμό των λείων μυϊκών κυττάρων υπερπλασία του έσω χιτώνα, αυξημένη δραστηριότητα των πρωτεασών και ενεργοποίηση των φλεγμονωδών μεσολαβητών[12].

Παρόλο που υπάρχει μεγάλη συζήτηση για την ομοκυστεΐνη και τη σχέση της με την καρδιαγγειακή συνοσηρότητα, οι τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές δεν προτείνουν τον προσδιορισμό των επιπέδων της για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου[6]. Ενώ κλινικές δοκιμές παρατήρησης έχουν αποδείξει τη συσχέτιση της με καρδιαγγειακές εκδηλώσεις, υπάρχουν όμως αρκετές τυχαιοποιημένες μελέτες που αναφέρουν ότι ρύθμιση της ομοκυστεΐνης σε φυσιολογικά επίπεδα στον ορό δεν φαίνεται να σχετίζεται με τη μείωση εμφάνισης των καρδιαγγειακών συμβάντων[6, 9]. Αξίζει όμως να αναφερθεί ότι οι παραπάνω τυχαιοποιημένες μελέτες δεν ξεπερνούσαν τα πέντε χρόνια παρακολούθησης, χρόνος ο οποίος δε θεωρείται αρκετός για να αναδείξει ότι η διόρθωση της ομοκυστεΐνης μπορεί να υποστρέψει τα αίτια που προκάλεσαν την καρδιαγγειακή νόσο, ιδιαίτερα αν ληφθεί υπόψη ότι η αθηροσκλήρωση είναι μια διαδικασία που μπορεί να υποβόσκει δεκαετίες πριν το σχηματισμό πλάκας[9].

Ομοκυστεΐνη-Μεταβολισμός

Η ομοκυστεΐνη είναι ένα θειούχο αμινοξύ που δεν χρησιμοποιείται για τη σύνθεση πρωτεινών[13]. Παράγεται από το μεταβολισμό της μεθειονίνης[7] και μεταβολίζεται στο ήπαρ. Ακολουθεί στη συνέχεια δύο οδούς, της επαναμεθυλίωσης και της διαθείωσης[5] Η οδός επαναμεθυλίωσης απαιτεί φυλλικό οξύ και βιταμίνη Β12 ως συμπαράγοντες ενώ τα ένζυμα της συνθετάσης της μεθειονίνης και της 5,10-μεθυλενο τετραυδροφολική αναγωγάσης (MTHFR) δρουν καταλυτικά στην όλη διαδικασία. Το μονοπάτι της διαθείωσης απαιτεί κυστείνη και βιταμίνη Β6[14] καθώς επίσης και τη δράση του ενζύμου Β-συνθετάση της κυσταθειόνης (CBS)[15].

Η οδός της διαθείωσης ενεργοποιείται υπό συνθήκες περίσσειας μεθειονίνης και κατ΄αυτήν, από την ομοκυστεΐνη και τη σερίνη παράγεται κυσταθειονίνη με τη μεσολάβηση του ενζύμου CBS με την καταλυτική δράση της βιταμίνης Β6[15]. Η κυσταθειονίνη με τη σειρά της μετατρέπεται σε γλουταθειόνη και άλλες θειούχες ενώσεις που αποβάλλονται με τα ούρα[15].

Η ενδοκυττάρια συγκέντρωση της ομοκυστεΐνης έχει ρυθμιστεί με ακρίβεια και οποιοδήποτε πλεόνασμα της μεταφέρεται στο πλάσμα. Στο πλάσμα, περίπου το 99% της ομοκυστεΐνης οξειδώνεται με δισουλφίδια και η πλειονότητα της (70%) είναι συνδεδεμένη με πρωτεΐνες. Η ομοκυστεΐνη που δεν είναι συνδεδεμένη με πρωτεΐνες αποτελείται από την ομοκυστίνη (δυσουλφίδια της ομοκυστείνης) και από μεικτά δισουλφίδια ομοκυστείνης. Ο όρος συνολική ομοκυστεΐνη πλάσματος αναφέρεται σε όλες τις μορφές της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα και σε γενικές γραμμές μέτρια αύξηση σημαίνει συγκεντρώσεις 15-30 μΜ, ενδιάμεση αύξηση 30-100μΜ και σοβαρή υπερομοκυστεΐναιμία σε συγκεντρώσεις > 100μΜ[13].

Αύξηση της ομοκυστεΐνης μπορεί να προκληθεί από γενετικές ανωμαλίες σε ένζυμα που εμπλέκονται στον μεταβολισμό της ή από ελλείψεις των συμπαραγόντων της[5]. Το ένζυμο MTHFR διαδραματίζει καθοριστικό ρόλο στο μεταβολισμό του φυλλικού οξέος εμπλεκόμενο τόσο στη σύνθεση νουκλεοτιδίων (θυμιδίνη), όσο και στις αντιδράσεις μεθυλίωσης της ομοκυστεΐνης. Σοβαρή ανεπάρκεια του ενζύμου οδηγεί σε υπερομοκυστεΐναιμία, ομοκυστεΐνουρία και διαταραχές στα επίπεδα φυλλικού οξέος[16]. Λιγότερο σοβαρές αυξήσεις των επιπέδων ομοκυστεΐνης παρατηρούνται στην ετερόζυγη μετάλλαξη του ενζύμου, σε διατροφικό έλλειμμα του φυλλικού οξέος ή βιταμίνης Β12, σε ασθενείς με ηπατική νόσο ή σε μειωμένη νεφρική λειτουργία[17].

Δύο συχνοί πολυμορφισμοί στο ανθρώπινο γονίδιο του MTHFR παρέχουν μέτρια λειτουργική ανεπάρκεια στην δραστηριότητα του. Σήμερα είναι καλά χαρακτηρισμένες δύο μεταλλάξεις, η αλλαγή του C σε T στη νουκλεοτιδική θέση 677 (677C>T), και η αλλαγή του A σε C στη νουκλεοτιδική θέση 1298 (1298A>C)[5, 14].

Η γενετική μεταβολή που πραγματοποιείται στη μετάλλαξη 677 οδηγεί στη σύνθεση μιας θερμοευαίσθητης πρωτεΐνης η οποία έχει χάσει τη δραστηριότητα της έως και 60% και έχει συνδεθεί άμεσα με υπερομοκυστεΐναιμία είτε στην ομόζυγη είτε στην ετερόζυγη κατάσταση. Αντίθετα αλλαγή στη θέση 1298 δεν έχει συσχετισθεί με υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης στο αίμα, οδηγεί όμως σε μείωση της ενζυμικής δραστηριότητας. Η ταυτόχρονη ύπαρξη και των δύο μεταλλάξεων σε ετερόζυγη κατάσταση έχει τα ίδια αποτελέσματα με τη μετάλλαξη C677T σε ομόζυγη κατάσταση[17]. Γι' αυτό το λόγο άτομα που παρουσιάζουν μεταλλάξεις στο γονίδιο MTHFR είναι σημαντικό να ξεκινήσουν κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή

για την πρόληψη αθηρωματικής νόσου[14]. Οι γονιδιακές μεταλλάξεις έχουν επίσης αναφερθεί ότι σχετίζονται με καρδιαγγειακή νόσο[1]. Πλην των γενετικών πολυμορφισμών, άλλοι σημαντικοί παράγοντες υπερομοκυστεϊναιμίας είναι η έλλειψη βιταμίνης Β12 ή φυλλικού οξέος, θεραπεία με κορτικοστεροειδή ή μεθοτρεξάτη και νεφρική ανεπάρκεια[12].

Ρευματοειδής αρθρίτιδα και ομοκυστεϊναιμία

Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (ΡΑ) είναι μία χρόνια συστηματική φλεγμονώδης νόσος που σχετίζεται με αυξημένα ποσοστά καρδιαγγειακής νοσηρότητας και θνησιμότητας λόγω της πρόωρης αθηροσκλήρυνσης[12]. Εκτός από τους κλασσικούς παράγοντες κινδύνου φαίνεται ότι η συστηματική φλεγμονή και το γενετικό υπόστρωμα των ασθενών να αυξάνουν τον κίνδυνο καρδιαγγειακής νόσου[17]. Η υπερομοκυστεϊναιμία είναι μεταξύ των ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου που έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη αθηρωμάτωσης σε ασθενείς με ΡΑ[12] ασκώντας προφλεγμονώδη δράση συμβάλλοντας στην εξέλιξη των αθηρωματικών βλαβών[12, 18]. Η παραπάνω δράση πραγματοποιείται είτε μέσω της άμεσης τοξικής επίδρασης της στα ενδοθηλιακά κύτταρα είτε μέσω παραγωγής προφλεγμονωδών κυτοκινών[12]. Η παθολογία του ενδοθηλίου που οδηγεί σε πρώιμη αθηρωμάτωση σε ασθενείς με ΡΑ μελετήθηκε από τον Szekanecs και τους συνεργάτες του χρησιμοποιώντας ακτινολογικές μεθόδους όπως είναι ο καθορισμός της πάχυνσης του έσω χιτώνα των καρωτίδων (IMT) καθώς και της αγγειοδιαστολής που επάγεται από την αιματική ροή, η οποία είναι δείκτης δυσλειτουργίας του ενδοθηλίου (flow-mediated vasodilation (FMD). Τα επίπεδα ομοκυστεΐνης[19] ανεδείχθησαν μεταξύ άλλων ανοσολογικών και μεταβολικών παραμέτρων ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την παρουσία αυξημένων τιμών IMT και παθολογικού FMD.

Υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης παρατηρούνται στο 20-42% των ασθενών με ΡΑ και πιθανόν σχετίζονται με τη λήψη φαρμάκων, όπως είναι τα κορτικοστεροειδή[20], η μεθοτρεξάτη και λιγότερο η σουλφασαλαζίνη τα οποία παρεμβαίνουν στο μεταβολισμό και στην απορρόφηση του φυλλικού οξέος και στην ενεργότητα της νόσου[18].

Σε ότι αφορά την ενεργότητα της νόσου, πρόσφατα δεδομένα αναδεικνύουν την ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού συστήματος ως σημαντικού παράγοντα για την ανάπτυξη υπερομοκυστεΐναιμίας μέσω δύο κυρίως μηχανισμών. Ο πρώτος αφορά τον τον υπέρμετρο πολλαπλασιασμό των ανοσοκυττάρων γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη ζήτηση ή και επιταχυνόμενο καταβολισμό των βιταμινών (φυλλικό οξύ, Β12, Β6)[18]. Σύμφωνα με το δεύτερο, η Th1 ανοσολογική απάντηση διεγείρει τα μακροφάγα τα οποία σχηματίζουν ενεργείς ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) οδηγώντας σε οξείδωση αντιοξειδωτικών ουσιών, λιποπρωτεϊνών και ευαίσθητων Β-βιταμινών[21].

Τα αυξημένα επίπεδα της ομοκυστεΐνης στον ορό όμως δεν σχετίζεται μόνο με τη δοσολογία της μεθοτρεξάτης[22] αλλά και με γενετικούς παράγοντες. Υπάρχει κάποια επίδραση της μετάλλαξης του MTHFR γονότυπου σε συνδυασμό με τη χορήγηση μεθοτρεξάτης ως προς την αύξηση της ομοκυστεΐνης στο πλάσμα[23]. Ασθενείς ετεροζυγώτες ως προς τη μετάλλαξη C677T εμφάνισαν υψηλότερες τιμές ομοκυστεΐνης στο πλάσμα μετά από ένα χρόνο χορήγησης μεθοτρεξάτης σε σχέση με εκείνους τους ασθενείς χωρίς μετάλλαξη, ενώ οι ομοζυγώτες ξεκινούσαν θεραπεία με ήδη αυξημένες τιμές ομοκυστεΐνης οι οποίες δεν μεταβλήθηκαν με την πάροδο του χρόνου[23]. Σε αυτά τα πλάισια, χορήγηση φυλλικού οξέος σε ασθενείς με ΡΑ που λαμβάνουν μεθοτρεξάτη εκτός του ότι μειώνει την πιθανότητα λευκοπενίας, παθολογικών λειτουργικών εξετάσεων του ήπατος, στοματίτιδας και γαστρεντερικών διαταραχών, έχει επίσης σκοπό τη μείωση της ομοκυστεΐνης στον ορό και κατά συνέπεια τη μείωση του καρδιαγγειακού κινδύνου[24, 25].

Σε πρόσφατη ισπανική μελέτη σε ασθενείς με ΡΑ, η παρουσία της μετάλλαξης MTHFR A1298C σχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο υποκλινικής αθηροσκλήρυνσης. Συγκεκριμένα, ασθενείς ομόζυγοι ως προς MTHFR 1298CC γονότυπο παρουσίασαν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακά επεισόδια μετά από παρακολούθηση 5 και 10 ετών και μεγαλύτερη ενδοθηλιακή δυσλειτουργία (χαμηλές τιμές FMD %) σε σχέση με τους ασθενείς που ήταν ομόζυγοι ως προς το MTHFR 1298AA γονότυπο[17]. Πρόσφατα προκαταρκτικά δεδομένα στον Ελληνικό πληθυσμό, η παρουσία του MTHFR 1298 A>C γονοτύπου συσχετίζεται με μεγαλύτερη επίπτωση αθηρωματικής πλάκας σε καρωτίδες και μηριαίες αρτηρίες[26].

Βάσει των παραπάνω δεδομένων είναι σημαντικό να διευκρινιστεί πιθανή συσχέτιση μεταξύ των γονιδιακών μεταλλάξεων C677T και A1298C του γονιδίου του MTHFR και της υπερομοκυστειναιμίας με την αθηρωμάτωση σε Έλληνες ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η συλλογή των δεδομένων, θα καταδείξει μία πιθανή ύπαρξη ενός επιπλέον προδιαθεσικού παράγοντα (γονιδιακές μεταλλάξεις του MTHFR και υπερομοκυστειναιμία) για την πρώιμη αθηρωμάτωση που παρατηρείται σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και με αυτόν τον τρόπο θα συνεισφέρει στην προσπάθεια διαστρωμάτωσης ως προς τον καρδιαγγειακό κίνδυνο των ασθενών αυτών στην καθημερινή κλινική πράξη.

abstract

In recent years many studies have highlighted the important role of hyperhomocysteinemia in the pathogenesis and the progression of subclinical atherosclerosis. Increased serum homocysteine may be due to genetic enzyme defects or deficiencies of the cofactors involved in homocysteine metabolism in drugs such as corticosteroids and methotrexate as well as in renal failure. It is known that patients with rheumatoid arthritis (RA) have an increased risk of early atherosclerosis. The hyperhomocysteinemia is one of the independent risk factors previously being implicated in the development of atherosclerosis in patients with RA, while recent data from Spain have linked the presence of gene mutation 5.10-methylene tetrahydrofolate reductase (MTHFR) in position 677 (677C> T) or 1298 (1298> C). It is therefore important to clarify and document the correlation of the MTHFR mutation and hyperhomocysteinemia with atherosclerosis in RA, allowing stratification of cardiovascular risk and early identification of patients with rheumatoid arthritis with an increased risk of cardiovascular comorbidity.

Βιβλιογραφία

1. Marosi K, Agota A, Vegh V, Joo JG, Langmar Z, Kriszbacher I, et al. [The role of homocysteine and methylenetetrahydrofolate reductase, methionine synthase, methionine synthase reductase polymorphisms in the development of cardiovascular diseases and hypertension]. Orv Hetil. 2012; 153(12): 445-53.
2. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. J Appl Genet. 2008; 49(3): 267-82.
3. Wilson PW, Pencina M, Jacques P, Selhub J, D'Agostino R, Sr., O'Donnell CJ. C-reactive protein and reclassification of cardiovascular risk in the Framingham Heart Study. Circ Cardiovasc Qual Outcomes. 2008; 1(2): 92-7. Epub 2008 Nov 9.
4. Mangoni AA, Woodman RJ, Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, Pradhan J, et al. Homocysteine and cardiovascular risk an old foe creeps back Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. J Am Coll Cardiol. 2011; 58(10): 1034-5.
5. Cacciapuoti F. Hyper-homocysteinemia: a novel risk factor or a powerful marker for cardiovascular diseases? Pathogenetic and therapeutical uncertainties. J Thromb Thrombolysis. 2011; 32(1): 82-8.
6. Veeranna V, Zalawadiya SK, Niraj A, Pradhan J, Ference B, Burack RC, et al. Homocysteine and reclassification of cardiovascular disease risk. J Am Coll Cardiol. 2011; 58(10): 1025-33.
7. Ciaccio M, Bellia C. Hyperhomocysteinemia and cardiovascular risk: effect of vitamin supplementation in risk reduction. Curr Clin Pharmacol. 2010; 5(1): 30-6.
8. Durga J, Verhoef P, Bots ML, Schouten E. Homocysteine and carotid intima-media thickness: a critical appraisal of the evidence. Atherosclerosis. 2004; 176(1): 1-19.
9. Smulders YM, Blom HJ. The homocysteine controversy. J Inherit Metab Dis. 2011; 34(1): 93-9. Epub 2010 Jun 22.
10. Lietava J, B BV, Dukat A, Fodor GJ. Homocysteine Slovakia study: study design and occurrence of hyperhomocysteinaemia and other risk factors. Bratisl Lek Listy. 2012; 113(2): 80-6.
11. El Oudi M, Aouni Z, Mazigh C, Machghoul S. Total homocysteine levels and cardiovascular risk factors in healthy Tunisians. East Mediterr Health J. 2011; 17(12): 937-42.
12. El Bouchti I, Sordet C, Kuntz JL, Sibilia J. Severe atherosclerosis in rheumatoid arthritis and hyperhomocysteinemia: is there a link? Joint Bone Spine. 2008; 75(4): 499-501. Epub 2008 May 23.
13. De Bree A, Verschuren WM, Kromhout D, Kluijtmans LA, Blom HJ. Homocysteine determinants and the evidence to what extent homocysteine determines the risk of coronary heart disease. Pharmacol Rev. 2002; 54(4): 599-618.
14. Cortese C, Motti C. MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease. Public Health Nutr. 2001; 4(2B): 493-7.
15. Χριστοπούλου-Κοκκίνου Β. Η ομοκυστείνη ως παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακών νόσων και θρομβώσεων. Αρχεία Ελληνικής ιατρικής. 2001; 18(5): 526-36
16. Schwahn B, Rozen R. Polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: clinical consequences. Am J Pharmacogenomics. 2001; 1(3): 189-201.
17. Palomino-Morales R, Gonzalez-Juanatey C, Vazquez-Rodriguez TR, Rodriguez L, Miranda-Filloy JA, Fernandez-Gutierrez B, et al. A1298C polymorphism in the MTHFR gene predisposes to cardiovascular risk in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2010; 12(2): R71. Epub 2010 Apr 26.
18. Lazzerini PE, Selvi E, Lorenzini S, Capecchi PL, Ghittoni R, Bisogno S, et al. Homocysteine enhances cytokine production in cultured synoviocytes from rheumatoid arthritis patients. Clin Exp Rheumatol. 2006; 24(4): 387-93.
19. Szekanecz Z, Kerekes G, Der H, Sandor Z, Szabo Z, Vegvari A, et al. Accelerated atherosclerosis in rheumatoid arthritis. Ann N Y Acad Sci. 2007; 1108: 349-58.
20. Berglund S, Sodergren A, Wallberg Jonsson S, Rantapaa Dahlqvist S. Atherothrombotic events in rheumatoid arthritis are predicted by homocysteine - a six-year follow-up study. Clin Exp Rheumatol. 2009; 27(5): 822-5.
21. Schroecksnadel K, Frick B, Wirleitner B, Winkler C, Schennach H, Fuchs D. Moderate hyperhomocysteinemia and immune activation. Curr Pharm Biotechnol. 2004; 5(1): 107-18.
22. Morgan SL, Baggott JE, Lee JY, Alarcon GS. Folic acid supplementation prevents deficient blood folate levels and hyperhomocysteinemia during longterm, low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: implications for cardiovascular disease prevention. J Rheumatol. 1998; 25(3): 441-6.
23. Haagsma CJ, Blom HJ, van Riel PL, van't Hof MA, Giesendorf BA, van Oppenraaij-Emmerzaal D, et al. Influence of sulphasalazine, methotrexate, and the combination of both on plasma homocysteine concentrations in patients with rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 1999; 58(2): 79-84.
24. Whittle SL, Hughes RA. Folate supplementation and methotrexate treatment in rheumatoid arthritis: a review. Rheumatology (Oxford). 2004; 43(3): 267-71. Epub 2004 Jan 6.
25. Harten P. [Reducing toxicity of methotrexate with folic acid]. Z Rheumatol. 2005; 64(5): 353-8.
26. Mavragani CP, Papadaki I, et al. «Association of subclinical atherosclerosis with disease activity and MTHFR polymorphisms in Greek patients with rheumatoid arthritis. EULAR meeting London. 2011.

ΛΑΖΑΡΟΣ Ι. ΣΑΚΚΑΣ / ΑΡΕΤΗ ΒΑΡΝΑ
Ρευματολογική Κλινική, Ιατρικό Τμήμα Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Ποιά είναι η διάγνωση σας;

Άνδρας 61 ετών με πολυαρθρίτιδα, υψηλό ρευματοειδή παράγοντα και τηλεσκοπικά δάκτυλα

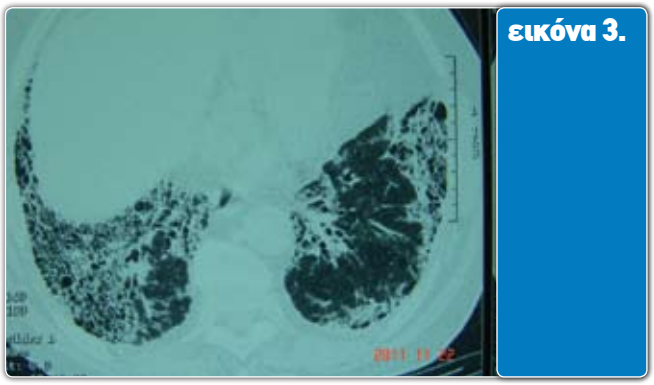
Ανδρας ηλικίας 61 ετών με πολυαρθρίτιδα που εμφανίσθηκε το 1997 μαζί με φαινόμενο Raynaud και πλευριτική συλλογή. Στην κλινική εξέταση το 2001 είχε αρθρίτιδα άκρων χειρών, καρπών, αγκώνων, ώμων, ρευματικό οζίδιο στην εκτατική επιφάνεια του Δε αγκώνα. Από τις εργαστηριακές εξετάσεις αξιοσημείωτο ήταν η ΤΚΕ=65 mm 1η ώρα, CRP=4,3 mg/dL (φτ <0,6), RF=1.300 (φτ<15), αντι-CCP=57 (φ.τ.<15). Ακροαστικά υπήρχαν υποτρίζοντες στα μέσα και κάτω πνευμονικά πεδία. Πνευμονικές δοκιμασίες FVC=65%(predicted), FEV1= 59.3%(predicted), FEV1/FVC=76%, DLCOsb= 54% (predicted). Το 2008 εμφανίζεται δυστροφία ονύχων με ονυχόλυση σε άκρες χείρες και άκρους πόδες. Δερματολογική διάγνωση: ψωρίαση ονύχων. Μέχρι σήμερα (2012) δεν υπήρχε ψωρίαση στο δέρμα. Η εμφάνιση των άκρων χειρών φαίνεται στην **Εικόνα 1**. Απλή ακτινογραφία των άκρων χειρών φαίνεται στην **Εικόνα 2**. Υψηλής ευκρίνεια αξονική θώρακος δείχνει η **Εικόνα 3**. Ο ασθενής αρχικά πήρε θεραπεία με methotrexate, και στη συνέχεια προστέθηκε anti-TNFa.

Ερωτήσεις

1. Με βάση την **Εικόνα 1**, ποιά η πιθανή διάγνωση;
2. Τι απεικονίζει η απλή ακτινογραφία στην **Εικόνα 2**;
3. Τι απεικονίζει η **Εικόνα 3**;
4. Ποιά είναι η τελική σας διάγνωση;

εικόνα 1.

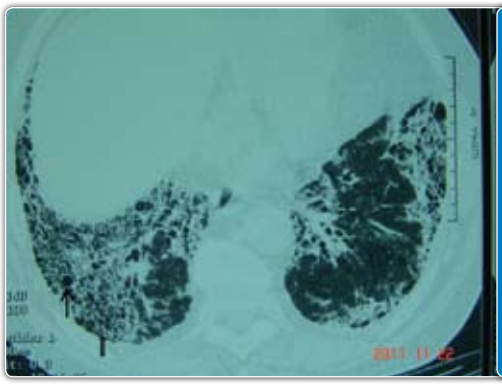
εικόνα 2.


εικόνα 3.

ΑΠΑΝΤΗΣΕΙΣ

1. Τα δάκτυλα είναι βραχέα, και μοιάζουν με τηλεσκόπιο. Η εικόνα αυτή σημαίνει ότι έχει γίνει οστική απορρόφηση φαλάγγων των δακτύλων. Τέτοια εικόνα παρατηρείται στην ψωριασική αρθρίτιδα. Επιπρόσθετα, υπάρχει δυστροφία νυχιών, εύρημα που συνηγορεί υπέρ ψωριασικής αρθρίτιδας.
2. Η ακτινογραφία δείχνει απορρόφηση φαλάγγων, ιδία των μέσων του δείκτη (βέλος), υπεξαρθρήματα και διαβρώσεις σε μετακαρποφαλαγγικές και μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις (παχύ βέλος). Μερικές διαβρώσεις έχουν παραμόρφωση μολυβιού σε μολυβοθήκη (pencil and cup deformity) (παχύ βέλος), χαρακτηριστικό της ψωριασικής αρθρίτιδας.
3. Η αξονική τομογραφία των κάτω πνευμονικών πεδίων δείχνει πάχυνση διαμέσου ιστού σαν μελικερύθρα (παχύ βέλος) και μικρές κύστεις (βέλος). Εικόνα πνευμονικής ίνωσης που παρατηρείται στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.
4. Ο ασθενής έχει χαρακτηριστικά ρευματοειδούς αρθρίτιδας: Υψηλό τίτλο ρευματοειδούς παράγοντα, υψηλό τίτλο αντι-CCP αντισωμάτων (>3πλάσιο του φυσιολογικού), ρευματικό οζίδιο, πλευριτική συλλογή (στο ιστορικό), και πνευμονική ίνωση. Η τηλεσκοπική εμφάνιση των δακτύλων με pencil and cup deformity είναι χαρακτηριστικά ψωριασικής αρθρίτιδας. Εξ ορισμού ψωριασική αρθρίτιδα είναι αρθρίτιδα σε ασθενή χωρίς ρευματοειδή παράγοντα. Η παρουσία ρευματοειδούς παράγοντα και αντι-CCP αντισωμάτων είναι πολύ ειδική για ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η πιο πιθανή διάγνωση είναι ρευματοειδής αρθρίτιδα που τροποποιήθηκε με την ψωρίαση (συνύπαρξη ρευματοειδούς αρθρίτιδας με ψωριασική αρθρίτιδα). Η συνύπαρξη ρευματοειδούς με ψωριασική αρθρίτιδα συμβαίνει σε συχνότητα (ανά 100 άτομα): συχνότητα ΡΑ Χ συχνότητα ΨΑ) = 0,6 Χ 0,3=0,18.

εικόνα 4.



εικόνα 5.

abstract

What is your diagnosis?

A man with polyarthritis, high rheumatoid factor and telescopic hands.

LAZAROS I SAKKAS / ARETI BARNA

Rheumatology Clinic, Medical School, Faculty of health Sciences, University of Thessaly

2012 Provisional classification criteria for polymyalgia rheumatica: A European League Against Rheumatism

American College of Rheumatology collaborative initiative

DASGUPTA B, et al. Arthritis Rheum 2012;64;943-54

ABSTRACT

The objective of this study was to develop European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for polymyalgia rheumatica (PMR). Candidate criteria were evaluated in a 6-month prospective cohort study of 125 patients with new-onset PMR and 169 non-PMR comparison subjects with conditions mimicking PMR. A scoring algorithm was developed based on morning stiffness >45 minutes (2 points), hip pain/limited range of motion (1 point), absence of rheumatoid factor and/or anti•citrullinated protein antibody (2 points), and absence of peripheral joint pain (1 point). A score ≥4 had 68% sensitivity and 78% specificity for discriminating all comparison subjects from PMR. The specificity was higher (88%) for discriminating shoulder conditions from PMR and lower (65%) for discriminating RA from PMR. Adding ultrasound, a score ≥5 had increased sensitivity to 66% and specificity to 81%. According to these provisional classification criteria, patients ≥50 years old presenting with bilateral shoulder pain, not better explained by an alternative pathology, can be classified as having PMR in the presence of morning stiffness >45 minutes, elevated C-reactive protein and/or erythrocyte sedimentation rate, and new hip pain. These criteria are not meant for diagnostic purposes.

A phase IIb dose-ranging study of the oral JAK inhibitor tofacitinib (CP-690,550) versus placebo in combination with background methotrexate in patients with active rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate alone.

KREMER JM et al. Arthritis Rheum 2012;64:970-81

OBJECTIVE

To compare the efficacy, safety, and tolerability of 6 dosages of oral tofacitinib (CP-690,550) with placebo for the treatment of active rheumatoid arthritis (RA) in patients receiving a stable background regimen of methotrexate (MTX) who have an inadequate response to MTX monotherapy.

METHODS

In this 24-week, double-blind, phase IIb study, patients with active RA (n = 507) were randomized to receive placebo or tofacitinib (20 mg/day, 1 mg twice daily, 3 mg twice daily, 5 mg twice daily, 10 mg twice daily, or 15 mg twice daily). All patients continued to receive a stable dosage of MTX. The primary end point was the American College of Rheumatology 20% improvement criteria (ACR20) response rate at week 12.

RESULTS

At week 12, ACR20 response rates for patients receiving all tofacitinib dosages ≥3 mg twice daily (52.9% for 3 mg twice daily, 50.7% for 5 mg twice daily, 58.1% for 10 mg twice daily, 56.0% for 15 mg twice daily, and 53.8% for 20 mg/day) were significantly ($P \leq 0.05$) greater than those for placebo (33.3%). Improvements were sustained at week 24 for the ACR20, ACR50, and ACR70 responses, scores for the Health Assessment Questionnaire disability index, the 3-variable Disease Activity Score in 28 joints using the C-reactive protein level (DAS28-CRP), and a 3-variable DAS28-CRP of <2.6. The most common treatment-emergent adverse events occurring in >10% of patients in any tofacitinib group were diarrhea, upper respiratory tract infection, and headache; 21 patients (4.1%) experienced serious adverse events. Sporadic increases in transaminase levels, increases in cholesterol and serum creatinine levels, and decreases in neutrophil and hemoglobin levels were observed.

CONCLUSION

In patients with active RA in whom the response to MTX has been inadequate, the addition of tofacitinib at a dosage ≥3 mg twice daily showed sustained efficacy and a manageable safety profile over 24 weeks.

Mechanical injury suppresses autophagy regulators and pharmacologic activation of autophagy results in chondroprotection.

CARAMES B et al. Arthritis Rheum 2012;64:1182-92

OBJECTIVE

Mechanical injury induces cell death in cartilage and triggers a remodeling process that ultimately can manifest as osteoarthritis. Autophagy is a process for turnover of intracellular organelles and macromolecules that protects cells during stress responses. This study was undertaken to determine changes in and functions of autophagy following mechanical injury to cartilage.

METHODS

Bovine and human cartilage explants were subjected to mechanical impact (40% strain for 500 msec). Cell viability, sulfated glycosaminoglycan (sGAG) release, and changes in the levels of the autophagy markers ULK1, beclin 1, and microtubule-associated protein 1 light chain 3 (LC3) were evaluated. Cartilage explants were treated with the mammalian target of rapamycin complex 1 (mTORC-1) inhibitor and the autophagy inducer rapamycin and tested for protective effects against mechanical injury. Explants were also treated with the cell death inducers nitric oxide and tumor necrosis factor α (TNFα) plus actinomycin D, and the proinflammatory cytokine interleukin-1α (IL-1α).

RESULTS

Mechanical injury induced cell death and loss of sGAG in a time-dependent manner. This was associated with significantly decreased ULK1, beclin 1, and LC3 expression in the cartilage superficial zone ($P < 0.05$) 48 hours after injury. The levels of LC3-II were increased 24 hours after injury but decreased at 48 and 96 hours. Rapamycin enhanced expression of autophagy regulators and prevented cell death and sGAG loss in mechanically injured explants. Rapamycin also protected against cell death induced by sodium nitroprusside and TNFα plus actinomycin D and prevented sGAG loss induced by IL-1α.

CONCLUSION

Our findings indicate that mechanical injury leads to suppression of autophagy, predominantly in the superficial zone where most of the cell death occurs. Pharmacologic inhibition of mTORC-1, at least in part by enhancement of autophagy, prevents cell and matrix damage, suggesting a novel approach for chondroprotection.

Metabolic stress–induced inflammation plays a major role in the development of osteoarthritis in mice.

GIERMAN LM. Arthritis Rheum 2012;64:1172-81

OBJECTIVE

Obesity is associated with systemic inflammation and is a risk factor for osteoarthritis (OA) development. We undertook this study to test the hypothesis that metabolic stress–induced inflammation, and not mechanical overload, is responsible for the development of high-fat diet–induced OA in mice.

METHODS

Human C-reactive protein (CRP)•transgenic mice received a high-fat diet without or with 0.005% (weight/weight) rosuvastatin or 0.018% (w/w) rosiglitazone, 2 different drugs with antiinflammatory properties. Mice fed chow were included as controls. After 42 weeks, mice were killed and histologic OA grading of the knees was performed. To monitor the overall inflammation state, systemic human CRP levels were determined.

RESULTS

Male mice on a high-fat diet had significantly higher OA grades than mice on chow and showed no correlation between OA severity and body weight. In male mice, high-fat diet–induced OA was significantly inhibited by rosuvastatin or rosiglitazone to OA grades observed in control mice. Both treatments resulted in reduced human CRP levels. Furthermore, a positive correlation was found between the relative individual induction of human CRP evoked by a high-fat diet on day 3 and OA grade at end point.

CONCLUSION

High-fat diet•induced OA in mice is due to low-grade inflammation and not to mechanical overload, since no relationship between body weight and OA grade was observed. Moreover, the OA process was inhibited to a great extent by treatment with 2 drugs with antiinflammatory properties. The inflammatory response to a metabolic high-fat challenge may predict individual susceptibility to developing OA later in life. The use of statins or peroxisome proliferator–activated receptor γ agonists (e.g., rosiglitazone) could be a strategy for interfering with the progression of OA.

Efficacy and safety of rituximab in patients with active proliferative lupus nephritis: The Lupus Nephritis Assessment with Rituximab study.

ROVIN BH et al. Arthritis Rheum 2012;64:1215-26

OBJECTIVE
To evaluate the efficacy and safety of rituximab in a randomized, double-blind, placebo-controlled phase III trial in patients with lupus nephritis treated concomitantly with mycophenolate mofetil (MMF) and corticosteroids.

METHODS
Patients (n = 144) with class III or class IV lupus nephritis were randomized 1:1 to receive rituximab (1,000 mg) or placebo on days 1, 15, 168, and 182. The primary end point was renal response status at week 52.

RESULTS
Rituximab depleted peripheral CD19+ B cells in 71 of 72 patients. The overall (complete and partial) renal response rates were 45.8% among the 72 patients receiving placebo and 56.9% among the 72 patients receiving rituximab (P = 0.18); partial responses accounted for most of the difference. The primary end point (superior response rate with rituximab) was not achieved. Eight placebo-treated patients and no rituximab-treated patients required cyclophosphamide rescue therapy through week 52. Statistically significant improvements in serum complement C3, C4, and anti•double-stranded DNA (anti-dsDNA) levels were observed among patients treated with rituximab. In both treatment groups, a reduction in anti-dsDNA levels greater than the median reduction was associated with reduced proteinuria. The rates of serious adverse events, including infections, were similar in both groups. Neutropenia, leukopenia, and hypotension occurred more frequently in the rituximab group.

CONCLUSION
Although rituximab therapy led to more responders and greater reductions in anti-dsDNA and C3/C4 levels, it did not improve clinical outcomes after 1 year of treatment. The combination of rituximab with MMF and corticosteroids did not result in any new or unexpected safety signals.

Computed tomography scanning facilitates the diagnosis of sacroiliitis in patients with suspected spondylarthritis: Results of a prospective multicenter French cohort study.

DEVAUCHELLE-PENSEC V, et al. Arthritis rheum 2012;64:1412-19

OBJECTIVE

To assess the performance of computed tomography (CT) scanning for ascertaining sacroiliitis in patients with suspected spondylarthritis (SpA).

METHODS

The Echography in Spondylarthritis French cohort consists of 489 patients with suspected SpA. At baseline, all patients underwent clinical examination, HLA–B typing, and pelvic radiography. Pelvic CT scanning was performed if sacroiliitis on radiography was considered uncertain or if patients presented with buttock pain duration of >6 months. A set of 100 paired radiographs and CT scans was read in a blinded manner by 2 radiologists, and the kappa coefficient was used to assess their interreader reliability. One of the radiologists read the 173 available pairs of radiographs and CT scans performed at baseline.

RESULTS

After training, interreader reliability was moderate for sacroiliitis grading on radiographs ($\kappa = 0.59$), excellent on CT scans ($\kappa = 0.91$), and excellent for ascertaining sacroiliitis on both radiographs ($\kappa = 1$) and CT scans ($\kappa = 0.96$). The first and second readers considered the quality of imaging to be excellent in 66% and 67%, respectively, of the radiographs ($\kappa = 0.88$) and in 93% and 92%, respectively, of the CT scans ($\kappa = 0.93$). Concordance between radiographs and CT scans was low for sacroiliitis grading ($\kappa = 0.08$) or ascertainment ($\kappa = 0.16$). Definite sacroiliitis was ascertained on radiographs in 6 patients (3.5%) (confirmed by CT scans in 4 patients) and on CT scans in 32 patients (18.5%). A history of uveitis was associated with definite sacroiliitis on radiographs ($P = 0.04$) and CT scans ($P < 0.0001$).

CONCLUSION

Definite sacroiliitis was underestimated by radiography, as compared to CT scanning. CT scanning should facilitate the diagnosis of ankylosing spondylitis in patients with suspected SpA.

Alendronate in the prevention of collapse of the femoral head in nontraumatic osteonecrosis: A two-year multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study.

CHEN C-H, et al. Arthritis Rheum 2012;64:1572-78.

OBJECTIVE

Osteonecrosis is one of the major debilitating skeletal disorders. Most patients with osteonecrosis of the femoral head eventually need surgery, usually total hip arthroplasty (THA), within a few years of onset. Previous studies showed that alendronate has a pharmacologic effect in reducing osteoclast activity and that it significantly reduced the incidence of collapse of the femoral head in the osteonecrotic hip. The purpose of this study was to determine the cumulative incidence of THA in patients with osteonecrosis of the femoral head and the time-to-event after treatment with alendronate versus placebo during the study period.

METHODS

A 2-year multicenter, prospective, randomized, double-blind study was performed. From June 2005 to December 2006, 64 patients were enrolled and randomly assigned to the alendronate or placebo group. In patients with bilateral hip osteonecrosis who met the inclusion criteria, both hips were counted in the analyses. Five patients were excluded from the analysis because they did not comply with any of the study regimens. Seven patients were ineligible because they were not diagnosed as having stage IIC or stage IIIC disease according to the University of Pennsylvania system. Thus, a total of 52 patients (65 hips) were assessed in this study. Disease progression was evaluated by radiography and magnetic resonance imaging (MRI). The Harris Hip Score and the Short Form 36 health survey were used to rate hip function and quality of life, respectively.

RESULTS

There was no significant difference in radiographic and MRI data between the 2 study groups. Four of 32 hips in the alendronate treatment group underwent THA, while 5 of 33 hips in the placebo group had THA (P = 0.837). No differences were noted in disease progression, Harris Hip Scores, or Short Form 36 scores between the 2 groups.

CONCLUSION

Alendronate has no obvious effect on preventing the necessity for THA, reducing disease progression, or improving life quality.

A phase II, randomized, double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of MDX-1100, a fully human anti-CXCL10 monoclonal antibody, in combination with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis.

YELLIN M, et al. Arthritis rheum 2012;64:1730-39

OBJECTIVE

CXCL10 (also known as interferon-γ–inducible 10-kd protein [IP-10]) is a chemokine that potentially plays a role in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis (RA). We undertook this phase II study to evaluate the efficacy and safety of MDX-1100, a fully human, anti-CXCL10 (anti–IP-10) monoclonal antibody, in RA patients whose disease responded inadequately to methotrexate (MTX).

METHODS

Patients with active RA receiving stable doses of MTX (10–25 mg weekly) were randomized to receive intravenous doses of 10 mg/kg MDX-1100 (n = 35) or placebo (n = 35) every other week. The primary end point was the proportion of patients meeting the American College of Rheumatology 20% improvement criteria (achieving an ACR20 response) on day 85, and patients were followed up for safety to day 141.

RESULTS

The ACR20 response rate was significantly higher among MDX-1100–treated patients than among placebo-treated patients (54% versus 17%; P = 0.0024). Statistically significant differences in the ACR20 response rate between treatments were observed starting on day 43 (P< 0.05). The ACR50 and ACR70 response rates on day 85 did not differ between the groups. Overall, 51.4% of MDX-1100–treated patients and 30.3% of placebo-treated patients experienced at least 1 adverse event (AE). No study drug–related serious AEs were reported.

CONCLUSION

MDX-1100 was well tolerated and demonstrated clinical efficacy in RA patients whose disease responded inadequately to MTX. This is the first study to demonstrate clinical efficacy of a chemokine inhibitor in RA and supports the notion of a potential role of IP-10 in the immunopathogenesis of RA.

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

KRAUSZ S, et al. Arthritis Rheum 2012;64:1750-55

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

METHODS
We performed a phase IIa, randomized, double-blind, placebo-controlled proof-of-concept study of apilimod, in combination with methotrexate, in 29 patients with active RA (3:1 ratio of apilimod-treated to placebo-treated patients) in 3 stages. Patients received apilimod 100 mg/day or placebo for 4 weeks (stage 1) or 8 weeks (stage 2). In stage 3, patients received apilimod 100 mg twice a day or placebo for 8 weeks, with an optional extension of 4 weeks. Clinical response (Disease Activity Score in 28 joints [DAS28] and American College of Rheumatology [ACR] criteria) was assessed throughout; synovial tissue samples collected at baseline and on day 29 (stages 1 and 2) or day 57 (stage 3) were stained for cellular markers and cytokines for immunohistochemistry analysis.

RESULTS
While only mild adverse events were observed in stages 1 and 2, in stage 3, all patients experienced headache and/or nausea. Among apilimod-treated patients (100 mg/day), there was a small, but significant, reduction in the DAS28 on day 29 and day 57 compared with baseline. ACR20 response was reached in only 6% of patients on day 29 and 25% of patients on day 57, similar to the percentage of responders in the placebo group. Increasing the dosage (100 mg twice a day) did not improve clinical efficacy. Consistent with clinical results, apilimod did not have an effect on expression of synovial biomarkers. Of importance, we also did not observe an 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 in RA.

Trial of early aggressive therapy in polyarticular juvenile idiopathic arthritis.

WALLACE CA, et al. Arthritis Rheum 2012;2012-21

OBJECTIVE

To determine whether aggressive treatment initiated early in the course of rheumatoid factor (RF)•positive or RF-negative polyarticular juvenile idiopathic arthritis (JIA) can induce clinical inactive disease within 6 months.

METHODS

Between May 2007 and October 2010, a multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of 2 aggressive treatments was conducted in 85 children ages 2–16 years with polyarticular JIA of <12 months£ duration. Patients received either methotrexate (MTX) 0.5 mg/kg/week (maximum 40 mg) subcutaneously, etanercept 0.8 mg/kg/week (maximum 50 mg), and prednisolone 0.5 mg/kg/day (maximum 60 mg) tapered to 0 by 17 weeks (arm 1), or MTX (same dosage as arm 1), etanercept placebo, and prednisolone placebo (arm 2). The primary outcome measure was clinical inactive disease at 6 months. An exploratory phase determined the rate of clinical remission on medication (6 months of continuous clinical inactive disease) at 12 months.

RESULTS

By 6 months, clinical inactive disease had been achieved in 17 (40%) of 42 patients in arm 1 and 10 (23%) of 43 patients in arm 2 (x2 = 2.91, P = 0.088). After 12 months, clinical remission on medication was achieved in 9 patients in arm 1 and 3 patients in arm 2 (P = 0.053). There were no significant interarm differences in adverse events.

CONCLUSION

Although this study did not meet its primary end point, early aggressive therapy in this cohort of children with recent-onset polyarticular JIA resulted in clinical inactive disease by 6 months and clinical remission on medication within 12 months of treatment in substantial proportions of patients in both arms.

Adalimumab in acute sciatica reduces the long-term need for surgery: a 3-year follow-up of a randomised double-blind placebo-controlled trial.

GENEVAY S et al. Ann Rheum dis 2012;71:560-62

INTRODUCTION
Two subcutaneous injections of adalimumab in severe acute sciatica significantly reduced the number of back operations in a short-term randomised controlled clinical trial.

OBJECTIVE
To determine in a 3-year follow-up study whether the short-term benefit of adalimumab in sciatica is sustained over a longer period of time.

METHODS
The primary outcome of this analysis was incident discectomy. Three years after randomisation, information on surgery could be retrieved in 56/61 patients (92%).A multivariate Cox proportional hazard models, adjusted for potential confounders, was used to determine factors predisposing to surgery.

RESULTS
Twenty-three (41%) patients had back surgery within 3 years, 8/29 (28%) in the adalimumab group and 15/27 (56%) in the placebo group, p=0.04. Adalimumab injections reduced the need for back surgery by 61% (HR)=0.39 (95% CI 0.17 to 0.92). In a multivariate model, treatment with a tumour necrosis factor-α antagonist remained the strongest protective factor (HR=0.17, p=0.002). Other significant predictors of surgery were a good correlation between symptoms and MRI findings (HR=11.6, p=0.04), baseline intensity of leg pain (HR=1.3, p=0.06), intensity of back pain (HR=1.4, p=0.03) and duration of sickness leave (HR=1.01 per day, p=0.03).

CONCLUSION
A short course of adalimumab in patients with severe acute sciatica significantly reduces the need for back surgery.

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

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 covariables 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.

Golimumab administered subcutaneously every 4 weeks in ankylosing spondylitis: 104-week results of the GO-RAISE study.

BRAUN J, et al. Ann Rheum Dis 2012;71:661-67

OBJECTIVE
To assess the efficacy and safety of golimumab over 104 weeks in patients with active ankylosing spondylitis.

METHODS
At baseline, patients with active ankylosing spondylitis (n=356) were randomly assigned (1:1.8:1.8) to subcutaneous injections of placebo (group 1), golimumab 50 mg (group 2) or golimumab 100 mg (group 3) every 4 weeks. At week 16, patients in groups 1 and 2 with <20% improvement in total back pain and morning stiffness entered early escape to 50 or 100 mg, respectively. At week 24, patients still receiving placebo crossed over to golimumab 50 mg. Findings through week 24 were previously reported; those through week 104 are presented herein.

RESULTS
At week 104, 38.5%, 60.1% and 71.4% of patients in groups 1, 2 and 3, respectively, had at least 20% improvement in the Assessment in SpondyloArthritis international Society response criteria (ASAS20); 38.5%, 55.8% and 54.3% had an ASAS40 response and 21.8%, 31.9% and 30.7% were in ASAS partial remission. Mean Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index and Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index scores were <3 at week 104 for all the treatment regimens. Golimumab safety through week 104 was similar to that through week 24.

CONCLUSION
Clinical response that was achieved by patients receiving golimumab through 24 weeks was sustained through 52 and 104 weeks. The golimumab safety profile appeared to be consistent with the known safety profile of tumour necrosis factor inhibitors.

Tocilizumab inhibits progression of joint damage in rheumatoid arthritis irrespective of its anti-inflammatory effects: disassociation of the link between inflammation and destruction

SMOLEN JS, et al. Ann rheum Dis 2012;71;687-93

BACKGROUND

Treatment with tumour necrosis factor inhibitors (TNF-i) plus methotrexate (MTX), but not MTX monotherapy alone, inhibits joint damage progression even at higher levels of disease activity. Such disassociation of disease activity and structural damage has not been shown for biological agents other than TNF-i.

OBJECTIVES

To evaluate whether interleukin 6 (IL-6) inhibition with tocilizumab (TCZ) interferes with joint destruction beyond its effects on disease activity.

METHODS

A random 90% sample of data from the (The Tocilizumab Safety and the Prevention of Structural Joint Damage Study) LITHEtrial on active rheumatoid arthritis (RA) despite MTX was used, which compared addition of placebo (n=117) with addition of TCZ (n=414) every 4 weeks. Baseline and 1-year values of clinical and serological variables were correlated with changes to 1 year of the total Genant-modified Sharp score (TGSS) using a Spearman test, and the progression of TGSS, erosion and joint space narrowing (JSN) scores in groups with low and high disease activity were compared for placebo and TCZ (Kruskal–Wallis).

RESULTS

Baseline variables were similar among the groups. Change of TGSS was lower in patients receiving TCZ than placebo (TCZ: 0.29±0.96; placebo: 0.90±1.92; p=0.0007). In patients receiving placebo, the correlation with TGSS change was significant for baseline scores of the simplified disease activity index (SDAI; r=0.18, p=0.047) and swollen joint count 28 (r=0.22, p=0.019), with similar trends for C-reactive protein. Similar correlations were seen for SDAI, clinical disease activity index, disease activity score 28 at 1 year with x-ray change during that year (r=0.26–0.28, p=0.002–0.006). In contrast, none of the baseline or 1-year variables showed significant correlation with x-ray changes in patients receiving TCZ+MTX, suggesting a disassociation of the link between disease activity and damage by TCZ. Finally, for patients in remission or with low disease activity, progression of TGSS, erosion and JSN was similar among treatment groups (TGSS: placebo, 0.4±1.1; TCZ, 0.2±0.7; p=NS), while for patients with moderate or high disease activity placebo-treated patients progression was significantly greater (TGSS: 1.2±2.2 vs 0.4±1.2; p=0.0009).

CONCLUSIONS

IL-6 inhibition with TCZ plus MTX retards joint damage progression independently of its impact on disease activity. Similar effects have hitherto been reported only for TNF-i. This indicates that the effects of IL-6 inhibition on progression of joint damage in RA are among the most profound currently attainable.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: ORENCIA 250 mg κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ:** Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg abatacept. Κάθε ml περιέχει 25 mg abatacept, μετά την ανασύσταση. Το abatacept είναι πρωτεϊνη σύντηξης που παρασκευάζεται μέσω τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA από κύτταρα ωοθήκης Κινέζικου hamster. Έκδοχο με γνωστές δράσεις: νάτριο: 0,375 mmol (8,625 mg) ανά φιαλίδιο. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Κόνις για πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Η κόνις είναι λευκή έως υπόλευκη αμιγής ή θρυμματισμένη μάζα. 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ: 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις: Ρευματοειδής Αρθρίτιδα: Το ORENCIA σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής ενεργού ρευματοειδούς αρθρίτιδας σε ενήλικες ασθενείς, που ανταποκρίθηκαν ανεπαρκώς σε προηγενέστερη θεραπεία με ένα ή περισσότερα αντιρευματικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs), συμπεριλαμβανομένης της μεθοτρεξάτης (MTX) ή ενός άλφα αναστολέα του παράγοντα νέκρωσης όγκου (TNF). Μείωση στην εξέλιξη της αρθρικής βλάβης και βελτίωση της σωματικής λειτουργικότητας έχουν καταδειχθεί κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης θεραπείας abatacept και μεθοτρεξάτης. Πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα: Το ORENCIA σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ενδείκνυται για τη θεραπεία μέτριας έως σοβαρής ενεργού πολυαρθρικής νεανικής ιδιοπαθούς αρθρίτιδας (ΝΙΑ) σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 6 ετών και μεγαλύτερων, που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε άλλα DMARDs περιλαμβανομένου ενός τουλάχιστον TNF-ανταστολέα. 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης: Η έναρξη και επίβλεψη της θεραπείας πρέπει να γίνεται από ειδικούς γιατρούς, έμπειρους στη διάγνωση και θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή της ΝΙΑ. Εάν δεν υπάρξει ανταπόκριση στο abatacept εντός 6 μηνών θεραπείας, πρέπει να επαναξιολογηθεί 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, το ORENCIA πρέπει να χορηγείται στις 2 και στις 4 εβδομάδες μετά την πρώτη έγχυση και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες.

Πίνακας 1:	Δοσολογία του ORENCIA[a]	
Σωματικό βάρος Ασθενούς	Δόση	Αριθμός Φιαλιδίων[β]
< 60 kg	500 mg	2
≥ 60 kg έως ≤ 100 kg	750 mg	3
> 100 kg	1.000 mg	4

[a] Περίπου 10 mg/kg. [β] Κάθε φιαλίδιο περιέχει 250 mg abatacept προς χορήγηση.

Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης, όταν χορηγείται σε συνδυασμό με άλλα αντιρευματικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs), κορτικοστεροειδή, σαλικυλικά, μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) ή αναλγητικά. Νεανική Ιδιοπαθής Αρθρίτιδα: Παιδιατρικός Πληθυσμός: Η συνιστώμενη δόση του ORENCIA για ασθενείς ηλικίας 6 έως 17 ετών με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα που ζυγίζουν λιγότερο από 75 kg είναι 10 mg/kg υπολογισμένα με βάση το βάρος σώματος του ασθενή 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. Το ORENCIA πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια έγχυση 30 λεπτών. Μετά την αρχική χορήγηση, το ORENCIA πρέπει να χορηγείται στις 2 και στις 4 εβδομάδες μετά την πρώτη έγχυση και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες. Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του ORENCIA σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών δεν έχουν μελετηθεί και επομένως το ORENCIA δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά ηλικίας κάτω των 6 ετών. Ειδικός πληθυσμός: Ηλικιωμένοι ασθενείς: Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης (βλέπε παράγραφο 4.4). Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία: Το ORENCIA δεν έχει μελετηθεί σ' αυτούς τους πληθυσμούς ασθενών. Δεν μπορούν να γίνουν δοσολογικές συστάσεις. Τρόπος χορήγησης: Η συνολική ποσότητα του πλήρως αραιωμένου διαλύματος ORENCIA θα πρέπει να χορηγηθεί σε χρόνο 30 λεπτών και πρέπει να χορηγηθεί με μια συσκευή έγχυσης και ένα στείρο, μη πυρετογόνο φίλτρο χαμηλής σύνδεσης με πρωτεΐνες (διάμετρος πόρων 0,2 έως 1,2 μm). Βλέπε παράγραφο 6.6 για πληροφορίες σχετικά με την ανασύσταση και αραίωση. **4.3 Αντενδείξεις:** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1. Σοβαρές και μη ελεγχόμενες λοιμώξεις, όπως σήψη και ευκαιριακές λοιμώξεις (βλέπε παράγραφο 4.4). 4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Συνδυασμός με TNF-ανταστολείς: Η εμπειρία για τη χρήση του abatacept σε συνδυασμό με TNF-ανταστολείς είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 5.1). Σε κλινικές δοκιμές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο, συγκρινόμενοι με τους ασθενείς που έλαβαν TNF-ανταστολείς και εικονικό φάρμακο, οι ασθενείς που έλαβαν συνδυασμό TNF-ανταστολέων και abatacept, εμφάνισαν αύξηση των συνολικών λοιμώξεων και των σοβαρών λοιμώξεων (βλέπε παράγραφο 4.5). Το abatacept δε συνιστάται για χρήση σε συνδυασμό με TNF-ανταστολείς. Κατά τη μετάβαση από τη θεραπεία με TNF-ανταστολέα στη θεραπεία με ORENCIA, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται για ενδείξεις λοίμωξης (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 προκατάρκτική αγωγή των ασθενών για την πρόληψη αλλεργικών αντιδράσεων (βλέπε παράγραφο 4.8). Αναφυλακτικές αντιδράσεις έχουν παρατηρηθεί σπάνια. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται σε ασθενείς με ιστορικό αλλεργικών αντιδράσεων στο abatacept ή σε οποιοδήποτε από τα έκδοχα. Εάν εμφανισθεί κάποια σοβαρή αλλεργική ή αναφυλακτική αντίδραση, η θεραπεία με ORENCIA πρέπει να διακόπτεται άμεσα και να ξεκινά κατάλληλη θεραπεία. Επιδράσεις στο ανοσοποιητικό σύστημα: Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, περιλαμβανομένου του ORENCIA, ενδέχεται να επηρεάσουν την άμυνα του ασθενούς έναντι λοιμώξεων και κακοήθων νόσων και να επηρεάσουν την ανταπόκριση στον εμβολιασμό. Η συγχορήγηση του ORENCIA με βιολογικούς ανοσοκατασταλτικούς ή ανοσοτροποποιητικούς παράγοντες θα μπορούσε να ενισχύσει τις επιδράσεις του abatacept στο ανοσοποιητικό σύστημα (βλέπε παράγραφο 4.5). Λοιμώξεις: Σοβαρές λοιμώξεις, περιλαμβανομένων σήψης και πνευμονίας, έχουν αναφερθεί με το abatacept (βλέπε παράγραφο 4.8). Ορισμένες από αυτές τις λοιμώξεις είχαν μοιραία κατάληξη. Πολλές από τις σοβαρές λοιμώξεις εμφανίσθηκαν σε ασθενείς υπό παράλληλη ανοσοκατασταλτική αγωγή, η οποία επιπλέον της υποκείμενης νόσου τους, θα μπορούσε να τους προδιαθέσει περαιτέρω στην προσβολή 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 όταν αξιολογούν την επιλογή της χρήσης του ORENCIA σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιαζουσών λοιμώξεων ή υποκείμενων νόσων, που ενδεχομένως τους προδιαθέτουν σε λοιμώξεις. Ασθενείς που αναπτύσσουν μια νέα λοίμωξη ενώ υπόκεινται σε θεραπεία με ORENCIA, πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Η χορήγηση του ORENCIA πρέπει να διακόπτεται εάν κάποιος ασθενής αναπτύξει σοβαρή λοίμωξη. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της φυματίωσης στις βασικές προεγκριτικές ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο μελέτες. Όμως, οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για λανθάνουσα φυματίωση πριν την έναρξη θεραπείας με ORENCIA. Πρέπει επίσης να λαμβάνονται υπόψη οι διαθέσιμες ιατρικές κατευθυντήριες οδηγίες. Οι αντιρευματικές θεραπείες έχουν συσχετισθεί με επανενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β. Επομένως, πρέπει να διενεργείται έλεγχος για ιογενή ηπατίτιδα σύμφωνα με τις δημοσιευμένες κατευθυντήριες οδηγίες, πριν την έναρξη της θεραπείας με ORENCIA. Η αγωγή με ανοσοκατασταλτική θεραπεία, όπως το ORENCIA, ίσως να συσχετίζεται με προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Εφόσον εμφανισθούν νευρολογικά συμπτώματα υποδηλωτικά της PML κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ORENCIA, η αγωγή με ORENCIA πρέπει να διακοπεί και να ξεκινήσουν κατάλληλες διαγνωστικές μέθοδοι. Κακοήθεις νόσοι: 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 εγνωσμένες κακοήθεις νόσους δεν συμπεριελήφθησαν σ' αυτές τις κλινικές δοκιμές. Σε μελέτες κακοινογένεσης σε ποντικούς, σημειώθηκε αύξηση λεμφωμάτων και όγκων του μαστού. Η κλινική σημασία της παρατήρησης αυτής είναι άγνωστο. Ανοσοκατασταλτικά: Ο πιθανός ρόλος του abatacept στην ανάπτυξη κακοήθων νόσων στον άνθρωπο, περιλαμβανομένου του λεμφώματος, είναι άγνωστος. Εμβολιασμοί: Δεν πρέπει να χορηγούνται ζωντανά εμβόλια 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 αποτελεσματικότητα ορισμένων ανοσοποιήσεων (βλέπε παράγραφο 4.5). Συνιστάται οι ασθενείς με νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα να έχουν λάβει όλους τους εμβολιασμούς σύμφωνα με τις τρέχουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης πριν την έναρξη της θεραπείας με ORENCIA (βλέπε παράγραφο 4.5). Ηλικιωμένοι ασθενείς: Ένα σύνολο 323 ασθενών 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 κακοήθους νόσου 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 λοιμώξεων και κακοήθων νόσων στους ηλικιωμένους είναι γενικά υψηλότερη, θα πρέπει να δίνεται προσοχή στη θεραπεία ηλικιωμένων ατόμων (βλέπε παράγραφο 4.8). Αυτοάνοσες διαδικασίες: Υπάρχει το θεωρητικό ζήτημα, ότι η θεραπεία με ORENCIA θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο αυτοάνοσων διαδικασιών σε ενήλικες και παιδιά, για παράδειγμα επιδείνωση της ακλήρυνσης κατά πλάκας. Στις ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, η θεραπεία με abatacept δεν προκάλεσε αυξημένο σχηματισμό αυτοαντισωμάτων, όπως αντιπυρηνικών και anti dsDNA αντισωμάτων, σε σχέση με τη θεραπεία με εικονικό φάρμακο (βλέπε παραγράφους 4.8 και 5.3). Εξετάσεις γλυκόζης αίματος: Τα παρεντερικά φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν μαλτόζη είναι πιθανό να επηρεάσουν τις τιμές των συσκευών μέτρησης γλυκόζης, που χρησιμοποιούν ταινίες ελέγχου με glucose dehydrogenase pyrroloquinolinequinone (GDH PQQ). Οι συσκευές μέτρησης γλυκόζης με βάση την GDH PQQ είναι πιθανό 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 γίνονται συστάσεις για να διερευνηθεί η χρήση μεθόδων που δεν αντιδρούν με τη μαλτόζη, όπως εκείνες που βασίζονται στο glucose dehydrogenase nicotine adenine dinucleotide (GDH NAD), την οξείδωση της γλυκόζης, ή μεθόδους με βάση την εξονικάση της γλυκόζης. Ασθενείς με ελεγχόμενη διατροφή σε νάτριο: Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 1,5 mmol (ή 34,5 mg) νατρίου ανά φιαλίδιο (0,375 mmol ή 8,625 mg νατρίου ανά φιαλίδιο). Να λαμβάνεται υπόψη για τη θεραπεία ασθενών υπό ελεγχόμενη διατροφή σε νάτριο. 4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης: Συνδυασμός με TNF-ανταστολείς: Η εμπειρία με τη χρήση του abatacept σε συνδυασμό με TNF-ανταστολείς είναι περιορισμένη (βλέπε παράγραφο 5.1). Ενώ οι TNF-ανταστολείς δεν επηρέασαν την κάθαρση του abatacept σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς που έλαβαν ταυτόχρονη αγωγή με abatacept και TNF-ανταστολείς εμφάνισαν περισσότερες λοιμώξεις και σοβαρές λοιμώξεις σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο TNF-ανταστολείς. Επομένως, δε συνιστάται η ταυτόχρονη θεραπεία με ORENCIA και TNF-ανταστολέα. Συνδυασμός με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα: Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού δεν προσδιόρισε κάποια επίδραση της μεθοτρεξάτης, των ΜΣΑΦ και των κορτικοστεροειδών, στην κάθαρση του abatacept (βλέπε παράγραφο 5.2). Δεν επισημάνθηκαν σημαντικά ζητήματα ασφάλειας από τη χρήση του abatacept σε συνδυασμό με σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, ή λεφλουνομίδη. Συνδυασμός με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα, που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, και με εμβολιασμούς: Η συγχορήγηση 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 anakinra ή rituximab είναι ανεπαρκής (βλέπε παράγραφο 4.4). Εμβολιασμοί: Δεν πρέπει να χορηγούνται ζωντανά εμβόλια ταυτόχρονα με το ORENCIA ή εντός 3 μηνών από τη διακοπή του. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία για δευτερογενή μετάδοση λοίμωξης από άτομα που λαμβάνουν ζωντανά εμβόλια σε ασθενείς που λαμβάνουν ORENCIA. Τα δεδομένα για τις επιδράσεις των εμβολιασμών σε ασθενείς που λαμβάνουν ORENCIA είναι ανεπαρκή. Φαρμακευτικά προϊόντα που επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα, συμπεριλαμβανομένου του ORENCIA, είναι δυνατό να αμβλύνουν την αποτελεσματικότητα ορισμένων ανοσοποιήσεων (βλέπε παράγραφο 4.4). 4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία: Εγκυμοσύνη και Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία: Δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία από τη χρήση του abatacept σε έγκυες γυναίκες. Σε προ-κλινικές μελέτες ανάπτυξης εμβρύων-νεογνών, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες σε δόσεις έως 29 φορές επί την ανθρώπινη δόση των 10 mg/kg με βάση την AUC. Σε μια μελέτη προ- και μετα-γεννητικής ανάπτυξης σε αρουραίους, παρατηρήθηκαν περιορισμένες μεταβολές στην ανοσιακή 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 σαφώς απαραίτητο. Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ORENCIA και για διάστημα έως 14 εβδομάδες μετά από την τελευταία δόση της αγωγής με abatacept. Θηλασμός: Έχει διαπιστωθεί η παρουσία του abatacept στο γάλα αρουραίων. Δεν είναι γνωστό κατά πόσον 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. Γονιμότητα: Δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες μελέτες για την πιθανή επίδραση του ORENCIA στην ανθρώπινη γονιμότητα. Στους αρουραίους το abatacept δεν είχε ανεπιθύμητες επιδράσεις στην αρσενική ή τη θηλυκή γονιμότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). 4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών: Με βάση το μηχανισμό δράσης του, το abatacept αναμένεται να μην έχει καμία ή να έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών. Ωστόσο, η ζάλη και η μειωμένη οπτική οξύτητα έχουν αναφερθεί ως συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες από ασθενείς στη διάρκεια της θεραπείας με ORENCIA, συνεπώς εάν ένας ασθενής εμφανίσει τέτοια συμπτώματα, η οδήγηση και ο χειρισμός μηχανημάτων θα πρέπει να αποφεύγονται. 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 δοκιμές με το abatacept, ανεπιθύμητες ενέργειες (ARs) αναφέρθηκαν σε ποσοστό 51,8% των ασθενών που έλαβαν abatacept και 46,4% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες (≥ 5%) μεταξύ των ασθενών που έλαβαν abatacept ήταν κεφαλαλγία, ναυτία, και λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Το ποσοστό των ασθενών που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω των ανεπιθύμητων ενεργειών (ARs) 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 παρουσιάζονται 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 παρασιτώσεις	Πολύ Συχνές	Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (περιλαμβανομένης τραχειίτιδας, ρινοφαρυγγίτιδας)
	Συχνές	Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (περιλαμβανομένης βρογχίτιδας), ουρολοίμωξη, έρπης απλός, ρινίτιδα, πνευμονία, γρίπη
	Όχι συχνές	Οδοντική λοίμωξη, ονυχομυκητίαση, έρπης ζωστήρας, σηψαιμία, λοιμώξεις του μυοσκελετικού, δερματικό απόστημα, πυελονεφρίτιδα
	Σπάνιες	Βακτηριαιμία, λοίμωξη του γαστρεντερικού
Νεοπλάσματα καλοήθη, κακοήθη και μη καθορισμένα (περιλαμβάνονται κύστεις και πολύποδες)	Όχι συχνές	Βασικό κυτταρικό καρκίνωμα, θήλωμα του δέρματος
	Σπάνιες	Λέμφωμα, κακοήθες νεόπλασμα πνεύμονα
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Συχνές	Λευκοπενία
	Όχι συχνές	Θρομβοπενία
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Όχι συχνές	Υπερευαισθησία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές	Κατάθλιψη, άγχος, διαταραχή ύπνου
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Συχνές	Κεφαλαλγία, ζάλη, παραισθησία
	Όχι συχνές	Ημικρανία
Οφθαλμικές διαταραχές	Συχνές	Επιπεφυκίτιδα
	Όχι συχνές	Ξηροφθαλμία, οπτική οξύτητα μειωμένη
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Ίλιγγος
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές	Αίσθημα παλμών, ταχυκαρδία, βραδυκαρδία
Αγγειακές διαταραχές	Συχνές	Υπέρταση, έξαψη, αρτηριακή πίεση αυξημένη
	Όχι συχνές	Υπόταση, εξάψεις, αγγειίτιδα, αρτηριακή πίεση μειωμένη
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	Συχνές	Βήχας
	Όχι συχνές	Βρογχόσπασμος, συριγμός, δύσπνοια
	Σπάνιες	Συσφιγκτικό αίσθημα λαιμού
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Συχνές	Κοιλιακό άλγος, διάρροια, ναυτία, δυσπεψία, εξέλκωση του στόματος, αφθώδης στοματίτιδα, έμετος
	Όχι συχνές	Γαστρίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας μη φυσιολογική (περιλαμβανομένης αύξησης τρανσαμινασών)
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές	Εξάνθημα (περιλαμβανομένης δερματίτιδας), αλωπεκία, κνησμός
	Όχι συχνές	Αυξημένη τάση εκχυμώσεων, ξηροδερμία, κνίδωση, ψωρίαση
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Πόνος σε άκρο
	Όχι συχνές	Αρθραλγία
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και του μαστού	Όχι συχνές	Αμηνόρροια, μηνορραγία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση, εξασθένιση
	Όχι συχνές	Γριπποειδής συνδρομή, σωματικό βάρος αυξημένο

Περιγραφή επιλεγμένων 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. Σοβαρές 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, εκκολπωματίτιδα, οξεία πυελονεφρίτιδα, σηψαιμία, απόστημα, βακτηριακή αρθρίτιδα, βακτηριαιμία, βρογχοπνευμονία, βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, θυλακίτιδα λοιμώδης, κυτταρίτιδα σταφυλοκοκκική, μηνιγγίτιδα, λοίμωξη του γαστρεντερικού συστήματος, ηπατίτιδα Ε, επιμολυνθέν έλκος του δέρματος, περικαρδιοπλευριτικό απόστημα, βακτηριακή πνευμονία, πνευμονία από ιό γρίπης, παραρρινοκολπίτιδα, σηψαιμία από στρεπτόκοκκο, φυματίωση, σηψαιμία από μολυσμένα ούρα (βλέπε παράγραφο 4.4). Σε διπλά-τυφλές και ανοιχτές κλινικές δοκιμές σε 4.149 ασθενείς που έλαβαν abatacept σε διάστημα 11.584 ετών ασθενών, η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων ήταν 2,87 ανά 100 έτη-ασθενών και η ετήσια συχνότητα εμφάνισης παρέμεινε σταθερή. Κακοήθεις νόσοι: Σε ελεγχόμενες με εικονικό φάρμακο κλινικές δοκιμές, κακοήθεις νόσοι 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. Σε διπλά-τυφλές και ανοιχτές κλινικές δοκιμές σε 4.149 ασθενείς που έλαβαν abatacept σε διάστημα 11.932 ετών ασθενών (από τους οποίους περισσότεροι από 1.000 λάμβαναν αγωγή με abatacept για πάνω από 5 χρόνια), η συχνότητα εμφάνισης κακοήθειας ήταν 1,42 ανά 100 έτη ασθενών, και η ετήσια συχνότητα εμφάνισης παρέμεινε σταθερή. Οι συχνότητες εμφάνισης ανά 100 έτη ασθενών ήταν 0,73 για μη μελανωματικό καρκίνο του δέρματος, 0,59 για κακοήθειες συμπαγών οργάνων και 0,13 για αιματολογικές κακοήθειες. Ο συχνότερα αναφερόμενος καρκίνος οργάνου ήταν ο καρκίνος του πνεύμονα (0,15 ανά 100 έτη ασθενών), και η συχνότερη αιματολογική κακοήθεια ήταν το λέμφωμα (0,07 ανά 100 έτη ασθενών). Η συχνότητα εμφάνισης δεν αυξήθηκε συνολικά για τις κακοήθειες, ανά μείζων είδος (μη μελανωματικός καρκίνος του δέρματος, συμπαγείς όγκοι και αιματολογικές κακοήθειες), ή για μεμονωμένα είδη όγκων κατά την διπλά-τυφλή και ανοιχτή περίοδο, σε σύγκριση με την διπλά-τυφλή εμπειρία. Το είδος και η κατανομή των κακοήθων νόσων που αναφέρθηκαν κατά την ανοιχτή φάση των δοκιμών ήταν παρόμοια με εκείνα που αναφέρθηκαν από την εμπειρία της διπλά-τυφλής φάσης. Η επίπτωση των κακοήθων νόσων που παρατηρήθηκαν, ήταν σύμφωνη με εκείνον που αναμενόταν από έναν πληθυσμό ρευματοειδούς αρθρίτιδας, για τις ίδιες αναλογίες ηλικίας και φύλου (βλέπε παράγραφο 4.4). Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση: Τα σχετιζόμενα με την έγχυση οξέα συμβάματα (ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν εντός 1 ώρας από την έναρξη της έγχυσης) στις Μελέτες II, III, IV και V (βλέπε παράγραφο 5.1), ήταν συχνότερα για τους ασθενείς που έλαβαν abatacept, συγκριτικά με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (9,4% για το abatacept, 7,2% για το εικονικό φάρμακο). Οι συχνότερα αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες με το abatacept (1 2%) ήταν ζάλη, κεφαλαλγία και υπέρταση. Στα σχετιζόμενα με την έγχυση οξέα συμβάματα, που αναφέρθηκαν σε > 0,1% και ≤ 1% των ασθενών οι οποίοι έλαβαν abatacept, συμπεριλαμβάνονταν καρδιοαναπνευστικά συμπτώματα όπως υπόταση, αυξημένη αρτηριακή πίεση και δύσπνοια άλλα συμπτώματα περιέλαβαν ναυτία, έξαψη, κνίδωση, βήχα, υπερευαισθησία, κνησμό, εξάνθημα και συρίγμό. Οι περισσότερες από αυτές τις αντιδράσεις ήταν ήπιας έως μέτριας έντασης. Τα επεισόδια αναφυλαξίας, παρέμειναν σταθερά μεταξύ των διπλά-τυφλών και μελετών της μακροχρόνιας ανοιχτής-φάσης εμπειρίας. Υπερευαισθησία αναφέρθηκε όχι συχνά. Άλλες αντιδράσεις πιθανά σχετιζόμενες με υπερευαισθησία στο φαρμακευτικό προϊόν όπως υπόταση, κνίδωση και δύσπνοια, που εμφανίστηκαν εντός 24 ωρών από την έγχυση με ORENCIA, ήταν όχι συχνές. Διακοπή λόγω οξείας αντίδρασης σχετιζόμενης με την έγχυση εμφανίσθηκε σε 0,3% των ασθενών που έλαβαν abatacept και σε 0,2% των ασθενών που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ): Στη Μελέτη IV, υπήρχαν 37 ασθενείς με ΧΑΠ, που έλαβαν abatacept και 17, που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς με ΧΑΠ που έλαβαν abatacept, ανέπτυξαν ανεπιθύμητες ενέργειες συχνότερα από εκείνους που έλαβαν εικονικό φάρμακο (51,4% έναντι 47,1%, αντίστοιχα). Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος εμφανίσθηκαν συχνότερα σε ασθενείς που έλαβαν abatacept, σε σχέση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο (10,8% έναντι 5,9%, αντίστοιχα) αυτές περιελάμβαναν παρόξυνση της ΧΑ

ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του abatacept ή του infliximab έναντι εικονικού φαρμάκου. Στη Μελέτη III αξιολογήθηκαν η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept σε ασθενείς με ανεπαρκή ανταπόκριση σε TNF-αναστολέα, όπου ο TNF-αναστολέας διεκόπη πριν την τυχαιοποίηση άλλα DMARDs επετράπησαν. Στη Μελέτη IV αξιολογήθηκε η ασφάλεια σε ασθενείς με ενεργή ρευματοειδή αρθρίτιδα, στους οποίους απαιτήθηκε επιπρόσθετη παρέμβαση, παρά την υφιστάμενη θεραπεία με μη βιολογικά και/ή βιολογικά DMARDs συνεχίστηκαν όλα τα DMARDs που χορηγούνταν κατά την ένταξη. Στην μελέτη VI, η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του abatacept αξιολογήθηκαν σε ασθενείς που δεν είχαν λάβει αγωγή μεθοτρεξάτης θετικοί σε Ρευματοειδή Παράγοντα (RF) και/ή αντι-Κυκλικό Κιτρουλινικό Πεπτίδιο 2 (Anti-CCP2 με πρώιμη, διαβρωτική ρευματοειδή αρθρίτιδα (≤ 2 έτη διάρκεια νόσου) οι οποίοι τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη abatacept με μεθοτρεξάτη ή μεθοτρεξάτης με εικονικό φάρμακο. Οι ασθενείς της Μελέτης I τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη abatacept 2 ή 10 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου επί 12 μήνες. Οι ασθενείς των Μελετών II, III, IV και VI τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη καθορισμένης δόσης abatacept περίπου 10 mg/kg ή εικονικού φαρμάκου 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 τυχαιοποιήθηκαν σε λήψη της ίδιας αυτής καθορισμένης δόσης abatacept ή 3 mg/kg infliximab ή εικονικού φαρμάκου επί 6 μήνες. Η Μελέτη V συνεχίσθηκε για 6 επιπλέον μήνες μόνο με τις ομάδες του abatacept και του infliximab. Οι Μελέτες I, II, III, IV, V και VI συμπεριέλαβαν 339, 638, 389, 1.441, 431 και 509 ενήλικες ασθενείς, αντίστοιχα. Κλινική ανταπόκριση: Ανταπόκριση κατά ACR: Τα ποσοστά των ασθενών που έλαβαν abatacept και επέτυχαν ανταποκρίσεις κατά ACR 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 έχουν λάβει αγωγή με μεθοτρεξάτη) παρουσιάζονται στον Πίνακα 3. Στους ασθενείς που έλαβαν abatacept στις Μελέτες II και III, παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ανταπόκριση ACR 20 έναντι του εικονικού φαρμάκου, μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης (ημέρα 15) και αυτή η βελτίωση παρέμεινε σημαντική καθόλη τη διάρκεια των μελετών. Στη Μελέτη VI, στις 29 ημέρες παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ACR 20 ανταπόκριση των ασθενών που έλαβαν αγωγή abatacept με μεθοτρεξάτη έναντι ασθενών που έλαβαν αγωγή μεθοτρεξάτης με εικονικό φάρμακο και αυτή διατηρήθηκε σε όλη τη διάρκεια της Μελέτης. Στη Μελέτη II, το 43% των ασθενών που δεν επέτυχαν ανταπόκριση ACR 20 στους 6 μήνες, ανέπτυξαν ανταπόκριση ACR 20 στους 12 μήνες.

Πίνακας 3: Κλινικές Ανταποκρίσεις σε Ελεγχόμενες Δοκιμές

	Απουσία αγωγής με MTX		Ανεπαρκής Ανταπόκριση σε MTX		Ανεπαρκής Ανταπόκριση σε TNF-Αναστολέα	
	Μελέτη VI		Μελέτη II		Μελέτη III	
Ποσοστό Ανταπόκρισης	Abatacept[α] + MTX n = 256	Εικονικό φάρμακο + MTX n = 253	Abatacept[α] + MTX n = 424	Εικονικό φάρμακο + MTX n = 214	Abatacept[α] + DMARDs[β] n = 256	Εικονικό φάρμακο + DMARDs[β] n = 133
ACR 20						
Ημέρα 15	24%	18%	23%[*]	14%	18%[**]	5%
Μήνας 6	75%[†]	62%	68%[***]	40%	50%[***]	20%
Μήνας 12	76%[‡]	62%	73%[***]	40%	NA[δ]	NA[δ]
ACR 50						
Μήνας 6	53%[‡]	38%	40%[***]	17%	20%[***]	4%
Μήνας 12	57%[‡]	42%	48%[***]	18%	NA[δ]	NA[δ]
ACR 70						
Μήνας 6	32%[†]	20%	20%[***]	7%	10%[**]	2%
Μήνας 12	43%[‡]	27%	29%[***]	6%	NA[δ]	NA[δ]
Σημαντική Κλινική Ανταπόκριση[γ]	27%[‡]	12%	14%[***]	2%	NA[δ]	NA[δ]
DAS28-CRP ¯Ψφεση[ε]						
Μήνας 6	28%[‡]	15%	NA	NA	NA	NA
Μήνας 12	41%[‡]	23%	NA	NA	NA	NA

* p < 0,05, abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου. ** p < 0,01, abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου. *** p < 0,001, abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου. † p < 0,01, abatacept με MTX έναντι MTX με εικονικό φάρμακο. [+] p < 0,001, abatacept με MTX έναντι MTX με εικονικό φάρμακο. [α] Καθορισμένη δόση περίπου 10 mg/kg (βλέπε παράγραφο 4.2). [β] Συγχρόνως χορηγούμενα DMARDs περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: μεθοτρεξάτη, χλωροκίνη/υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδη, αζαθειοπρίνη, χρυσός και anakinra. [γ] Σημαντική κλινική ανταπόκριση καθορίζεται ως επίτευξη ανταπόκρισης ACR 70 για συνεχόμενη περίοδο 6 μηνών. [δ] Μετά από 6 μήνες, δόθηκε στους ασθενείς η προοπτική ένταξης σε ανοιχτή μελέτη. [ε] DAS28-CRP ¯Ψφεση καθορίζεται σαν DAS28-CRP βαθμολογία < 2,6

Στην ανοιχτή φάση επέκτασης των Μελετών I, II, III και VI, παρατηρήθηκαν ανθεκτικές και παρατεταμένες ανταποκρίσεις ACR 20, 50 και 70, στα 7 χρόνια, 5 χρόνια, 5 χρόνια και 2 χρόνια χορήγησης abatacept αντίστοιχα. Στη Μελέτη I, αξιολογήθηκαν ανταποκρίσεις ACR στα 7 χρόνια σε 43 ασθενείς με 72% ανταπόκριση ACR 20, 58% ανταπόκριση ACR 50, και 44% ανταπόκριση ACR 70. Στη Μελέτη II, αξιολογήθηκαν ανταποκρίσεις ACR στα 5 χρόνια σε 270 ασθενείς με 84% ανταπόκριση ACR 20, 61% ανταπόκριση ACR 50 και 40% ανταπόκριση ACR 70. Στη Μελέτη III, ανταποκρίσεις ACR αξιολογήθηκαν στα 5 χρόνια σε 91 ασθενείς, με 74% ανταπόκριση ACR 20, 51% ανταπόκριση ACR 50 και 23% ανταπόκριση ACR 70. Στη Μελέτη VI, αξιολογήθηκαν οι ανταποκρίσεις ACR στα 2 χρόνια σε 232 ασθενείς με 85% ανταπόκριση ACR 20, 74% ανταπόκριση ACR 50 και 54% ανταπόκριση ACR 70.

Με το abatacept παρατηρήθηκαν μεγαλύτερες βελτιώσεις σε σχέση με το εικονικό φάρμακο για άλλες παραμέτρους ενεργότητας της νόσου της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, που δεν περιλαμβάνονται στα κριτήρια ανταπόκρισης κατά ACR, 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, V και VI υπήρξε σημαντική βελτίωση της DAS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο ή το φάρμακο σύγκρισης. Στη μελέτη VI, η οποία περιελάμβανε μόνο ενήλικες, ένα σημαντικά μεγαλύτερο μέρος των ασθενών στην ομάδα abatacept στον μεθοτρεξάτη (41%) επέτυχε ύφεση κατά DAS28 (CRP) (βαθμολογία < 2,6) έναντι της ομάδας μεθοτρεξάτης συν εικονικού φαρμάκου (23%) στο έτος 1. Η ανταπόκριση στο έτος 1 στην ομάδα abatacept διατηρήθηκε κατά το έτος 2. Στην υπομελέτη της μελέτης VI, ασθενείς που είχαν επιτύχει ύφεση στα 2 έτη (DAS 28 ESR < 2,6) και μετά από θεραπεία με abatacept για τουλάχιστον 1 έτος στη Μελέτη VI, επιλέχθηκαν για να εισαχθούν σε μια υπομελέτη. Στην υπομελέτη, 108 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν με 1:1 διπλά τυφλή μεθοδολογία 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 υποτροπή της νόσου. Ο χρόνος και η αναλογία των ασθενών με την υποτροπή της νόσου που παρατηρήθηκαν μεταξύ των δύο ομάδων ήταν παρόμοια. *Μελέτη V:abatacept ή infliximab έναντι εικονικού φαρμάκου* Διεξήχθη μια τυχαιοποιημένη, διπλά-τυφλή μελέτη για την αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του abatacept ή του infliximab έναντι εικονικού φαρμάκου 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 εικονικό φάρμακο, με επακόλουθη διπλά-τυφλή αξιολόγηση της ασφάλειας και της αποτελεσματικότητας του abatacept και του infliximab στους 12 μήνες. Με το abatacept και το infliximab παρατηρήθηκαν υψηλότερες βελτιώσεις (p < 0,001) της DAS28 σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο στους έξι μήνες, κατά την ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο φάση της δοκιμής τα αποτελέσματα μεταξύ των ομάδων του abatacept και του infliximab ήταν παρόμοια. Οι ανταποκρίσεις ACR στη Μελέτη V συμφωνούν με τη βαθμολογία DAS28. Στους 12 μήνες παρατηρήθηκε περαιτέρω βελτίωση με το abatacept. Στους 6 μήνες, η συχνότητα εμφάνισης ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 48,1% (75), 52,1% (86), και 51,8% (57) και η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 1,3% (2), 4,2% (7) και 2,7% (3) για τις ομάδες του abatacept, του infliximab και του εικονικού φαρμάκου, αντίστοιχα. Στους 12 μήνες, η συχνότητα εμφάνισης ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 59,6% (93), 68,5% (113), και η συχνότητα εμφάνισης σοβαρών ΑΕ λόγω λοιμώξεων ήταν 1,9% (3) και 8,5% (14) για τις ομάδες του abatacept και του infliximab, αντίστοιχα. Η περίοδος ανοιχτής φάσης της μελέτης παρείχε την αξιολόγηση της δυνατότητας του abatacept να διατηρήσει την αποτελεσματικότητα για τα άτομα που τυχαιοποιήθηκαν αρχικά στο abatacept και την ανταπόκριση στην αποτελεσματικότητα εκείνων των ασθενών που έγινε αλλαγή σε abatacept μετά από την θεραπεία με το infliximab. Η μείωση από τη αρχική τιμή του μέσου DAS28 στην ημέρα 365 (3,06) διατηρήθηκε έως την ημέρα 729 (3,34) σε εκείνους τους ασθενείς που συνέχισαν με το abatacept. Στους ασθενείς που έλαβαν αρχικά infliximab και είχαν αλλαγή έπειτα σε abatacept, η μείωση του μέσου DAS28 από τη αρχική τιμή ήταν 3,29 στην ημέρα 729 και 2,48 στην ημέρα 365. Ακτινολογική ανταπόκριση: Η δομική βλάβη της άρθρωσης εκτιμήθηκε ακτινολογικά εντός μιας περιόδου δύο ετών στις Μελέτες II και VI. Τα αποτελέσματα μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας την τροποποιημένη κατά Genant συνολική βαθμολογία Sharp (TSS) και τα στοιχεία της, τη βαθμολογία διάβρωσης και τη βαθμολογία σμίκρυνσης του μεσοδιαστήματος 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 εικονικό φάρμακο. Μετά από 12 μήνες θεραπείας, ο ρυθμός εξέλιξης της δομικής βλάβης μειώθηκε με abatacept/μεθοτρεξάτη, σε σύγκριση με εικονικό φάρμακο/μεθοτρεξάτη, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 4. Ο ρυθμός εξέλιξης της δομικής βλάβης τον 2ο χρόνο ήταν σημαντικά χαμηλότερος σε σχέση με εκείνον του 1ου χρόνου για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε abatacept (p < 0,0001). Όλοι οι ασθενείς που μπήκαν στη μακροπρόθεσμη επέκταση μετά από 1 χρόνου διπλά-τυφλής θεραπείας έλαβαν θεραπεία abatacept και η ακτινολογική πρόοδος ερευνήθηκε έως το έτος 5. Τα στοιχεία αναλύθηκαν με μια ανάλυση παρατήρησης χρησιμοποιώντας τη μέση αλλαγή στη συνολική βαθμολογία από την προηγούμενη ετήσια επίσκεψη. Η μέση μεταβολή ήταν 0,41 και 0,74 από τον έτος 1 στον 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 τυχαιοποιήθηκαν αρχικά σε abatacept + MTX και σε εικονικό φάρμακο + MTX αντίστοιχα.

Πίνακας 4: Μέσες Ακτινολογικές Μεταβολές σε 12 Μήνες στη Μελέτη II

Παράμετρος	Abatacept/MTX n = 391	Εικονικό φάρμακο/MTX n = 195	τιμή P[α]
Συνολική βαθμολογία Sharp	1,21	2,32	0,012
Βαθμολογία διάβρωσης	0,63	1,14	0,029
Βαθμολογία JSN	0,58	1,18	0,009

[α] Με βάση μη παραμετρική ανάλυση.

Στη μελέτη VI, η μέση μετατροπή TSS στους 12 μήνες ήταν σημαντικά χαμηλότερη στους ασθενείς που θεραπεύθηκαν με abatacept συν μεθοτρεξάτη έναντι εκείνων που θεραπεύτηκαν με μεθοτρεξάτη συν εικονικό φάρμακο. Σε 12 μήνες το 61% (148/242) των ασθενών που θεραπεύθηκαν με abatacept συν μεθοτρεξάτη και το 53% (128/242) των ασθενών που θεραπεύθηκαν με μεθοτρεξάτη συν εικονικό φάρμακο δεν είχαν καμία εξέλιξη (TSS ≤ 0). Η εξέλιξη της δομικής βλάβης ήταν χαμηλότερη στους ασθενείς που έλαβαν συνεχώς την θεραπεία abatacept συν μεθοτρεξάτη (για 24 μήνες) έναντι των ασθενών που έλαβαν αρχικά μεθοτρεξάτη συν εικονικό φάρμακο (για 12 μήνες) και είχε αλλαγή σε abatacept συν μεθοτρεξάτη για τους επόμενους 12 μήνες. Μεταξύ των ασθενών που μπήκαν στην περίοδο ανοιχτής φάσης 12 μηνών, το 59% (125/213) των ασθενών που έλαβαν συνεχώς τη θεραπεία abatacept συν μεθοτρεξάτη και το 48% (92/192) των ασθενών που έλαβαν αρχικά methotrexate και είχε αλλαγή σε συνδυασμό με το abatacept δεν είχαν καμία εξέλιξη. Ανταπόκριση σωματικής λειτουργικότητας: Η βελτίωση της λειτουργικότητας του σώματος 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 I. Τα αποτελέσματα των Μελετών II, III και VI παρουσιάζονται στον Πίνακα 5.

Πίνακας 5: Βελτίωση Σωματικής Λειτουργικότητας σε Δοκιμές Ελεγχόμενες με

	Απουσία αγωγής με Μεθοτρεξάτη		Ανεπαρκής Ανταπόκριση στην Μεθοτρεξάτη		Ανεπαρκής Ανταπόκριση σε TNF-Αναστολέα	
	Μελέτη VI		Μελέτη II		Μελέτη III	
Δείκτης Αναπηρίας HAQ[γ]	Abatacept[α] + MTX	Placebo + MTX	Abatacept[α] + MTX	Placebo + MTX	Abatacept[α] + DMARDs[β]	Εικονικό φάρμακο + DMARDs[β]
Αρχική Τιμή (Μέση)	1,7 (n=254)	1,7 (n=251)	1,69 (n=422)	1,69 (n=212)	1,83 (n=249)	1,82 (n=130)
Μέση Βελτίωση από την Αρχική Τιμή						
Μήνας 6	0,85 (n=250)	0,68 (n=249)	0,59[***] (n=420)	0,40 (n=211)	0,45[***] (n=249)	0,11 (n=130)
Μήνας 12	0,96 (n=254)	0,76 (n=251)	0,66[***] (n=422)	0,37 (n=212)	NA[ε]	NA[ε]
Ποσοστό ασθενών με κλινικά σημαντική βελτίωση[δ]						
Μήνας 6	72%[†]	63%	61%[***]	45%	47%[***]	23%
Μήνας 12	72%[†]	62%	64%[***]	39%	NA[ε]	NA[ε]

*** p < 0,001, abatacept έναντι του εικονικού φαρμάκου. † p < 0,05, abatacept συν MTX έναντι MTX συν εικονικό φάρμακο

[α] Καθορισμένη δόση περίπου 10 mg/kg (βλέπε παράγραφο 4.2). [β] Συγχρόνως χορηγούμενα DMARDs περιλαμβάνουν ένα ή περισσότερα από τα ακόλουθα: μεθοτρεξάτη, χλωροκίνη/υδροξυχλωροκίνη, σουλφασαλαζίνη, λεφλουνομίδη, αζαθειοπρίνη, χρυσός και anakinra. [γ] Health Assessment Questionnaire; 0 = βέλτιστο, 3 = χείριστο. 20 ερωτήσεις. 8 κατηγορίες: ενδυμασία και περιποίηση, έγερση, λήψη τροφής, βάδιση, υγιεινή, έκταση, λαβή και δραστηριότητες. [δ] Μείωση HAQ DI ≥ 0,3 μονάδες από την αρχική τιμή. [ε] Μετά από 6 μήνες, δόθηκε στους ασθενείς η προοπτική ένταξης σε ανοιχτή μελέτη.

Στη Μελέτη II, μεταξύ των ασθενών με κλινικά σημαντική βελτίωση το 12ο μήνα, το 88% διατήρησαν την ανταπόκριση το 18ο μήνα και το 85% διατήρησαν την ανταπόκριση τον 24ο μήνα. Κατά τη διάρκεια των ανοιχτών φάσεων των Μελετών I, II, III και VI η 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 σχετική 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 και II. Στις μελέτες αυτές, παρατηρήθηκε κλινική και στατιστικά σημαντική βελτίωση στην ομάδα του abatacept σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, και στους 8 τομείς του SF-36 (4 σωματικοί τομείς: σωματική λειτουργικότητα, σωματική ικανότητα, σωματικός πόνος, γενική υγεία και 4 νοητικοί τομείς: ζωτικότητα, κοινωνική λειτουργία, 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 πήρε μεθοτρεξάτη με εικονικό φάρμακο και στην PCS και στην MCS που διατηρήθηκε για 2 χρόνια. Μελέτη VII: Η ασφάλεια του abatacept στους ασθενείς με ή χωρίς απομάκρυνση της προηγούμενης θεραπείας με TNF-αναστολέα: Μία ανοιχτή μελέτη με abatacept με ιστορικό μη βιολογικών DMARDs διεξήχθει σε ασθενείς με ενεργό RA που είχαν ανεπαρκή ανταπόκριση σε προηγούμενη (περίδοος απομάκρυνσης από μελέτη τουλάχιστον 2 μήνες, n=449) ή τρέχουσα (χωρίς περίοδο απομάκρυνσης, n=597) θεραπεία με TNF-αναστολέα (Μελέτη VII). Το βασικό αποτέλεσμα, η συχνότητα AEs, SAEs, και η διακοπή λόγω AEs κατά τη διάρκεια 6 μηνών της θεραπείας ήταν παρόμοιες μεταξύ των ασθενών οι οποίοι έλαβαν στο παρελθόν ή λαμβάνουν TNF-αναστολέα κατά την ένταξη στην μελέτη όπως ήταν και η συχνότητα των σοβαρών λοιμώξεων. Παιδιατρικός πληθυσμός στην πολυαρθρική νεανική ιδιοπαθή αρθρίτιδα: Εντάχθηκαν παιδιά και έφηβοι με μέτρια έως σοβαρή ενεργό ΝΙΑ, ηλικίας 6 έως 17 ετών με ανεπαρκή ανταπόκριση ή δυσανεξία σε τουλάχιστον ένα DMARD, που μπορεί να περιελάμβανε βιολογικούς παράγοντες. Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του abatacept εκτιμήθηκαν σε μελέτη τριών φάσεων. Η Περίοδος Α ήταν διάρκειας 4 μηνών, ανοιχτή, εισαγωγική, σχεδιασμένη ώστε να επάγει ανταπόκριση ACR Pedi 30. Οι ασθενείς που επέτυχαν τουλάχιστον μια ανταπόκριση ACR Pedi 30 στο τέλος της Περιόδου Α τυχαιοποιήθηκαν σε διπλά-τυφλή φάση απόσυρσης (Περίοδος Β) και έλαβαν abatacept είτε εικονικό φάρμακο επί 6 μήνες ή μέχρι την υποτροπή της νόσου ΝΙΑ όπως ορίζεται στη μελέτη. Εκτός εάν είχαν διακόψει για λόγους ασφάλειας, όλοι οι ασθενείς που αλκλήρωσαν, ή είχαν μια υποτροπή κατά την Περίοδο Β ή δεν ανταποκρίθηκαν, προσκλήθηκαν να ενταχθούν στην Περίοδο Γ, την ανοιχτή φάση επέκτασης, που αξιολογήσε τη μακροχρόνια ασφάλεια και αποτελεσματικότητα. Στην Περίοδο Α όλοι οι ασθενείς έλαβαν 10 mg/kg abatacept τις ημέρες 1, 15, 29, 57 και 85 και αξιολογήθηκαν την ημέρα 113. Κατά την Περίοδο Α, το 74% λάμβαναν μεθοτρεξάτη (μέση δόση στην ένταξη στ μελέτη 13,2 mg/m2/εβδομάδα) επομένως, 26% των ασθενών έλαβαν μονοθεραπεία abatacept στην Περίοδο Α. Από τους 190 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη, οι 57 (30%) είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία με TNF-αναστολέα. Οι ανταποκρίθέντες κατά ACR Pedi 30 στο τέλος της Περιόδου Α τυχαιοποιήθηκαν στην Περίοδο Β, τη διπλά-τυφλή φάση απόσυρσης, για να λάβουν είτε abatacept είτε εικονικό φάρμακο επί 6 μήνες ή μέχρι υποτροπή της ΝΙΑ. Η υποτροπή καθορίστηκε ως: • ≥ 30% επιδείνωση σε τουλάχιστον 3 από τα 6 της ομάδας των κύριων κριτηρίων της πολυαρθρικής ΝΙΑ • ≥ 30% βελτίωση σε όχι περισσότερα από 1 από τα 6 της ομάδας των κύριων κριτηρίων της πολυαρθρικής ΝΙΑ • πρέπει να υπάρχουν ≥ 2 cm (παθανώς έως και 10 cm) επιδείνωσης εφόσον χρησιμοποιήθηκε η βαθμολογία Συνολικής Εκτίμησης Ιατρού ή Γονέα για τον καθορισμό της υποτροπής • πρέπει να υπάρχει επιδείνωση σε ≥ 2 αρθρώσεις εφόσον χρησιμοποιήθηκε ο αριθμός ενεργών αρθρώσεων ή αρθρώσεων με περιορισμένο εύρος κινητικότητας για τον καθορισμό της υποτροπής. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη είχαν μέσο όρο ηλικίας 12,4 ετών με μέση διάρκεια της νόσου 4,4 ετών. Είχαν ενεργό νόσο, με αρχικό μέσο όρο αριθμού ενεργών αρθρώσεων 16 και μέσο αριθμό αρθρώσεων με απώλεια κινητικότητας 16 και αυξημένα επίπεδα C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP) (μέσος όρος 3,2 mg/dl) και ESR (μέσος όρος 32 mm/h). Οι υπότυποι ΝΙΑ στην έναρξη της νόσου ήταν: Ολιγοαρθρική (16%), Πολυαρθρική (64%, 20% του συνόλου ήταν θετικοί στον ρευματοειδή παράγοντα) και Συστηματική (20%). Από τους 190 ασθενείς που εντάχθηκαν, οι 170 ολοκλήρωσαν την Περίοδο Α, 65% (123/190) επέτυχαν ανταπόκριση ACR Pedi 30, και 122 τυχαιοποιήθηκαν στην περίοδο Β. Οι ανταποκρίσεις ήταν παρόμοιες σε όλους τους υποτύπους της ΝΙΑ που μελετήθηκαν και για ασθενείς με ή χωρίς χρήση μεθοτρεξάτης. Από τους 133 (70%) ασθενείς χωρίς προηγούμενη θεραπεία με TNF-αναστολέα, οι 101 (76%) επέτυχαν τουλάχιστον μια ανταπόκριση ACR Pedi 30, από τους 57 ασθενείς που είχαν λάβει προηγούμενη θεραπεία με TNF-αναστολέα, οι 22 (39%) επέτυχαν τουλάχιστον μια ανταπόκριση ACR Pedi 30. Κατά τη διάρκεια της Περιόδου Β, ο χρόνος υποτροπής για τους ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν σε εικονικό φάρμακο ήταν σημαντικά χαμηλότερος από εκείνους που τυχαιοποιήθηκαν σε abatacept (πρωτεύον τελικό σημείο, p=0,0002, δοκιμασία λογαριθμικής ταξινόμησης). Σημαντικά περισσότεροι λήπτες εικονικού φαρμάκου υποτροπίασαν κατά τη διάρκεια της Περιόδου Β (33/62, 53%) σε σχέση με εκείνους που διατηρήθηκαν σε abatacept (12/60, 20%, δοκιμασία chi-square p<0,001). Ο κίνδυνος υποτροπής της νόσου για τους ασθενείς που συνέχισαν με abatacept ήταν λιγότερο από το ένα τρίτο σε σχέση με εκείνων που έλαβαν εικονικό φάρμακο (εκτίμηση πηλίκου κινδύνου=0,31, 95% CI 0,16, 0,59). Οι περισσότεροι τυχαιοποιημένοι ασθενείς εντάχθηκαν στην Περίοδο Γ (58/60 λήπτες abatacept της Περιόδου Β, 59/62 λήπτες εικονικού φαρμάκου της Περιόδου Β), όπως και 36 από τους 47 μη ανταποκριθέντες της Περιόδου Α (σύνολο ασθενών n=153). Τα ποσοστά ανταπόκρισης στο τέλος της Περιόδου Α, στο τέλος της Περιόδου Β και μετά από 21 μήνες έκθεσης στην Περίοδο Γ παρουσιάζονται περιληπτικά στον Πίνακα 6:

Πίνακας 6: Ποσοστό (%) Ασθενών Πολυαρθρικής ΝΙΑ με Ανταποκρίσεις ACR ή Ανενεργό Νόσο

	Τέλος της Περιόδου Α (Ημέρα 113)	Τέλος της Περιόδου Β[α] (Ημέρα 169)		Περίοδος Γ (Ημέρα 589)		
	Abatacept	Abatacept	Εικονικό φάρμακο	Ομάδα abatacept στην Περίοδο Β	Ομάδα εικονικού φαρμάκου στην Περίοδο Β	Μη ανταποκριθέντες στην Περίοδο 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
Ανενεργός νόσος	Δεν αξιολογήθηκε	31	10	43	23	5

[α] Ημέρα 169 Τελευταία Παρατήρηση που Μεταφέρθηκε (LOCF) για ασθενείς που έλαβαν αγωγή στην Περίοδο Γ

Οι συμμετέχοντες στην Περίοδο Γ την ημέρα 589 συμπεριέλαβαν 51 από τους 58 λήπτες abatacept της Περιόδου Β, 47 από τους 59 λήπτες εικονικού φαρμάκου της Περιόδου Β, και 22 από τους 36 μη ανταποκριθέντες της Περιόδου Α. Στο χρόνο που έκλεισε η βάση δεδομένων όλοι οι ασθενείς που παρέμειναν στην Περίοδο Γ είχαν λάβει τουλάχιστον 21 μήνες (589 ημέρες) αγωγής. Η διάμεση διάρκεια της αγωγής με abatacept στην Περίοδο Γ ήταν 898 ημέρες (εύρος 56–1.322 ημέρες, σχεδόν 32 μήνες). Πενήντα τρία (35%) από τα άτομα είχαν λάβει τουλάχιστον 1.020 ημέρες (~ 36 μήνες) θεραπείας με abatacept στην Περίοδο Γ. Όλοι οι ασθενείς είχαν τουλάχιστον 4 μήνες προηγούμενης θεραπείας ανοιχτής φάσης με abatacept στην περίοδο Α. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ORENCIA σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην Ρευματοειδή αρθρίτιδα, ηλικίας από τη γέννηση ένως κάτω των 18 ετών (Βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση). 5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες: Μετά από πολλαπλές ενδοφλέβιες εγχύσεις (ημέρες 1, 15, 30 και στη συνέχεια κάθε 4 εβδομάδες), η φαρμακοκινητική του abatacept σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έδειξε αναλογικές με τη δόση αυξήσεις των Cmax και AUC για το δοσολογικό εύρος των 2 mg/kg έως 10 mg/kg. Στα 10 mg/kg, ο μέσος τελικός χρόνος ημίσειας ζωής ήταν 13,1 ημέρες, κυμαινόμενος από 8 έως 25 ημέρες. Ο μέσος όγκος κατανομής (Vss) ήταν 0,07 l/kg, κυμαινόμενος από 0,02 έως 0,13 l/kg. Η συστηματική κάθαρση ήταν περίπου 0,22 ml/h/kg. Οι μέσες κοίλες συγκεντρώσεις της σταθεροποιημένης κατάστασης ήταν περίπου 25 μg/ml, και οι μέσες συγκεντρώσεις 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 φαρμακοκινητικής πληθυσμού αποκάλυψε, ότι υπήρχε τάση υψηλότερης κάθαρσης του abatacept με την αύξηση του σωματικού βάρους. Η ηλικία και το φύλο (διορθωμένες για το σωματικό βάρος) δεν επηρέασαν την κάθαρση. Η μεθοτρεξάτη, τα ΜΣΑΦ, τα κορτικοστεροειδή και οι ΤΝΦ-αναστολείς δεν έδειξαν να επηρεάζουν την κάθαρση του abatacept. Δεν έχουν διεξαχθεί μελέτες για να εξεταστθούν οι επιδράσεις είτε της νεφρικής είτε της ηπατικής δυσλειτουργίας στη φαρμακοκινητική του abatacept. Παιδιατρικός πληθυσμός: Ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού των δεδομένων συγκέντρωσης ορού του abatacept από ασθενείς με ΝΙΑ ηλικίας 6 έως 17 ετών μετά από χορήγηση του abatacept 10 mg/kg, αποκάλυψε ότι η εκτιμηθείσα κάθαρση του abatacept, προσαρμοσμένη ως προς το αρχικό βάρος σώματος, 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 όγκο κατανομής και το χρόνο ημίσιης απέκκρισης 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 όγκου κατανομής σε ασθενείς με ΝΙΑ

MabThera 100 mg (10 mg/ml) πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
MabThera 500 mg (10 mg/ml) πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

Πυκνό διάλυμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Διαυγές, άχρωμο υγρό. **Ποιοτική και ποσοτική σύνθεση: MabThera 100 mg:** Κάθε διάλυμα περιέχει 10 mg/ml rituximab. Κάθε φιαλίδιο μιας χρήσης περιέχει 100 mg rituximab. **MabThera 500 mg:** Κάθε διάλυμα περιέχει 10 mg/ml rituximab. Κάθε φιαλίδιο μιας χρήσης περιέχει 500 mg rituximab. Το rituximab είναι ένα χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα μυός/ανθρώπου που παράγεται με την τεχνολογία της γενετικής μηχανικής και αντιπροσωπεύει μία γλυκοζυλιωμένη ανοσοσφαιρίνη με σταθερές περιοχές ανθρώπινης IgG1 και αλληλουχίες μεταβλητής περιοχής ελαφρών και βαρέων αλύσων μυϊκής προέλευσης. Το αντίσωμα παράγεται από εναιώρημα καλλιέργειας κυττάρων θηλαστικού (Chinese hamster ovary) και καθαρίζεται με χρωματογραφία συγγενείας και ανταλλαγής ιόντων, συμπεριλαμβανομένων διαδικασιών αδρανοποίησης και απομάκρυνσης των ειδικών ιών. ***Αντενδείξεις: Αντενδείξεις χρήσης σε μη - Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία:*** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα ή σε πρωτεΐνες μυός. Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις). Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής. ***Αντενδείξεις χρήσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα:*** Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα αυτού του προϊόντος ή σε πρωτεΐνες μυός. Ενεργές, σοβαρές λοιμώξεις (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις). Ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση ανοσοκαταστολής. Σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου IV κατά New York Heart Association), ή σοβαρή μη ελεγχόμενη καρδιακή νόσος (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις αναφορικά με άλλες καρδιαγγειακές νόσους). **Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:** ***Προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια:*** Σε όλους τους ασθενείς οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία για ρευματοειδή αρθρίτιδα με MabThera θα πρέπει να τους παρέχεται η κάρτα προειδοποίησης ασθενών με κάθε έγχυση (βλέπε στο τέλος του παραρτήματος IIIA-Επισήμανση). Η κάρτα προειδοποίησης περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες ασφάλειας για τους ασθενείς αναφορικά με τον πιθανό αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων συμπεριλαμβανομένης και της προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML). Η χορήγηση του MabThera πιθανόν να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο PML. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται σε τακτά διαστήματα για κάθε νέα ή επιδεινωμένα νευρολογικά συμπτώματα ή σημεία που μπορεί να υποδηλώνουν PML. Εάν υπάρχει υπόνοια PML, θα πρέπει να διακοπεί άμεσα η περαιτέρω χορήγηση μέχρι να αποκλεισθεί η PML. Ο γιατρός θα πρέπει να αξιολογήσει τον ασθενή ώστε να καθορίσει εάν τα συμπτώματα είναι ενδεικτικά νευρολογικής δυσλειτουργίας και εάν αυτό ισχύει, εάν αυτά είναι πιθανόν να υποδηλώνουν PML. Η συμβουλή Νευρολόγου θα πρέπει να θεωρείται ως κλινικά ενδεδειγμένη. Εάν υπάρχουν αμφιβολίες, θα πρέπει να γίνονται περαιτέρω εξετάσεις, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η μαγνητική τομογραφία κατά προτίμηση με αντίθεση, η εξέταση εγκεφαλονωτιαίου υγρού για DNA του ιού JC καθώς και διαδοχικές νευρολογικές εκτιμήσεις. Ο γιατρός θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για συμπτώματα που υποδηλώνουν PML, τα οποία ο ασθενής πιθανόν να μην παρατηρήσει (π.χ. γνωσιακά, νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα). Οι ασθενείς θα πρέπει να συμβουλεύονται να ενημερώνουν τους συντρόφους ή συγγενείς τους σχετικά με τη θεραπεία τους, αφού μπορεί να παρατηρήσουν συμπτώματα τα οποία ο ασθενής δεν γνωρίζει. Εάν ο ασθενής εμφανίσει PML, το MabThera πρέπει να διακόπτεται μόνιμα. Κατόπιν επαναφοράς του ανοσοεπιτικού συστήματος σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς με PML, έχει παρατηρηθεί σταθεροποίηση ή βελτιωμένη έκβαση. Παραμένει άγνωστο εάν η πρώιμη ανίχνευση της PML και η διακοπή της θεραπείας με το MabThera είναι πιθανό να οδηγήσει σε σταθεροποίηση ή σε βελτιωμένη έκβαση. ***μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία: Αντιδράσεις κατά την έγχυση:*** Οι ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου ή μεγάλο αριθμό (≥ 25 x 10^9/l) κυκλοφορούντων κακόηθων κυττάρων όπως οι ασθενείς με CLL, οι οποίοι μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης ιδιαίτερα σοβαρού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, πρέπει να αντιμετωπίζονται μόνο με εξαιρετικά μεγάλη προσοχή. Οι ασθενείς αυτοί, πρέπει να παρακολουθούνται πολύ στενά κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Σε αυτούς τους ασθενείς, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο εφαρμογής μειωμένου ρυθμού έγχυσης κατά την πρώτη έγχυση ή διαιρεμένη δόση σε δύο μέρες κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου και οπωσδήποτε 60 επακόλουθων κύκλων εάν ο αριθμός των λεμφοκυττάρων είναι ακόμη > 25 x 10^9/L. ***Το σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών*** χαρακτηρίζεται από σοβαρή δύσπνοια, συχνά συνοδευόμενη από βρογχόσπασμο και υποξία σε συνδυασμό με πυρετό, φρίκια, ρίγη, κνίδωση και αγγειοοίδημα. Αυτό το σύνδρομο μπορεί να σχετίζεται με μερικά χαρακτηριστικά ***του συνδρόμου όγκου*** όπως υπερουριχαιμία, υπερκαλιαιμία, υπασβεστιαιμία, υπερφωσφαταιμία, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, αυξημένη τιμή γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH), καθώς και με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο. Η οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια μπορεί να συνοδεύεται από συμβάματα, όπως διάμεση πνευμονική διήθηση ή οίδημα, εμφανή στην ακτινογραφία θώρακα. Το σύνδρομο συχνά εκδηλώνεται μέσα σε μία ή δύο ώρες από την έναρξη της πρώτης έγχυσης. Οι ασθενείς με ιστορικό πνευμονικής ανεπάρκειας ή με διήθηση του πνεύμονα από όγκο πιθανόν να αντιμετωπίζουν αυξημένο κίνδυνο ανεπαρκούς αποτελέσματος και πρέπει να αντιμετωπίζονται με αυξημένη προσοχή. Η έγχυση πρέπει να διακόπεται αμέσως σε ασθενείς που αναπτύσσουν σοβαρό σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών και πρέπει να χορηγείται επιθετική συμπτωματική θεραπεία. Επειδή η αρχική βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων μπορεί να ακολουθηθεί από επιδείνωση, οι ασθενείς αυτοί πρέπει να παρακολουθούνται στενά, μέχρι το σύνδρομο λύσεως όγκου και η πνευμονική διήθηση να έχουν αποδράμει ή αποκλεισθεί. Μετά την πλήρη ύφεση των σημείων και συμπτωμάτων, η περαιτέρω θεραπεία των ασθενών σπάνια έχει σαν αποτέλεσμα την επανεμφάνιση σοβαρού συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών. Έχουν παρατηρηθεί ανεπιθύμητες αντιδράσεις όλων των ειδών σχετιζόμενες με την έγχυση σε ποσοστό 77% των ασθενών που έλαβαν MabThera (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, με συνοδό υπόταση και βρογχόσπασμο σε ποσοστό 10 % των ασθενών) βλέπε παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες. Τα συμπτώματα αυτά είναι συνήθως αναστρέψιμα με τη διακοπή της έγχυσης MabThera και τη χορήγηση ενός αντιπυρετικού, ενός αντιισταμινικού και ενίοτε, οξυγόνου, ενδοφλέβιου φυσιολογικού ορού ή βρογχοδιασταλτικών και γλυκοκορτικοειδών, εφόσον απαιτείται. Παρακαλούμε διαβάστε ανωτέρω για το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών για σοβαρές αντιδράσεις. Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση πρωτεϊνών σε ασθενείς έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές και άλλες αντιδράσεις υπερευαισθησίας. Σε αντίθεση με το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών οι αληθείς αντιδράσεις υπερευαισθησίας εμφανίζονται χαρακτηριστικά μέσα σε λίγα λεπτά από την έναρξη της έγχυσης. Φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση των αντιδράσεων υπερευαισθησίας, όπως επινεφρίνη (αδρεναλίνη), αντιισταμινικά και γλυκοκορτικοειδή, πρέπει να είναι διαθέσιμα για άμεση χρήση σε περίπτωση εμφάνισης αλλεργικής αντίδρασης κατά τη χορήγηση του MabThera. Οι κλινικές εκδηλώσεις της αναφυλαξίας μπορεί να είναι παρόμοιες με τις κλινικές εκδηλώσεις του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών (περιγράφεται πιο πάνω). Οι αντιδράσεις που αποδίδονται σε υπερευαισθησία έχουν αναφερθεί πιγότερο συχνά σε σχέση με τις αντιδράσεις που αποδίδονται στο σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών. Επιπλέον αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε ορισμένα περιστατικά ήταν έμφραγμα του μυοκαρδίου, καλπική μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη βρογχοπνοία. Επειδή είναι δυνατόν να παρατηρηθεί υπόταση κατά τη διάρκεια της έγχυσης του MabThera, πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο αποφυγής χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων 12 ώρες πριν από την έγχυση του MabThera. ***Καρδιακές διαταραχές:*** Σε ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με MabThera έχουν παρουσιαστεί στηθάγχη ή καρδιακές αρρυθμίες, όπως κολπικός πτερυγισμός και μαρμαρυγή, καρδιακή ανεπάρκεια και/ή έμφραγμα του μυοκαρδίου. Επομένως, οι ασθενείς με ιστορικό καρδιοπάθειας και/ή καρδιοτοξική χημειοθεραπεία πρέπει να παρακολουθούνται στενά. ***Αιματολογικές τοξικότητες:*** Παρόλο που το MabThera ως μονοθεραπεία δεν είναι μυελοκατασταλτικό, πρέπει να δοθεί προσοχή όταν αντιμετωπίζεται περίπτωση αγωγής ασθενών με ουδετερόφιλα < 1,5 x 10^9/l και/ή με αριθμό αιμοπεταλίων < 75 x 10^9/l καθώς η κλινική εμπειρία σε αυτόν τον πληθυσμό είναι περιορισμένη. Το MabThera χρησιμοποιήθηκε, απουσία πρόκλησης μυελοτοξικότητας, σε 21 ασθενείς που υπεβλήθησαν σε αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, καθώς και σε άλλες ομάδες κινδύνου με ενδεχομένως περιορισμένη λειτουργία του μυελού των οστών. Θα πρέπει να διενεργούνται τακτικές γενικές αιματολογικές εξετάσεις, συμπεριλαμβανομένων του αριθμού των ουδετεροφίλων και των αιμοπεταλίων κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera. ***Λοιμώξεις:*** Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων, μπορεί να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Το MabThera δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή λοίμωξη (πχ. φυματίωση, σηψαιμία και ευκαιριακές λοιμώξεις, βλ. παρ. Αντενδείξεις). Οι γιατροί θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χρήση του MabThera σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιαζουσών ή χρόνιων λοιμώξεων ή προϋπαρχουσών καταστάσεων οι οποίες μπορεί να προδιαθέτουν περαιτέρω τους ασθενείς σε βαριά λοίμωξη (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανενεργοποίησης ηπατίτιδας Β, σε άτομα που λάμβαναν MabThera συμπεριλαμβανομένων αναφορών κεραυνοβόλου ηπατίτιδας, με αποτέλεσμα θάνατο. Η πλειονότητα αυτών των ατόμων εκτέθηκαν επίσης σε κυτταροτοξική θεραπεία. Περιορισμένες πληροφορίες από μια μελέτη ασθενών σε υποτροπή /ανθεκτικών με CLL υποδεικνύουν ότι η θεραπεία με MabThera πιθανόν να επιδεινώσει το αποτέλεσμα των κύριων λοιμώξεων από ηπατίτιδα Β. Ο έλεγχος για τον ιό της Ηπατίτιδας Β (HBV) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για τους ασθενείς υψηλού κινδύνου πριν την έναρξη της αγωγής με MabThera. Οι φορείς της ηπατίτιδας Β και οι ασθενείς με ιστορικό ηπατίτιδας Β θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για κλινικά και εργαστηριακά σημεία ενεργής λοίμωξης HBV κατά τη διάρκεια και για αρκετούς μήνες (μέχρι και επτά) κατόπιν της θεραπείας με MabThera. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) κατά τη διάρκεια χορήγησης MabThera σε NHL και CLL μετά την κυκλοφορία του προϊόντος (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Η πλειοψηφία των ασθενών έλαβαν rituximab σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή ως μέρος μιας μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια ζώντων ιών, μετά από θεραπεία με MabThera δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με NHL και CLL και ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δε συνιστάται. Οι ασθενείς που έλαβαν αγωγή με MabThera μπορούν να λάβουν εμβόλια μη ζώντων ιών. Εντούτοις, με εμβόλια μη ζώντων ιών τα ποσοστά ανταπόκρισης μπορεί να μειωθούν. Σε μια μη τυχαιοποιημένη μελέτη, οι ασθενείς σε υποτροπή με χαμηλής κακοήθειας NHL που έλαβαν μονοθεραπεία με MabThera, όταν συγκρίθηκαν με υγιείς στο σκέλος ελέγχου που δεν είχαν λάβει προηγούμενη αγωγή είχαν μικρότερο ποσοστό ανταπόκρισης σε εμβολιασμό με αναμνηστικό εμβολιασμό με αντιγόνο τετάνου (16 % έναντι 81 %), και Keyhole Limpet Haemocyanin (KLH) το νεοαντιγόνο (4 % έναντι 69 % όταν εκτιμάται για >2 φορές αύξηση του τίτλου του αντισώματος). Σε ασθενείς με CLL πιθανολογούνται παρόμοια αποτελέσματα, λαμβάνοντας υπόψη τις ομοιότητες μεταξύ των δύο νόσων, όμως κάτι τέτοιο δεν έχει διερευνηθεί σε κλινικές δοκιμές. Ο μέσος όρος προθεραπευτικών τίτλων αντισωμάτων έναντι μιας ομάδας αντιγόνων (πνευμονία από στρεπτόκοκκο, γρίπη Α, ιός παρωτίτιδας, ιός ερυθράς, ανεμοβλογιά) διατηρήθηκαν για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την αγωγή με MabThera. ***Ρευματοειδής αρθρίτιδα: Πληθυσμοί που δεν έχουν λάβει Μεθοτρεξάτη (MTX):*** Η χρήση του MabThera δεν συνιστάται σε πληθυσμούς που δεν έχουν λάβει μεθοτρεξάτη, δεδομένου ότι δεν έχει τεκμηριωθεί μια ευνοϊκή σχέση κινδύνου-οφέλους. ***Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση:*** Το MabThera συνοδεύεται από αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRR), οι οποίες μπορεί να οφείλονται στην απελευθέρωση των κυτοκινών και/ή άλλων χημικών διαμεσολαβητών. Πριν από κάθε έγχυση MabThera θα πρέπει πάντα να χορηγείται προληπτική φαρμακευτική αγωγή με ένα αναλγητικό / αντιπυρετικό φάρμακο και ένα αντιισταμινικό φάρμακο. Γλυκοκορτικοειδή πρέπει επίσης να χορηγούνται πριν από κάθε έγχυση MabThera, προκειμένου να μειωθεί η συχνότητα και η σοβαρότητα των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεις. (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Έχουν αναφερθεί σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις με μοιραία έκβαση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Οι περισσότερες σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ήταν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Τα πιο συχνά συμπτώματα ήταν αλλεργικές αντιδράσεις όπως κεφαλαλγία, κνησμός, ερεθισμός του λαιμού, έξαψη, εξάνθημα, κνίδωση, υπέρταση και πυρεξία. Σε γενικές γραμμές, το ποσοστό των ασθενών που εκδήλωσαν οποιαδήποτε αντίδραση έγχυσης ήταν υψηλότερο μετά την πρώτη έγχυση από ό,τι μετά τη δεύτερη έγχυση οποιουδήποτε κύκλου θεραπείας. Η συχνότητα των IRR μειώθηκε με τους επακόλουθους κύκλους (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Οι αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ήταν συνήθως αναστρέψιμες με τη μείωση του ρυθμού, ή διακοπή της έγχυσης του MabThera και χορήγησης ενός αντιπυρετικού, ενός αντιισταμινικού και περιστασιακά οξυγόνου, ενδοφλέβιου ορού ή βρογχοδιασταλτικών και γλυκοκορτικοειδών, εφόσον απαιτείται. Οι ασθενείς με προϋπάρχουσες καρδιακές συνθήκες και εκείνοι που εμφάνισαν προηγουμένως καρδιοπνευμονικές ανεπιθύμητες ενέργειες πρέπει να παρακολουθούνται στενά. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης και των απαιτούμενων παρεμβάσεων, πρέπει να διακοπεί προσωρινά ή μόνιμα το MabThera. Στις περισσότερες περιπτώσεις η έγχυση μπορεί να ξαναρχίσει σε κατά 50 % μειωμένο ρυθμό (π.χ. από 100 mg/ώρα σε 50 mg/ώρα) όταν τα συμπτώματα έχουν ολοκληρωτικά υποχωρήσει. Θα πρέπει να υπάρχουν διαθέσιμα φάρμακα για την αντιμετώπιση αντιδράσεων υπερευαισθησίας, όπως επινεφρίνη (αδρεναλίνη), αντιισταμινικά και γλυκοκορτικοειδή, για άμεση χρήση στην περίπτωση μιας αλλεργικής αντίδρασης κατά τη χορήγηση του MabThera. Δεν υπάρχουν δεδομένα για την ασφάλεια του MabThera σε μέτρια καρδιακή ανεπάρκεια (σταδίου III κατά NYHA) ή σοβαρή, μη ελεγχόμενη καρδιαγγειακή νόσο. Σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera, έχει παρατηρηθεί η μετατροπή προϋπαρχουσών ισχαιμικών καρδιακών καταστάσεων σε συμπτωματικές, όπως η στηθάγχη και το έμφραγμα μυοκαρδίου, καθώς επίσης και κοιλιακή μαρμαρυγή και πτερυγισμός. Έτσι, σε ασθενείς με γνωστό καρδιολογικό ιστορικό, και σε εκείνους που εμφάνισαν προηγουμένως καρδιοαναπνευστικές ανεπιθύμητες ενέργειες, ο κίνδυνος καρδιαγγειακών επιπλοκών που ενέχουν οι αντιδράσεις έγχυσης θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη πριν τη θεραπεία με MabThera και οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της χορήγησης. Καθώς μπορεί να εμφανιστεί υπόταση κατά τη διάρκεια της έγχυσης MabThera, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη η αποφυγή της χορήγησης αντιυπερτασικών φαρμάκων 12 ώρες πριν από την έγχυση MabThera. ***Λοιμώξεις:*** Σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων των θανατηφόρων, μπορούν να συμβούν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με MabThera (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Το MabThera δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με ενεργό, σοβαρή λοίμωξη (πχ. φυματίωση, σηψαιμία και ευκαιριακές λοιμώξεις, βλ. παρ. Αντενδείξεις) ή βαριά ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (πχ. όταν τα επίπεδα των CD4 ή CD8 είναι πολύ χαμηλά). Οι γιατροί θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικοί όταν εξετάζουν τη χρήση του MabThera σε ασθενείς με ιστορικό υποτροπιαζουσών ή χρόνιων λοιμώξεων ή προϋπαρχουσών καταστάσεων οι οποίες μπορεί να προδιαθέτουν περαιτέρω τους ασθενείς σε βαριά λοίμωξη π.χ. υπογαμμασφαιριναιμία (βλ. παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες). Συνιστάται να καθορίζονται τα επίπεδα της ανοσοσφαιρίνης πριν την έναρξη της θεραπείας με MabThera. Ασθενείς οι οποίοι αναφέρουν σημεία και συμπτώματα λοίμωξης μετά τη θεραπεία με MabThera θα πρέπει να αξιολογούνται εγκαίρως και να λαμβάνουν την κατάλληλη αγωγή. Πριν δοθεί ένας επακόλουθος κύκλος θεραπείας με MabThera, οι ασθενείς θα πρέπει να επαναξιολογούνται για κάθε πιθανό κίνδυνο λοιμώξεων. Έχουν αναφερθεί πολύ σπάνιες περιπτώσεις θανατηφόρας προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) κατόπιν χρήσης του MabThera για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας και αυτοάνοσων νόσων, συμπεριλαμβανομένου του Συστηματικού Ερυθηματώδη Λύκου (ΣΕΛ) και της Αγγειίτιδας. Σε ασθενείς με μη - Hodgkin λέμφωμα οι οποίοι λαμβάνουν rituximab σε συνδυασμό με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, έχουν αναφερθεί περιστατικά επανενεργοποίησης θανατηφόρας ηπατίτιδας Β (βλ. μη Hodgkin λέμφωμα). Η επανενεργοποίηση της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β έχει επίσης αναφερθεί πολύ σπάνια σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λάμβαναν θεραπεία με MabThera. ***Ανοσοποίηση:*** Οι γιατροί θα πρέπει να επανεξετάζουν την κατάσταση εμβολιασμού του ασθενούς και να ακολουθούν τις ισχύουσες κατευθυντήριες οδηγίες ανοσοποίησης πριν τη θεραπεία με MabThera. Ο εμβολιασμός θα πρέπει να έχει ολοκληρωθεί τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την πρώτη χορήγηση του MabThera. Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια ζώντων ιών κατόπιν θεραπείας με MabThera δεν έχει μελετηθεί. Επομένως, ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων ιών δε συνιστάται κατά τη διάρκεια θεραπείας με το MabThera ή όταν υπάρχει εξάλειψη των περιφερικών Β κυττάρων. Οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με MabThera μπορούν να λάβουν εμβολιασμούς μη ζώντων μικροοργανισμών. Εντούτοις, τα ποσοστά ανταπόκρισης εμβολίων μη ζώντων μικροοργανισμών μπορεί να μειωθούν. Σε μια τυχαιοποιημένη μελέτη, οι ασθενείς με ΡΑ που έλαβαν θεραπεία με MabThera και μεθοτρεξάτη είχαν συγκρίσιμα ποσοστά ανταπόκρισης της αναμνηστικής δόσης με το αντιγόνο (εμβόλιο) του τετάνου (39 % έναντι 42 %), μειωμένα ποσοστά ανταπόκρισης σε εμβόλιο πολυσακχαρίτη πνευμονιόκοκκου (43 % έναντι 82 % σε τουλάχιστον 2 ορότυπους πνευμονιόκοκκου), και νεοαντιγόνου KLH (47 % έναντι 93 %), όταν χορηγήθηκαν 6 μήνες μετά το τελευταίο κύκλο. Συνιστάται να μην ξεκινούν μόνο μεθοτρεξάτη. Εφόσον οι εμβολιασμοί μη ζώντων μικροοργανισμών απαιτούνται κατά τη διάρκεια θεραπείας με το MabThera, θα πρέπει να ολοκληρωθούν τουλάχιστον 4 εβδομάδες πριν την έναρξη του επόμενου κύκλου θεραπείας με MabThera. Από τη συνολική εμπειρία με επαναλαμβανόμενη αγωγή MabThera περισσότερου του ενός έτους, τα ποσοστά ασθενών με θετικούς τίτλους αντισωμάτων έναντι του στρεπτόκοκκου της πνευμονίας, των ιών της γρίπης, παρωτίτιδας, ερυθράς, ανεμοβλογιάς και της τοξίνης του τετάνου ήταν γενικώς παρόμοια με τα ποσοστά κατά την έναρξη. ***Συνυπάρχουσα / επακόλουθη χρήση άλλων τροποποιητικών της νόσου αντιρρευματικών φαρμάκων (DMARDs):*** Η ταυτόχρονη χρήση του MabThera με αντιρρευματικές θεραπείες, διαρροητικές από αυτές που καθορίζονται από την ένδειξη και τη δοσολογία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας δεν συνίσταται. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από κλινικές δοκιμές ώστε να εκτιμηθεί πλήρως η ασφάλεια της επακόλουθης χρήσης άλλων DMARDs (συμπεριλαμβανομένων των αναστολέων TNF και άλλων βιολογικών) μετά τη θεραπεία με MabThera. Τα διαθέσιμα δεδομένα υποδεικνύουν ότι το ποσοστό των κλινικά σχετιζόμενων λοιμώξεων παραμένει αμετάβλητο όταν τέτοιου είδους θεραπείες χορηγούνται σε ασθενείς που έχουν λάβει προηγουμένως αγωγή με MabThera. Εντούτοις οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία λοίμωξης εάν βιολογικοί παράγοντες και/ή DMARDs χρησιμοποιούνται μετά τη θεραπεία με MabThera. ***Κακοήθεια:*** Τα ανοσορρυθμιστικά φάρμακα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο κακοήθειας. Με βάση την περιορισμένη εμπειρία με το MabThera σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (βλ.παρ. Ανεπιθύμητες ενέργειες) τα παρόντα δεδομένα δεν φαίνεται να υποδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο κακοήθειας. Εντούτοις, ένας πιθανός κίνδυνος για την ανάπτυξη συμπαγών όγκων δεν μπορεί να αποκλεισθεί αυτή τη στιγμή. **Ανεπιθύμητες ενέργειες:** ***Εμπειρία από μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία :*** Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του MabThera σε μη-Hodgkin λέμφωμα και χρόνια λεμφοκυτταρική λευχαιμία βασίζεται σε δεδομένα ασθενών από κλινικές μελέτες και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. Αυτοί οι ασθενείς έλαβαν αγωγή είτε με μονοθεραπεία MabThera (ως αγωγή εφόδου ή θεραπεία συντήρησης κατόπιν αγωγής εφόδου) είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία. Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις που παρατηρήθηκαν συχνότερα (ADRs) σε ασθενείς που ελάμβαναν MabThera ήταν αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση που εκδηλώθηκαν στην πλειονότητα των ασθενών κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης. Η επίπτωση των συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την έγχυση μειώνεται σημαντικά με τις επακόλουθες εγχύσεις και είναι μικρότερη του 1 % κατόπιν οκτώ δόσεων MabThera. Περιστατικά λοιμώξεων (κυρίως βακτηριακά και ιογενή) εκδηλώθηκαν σε περίπου 30-55 % των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών σε ασθενείς με NHL και σε 30-50 % των ασθενών κατά τη διάρκεια κλινικής μελέτης σε ασθενείς με CLL. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν ή παρατηρήθηκαν συχνότερα ήταν: · Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου απελευθέρωσης κυτταροκινών, συνδρόμου λύσεως του όγκου), βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις · Λοιμώξεις, βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις · Καρδιαγγειακά συμβάματα, βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις. Άλλες σοβαρές ADRs που αναφέρθηκαν συμπεριλαμβάνουν επανενεργοποίηση ηπατίτιδας Β και PML (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις). Οι συχνότητες των (ADRs) που αναφέρθηκαν είτε με μονοθεραπεία MabThera είτε σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία συνοψίζονται στους παρακάτω πίνακες. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές (>1/10), συχνές (>1/100 έως <1/10) και όχι συχνές (>1/1000 έως <1/100) και σπάνιες (≥1/10.000 έως < 1/1000). Οι ADRs που προσδιορίστηκαν μόνο κατά τη διάρκεια εμπειρίας μετά την κυκλοφορία και για εκείνες που η συχνότητα δεν μπόρεσε να προσδιοριστεί, παρατίθενται στην κατηγορία «άγνωστες».

Πίνακας 1 Ανεπιθύμητες αντιδράσεις που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά τη διάρκεια της κυκλοφορίας σε ασθενείς με νόσο NHL και CLL που έλαβαν αγωγή με MabThera με μονοθεραπεία/συντήρηση ή σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία

Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Άγνωστες
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	βακτηριακές λοιμώξεις, ιογενείς λοιμώξεις, *βρογχίτιδα	σηψαιμία, *πνευμονία, *εμπύρετη λοίμωξη, * έρπης ζωστήρα, *λοίμωξη ανωνευστικού συστήματος, μυκητιάσεις, λοιμώξεις άγνωστης αιτιολογίας, * οξεία βρογχίτιδα, *παραρρινοκολπίτιδα, ηπατίτιδα Β[1]		σοβαρή ιογενής λοίμωξη[2]
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	ουδετεροπενία, λευκοπενία, * εμπύρετη ουδετεροπενία, *θρομβοπενία	αναιμία, *πανκυτταροπενία, *κοκκιοκυτταροπενία	διαταραχές πηκτικότητας, απλαστική αναιμία, αιμολυτική αναιμία, λεμφαδενοπάθεια	απώτερη ουδετεροπενία[3], παροδική αύξηση των επιπέδων IgM του ορού[3]
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση, αγγειοοίδημα	υπερευαισθησία		σύνδρομο λύσεως του όγκου[4], σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών[4], ορονοσία, αναφυλαξία, οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία σχετιζόμενη με την έγχυση[4]
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		υπεργλυκαιμία, μείωση σωματικού βάρους, περιφερικό οίδημα, οίδημα προσώπου, αυξημένη LDH, υπασβεστιαιμία		
Ψυχιατρικές διαταραχές			κατάθλιψη, νευρικότητα	

Οργανικό Σύστημα	Πολύ συχνές	Συχνές	Όχι συχνές	Άγνωστες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		Παραισθησία, υπαισθησία, διέγερση, αϋπνία, αγγειοδιαστολή, ζάλη, άγχος	Δυσγευσία	κρανιακή νευροπάθεια, περιφερική νευροπάθεια, παράλυση προσωπικού νεύρου[5], απώλεια άλλων αισθήσεων[5]
Οφθαλμικές Διαταραχές		διαταραχή δακρύρροιας, επιπεφυκίτιδα		σοβαρή απώλεια όρασης[5]
Διαταραχές του ώτων και του λαβυρίνθου		εμβοές, ωταλγία		απώλεια ακοής[5]
Καρδιακές διαταραχές		*έμφραγμα μυοκαρδίου[4και6], αρρυθμία, *κοιλιακή μαρμαρυγή, ταχυκαρδία, *καρδιακή διαταραχή	*ανεπάρκεια αριστεράς κοιλίας, *υπερκοιλιακή ταχυκαρδία, *κοιλιακή ταχυκαρδία, *στηθάγχη, * ισχαιμία μυοκαρδίου, βραδυκαρδία,	καρδιακή ανεπάρκεια[4και6], σοβαρά καρδιακά συμβάματα[4 και 6]
Αγγειακές διαταραχές		υπέρταση, ορθοστατική υπόταση, υπόταση		αγγειίτιδα (κατά κύριο λόγο δερματική) λευκοκυτταροκλαστική αγγειίτιδα
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου		Βρογχόσπασμος[4], αναπνευστική νόσος, θωρακικό άλγος , δύσπνοια, αυξημένος βήχας, ρινίτιδα	άσθμα, αποφρακτική βρογχιολίτιδα, διαταραχή πνεύμονα, υποξία	αναπνευστική ανεπάρκεια[4], πνευμονικές διηθήσεις, διάμεση πνευμονοπάθεια[7]
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	ναυτία	έμετος , διάρροια, κοιλιακό άλγος, δυσφαγία, στοματίτιδα, δυσκοιλιότητα, δυσπεψία, ανορεξία, ερεθισμός του λαιμού	διόγκωση κοιλίας	διάτρηση του γαστρεντερικού σωλήνα[7]
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	κνησμός, εξάνθημα, *αλωπεκία	κνίδωση, εφίδρωση, νυκτερινές εφιδρώσεις, *διαταραχή δέρματος		σοβαρές πομφολυγώδεις δερματικές αντιδράσεις, τοξική επιδερμική νεκρόλυση[7]
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		υπερτονία, μυαλγία, αρθραλγία, οσφυαλγία, αυχεναλγία, άλγος		
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών				νεφρική ανεπάρκεια[4]
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	πυρετός , κρυάδες, εξασθένιση, κεφαλαλγία	πόνος από όγκο, εξάψεις, αίσθημα κακουχίας, σύνδρομο ψύχους, *κόπωση, *φρίκια, *πολυοργανική ανεπάρκεια[4]	πόνος στο σημείο έγχυσης	
Παρακλινικές εξετάσεις	μειωμένα επίπεδα IgG			

Για κάθε όρο, η συχνότητα βασίστηκε σε αντιδράσεις όλων των βαθμών (από ήπιες σε σοβαρές), εκτός των όρων που είναι σημειωμένοι με «+» όπου η συχνότητα βασίστηκε μόνο σε σοβαρές αντιδράσεις (≥ Βαθμού 3 Κοινών Κριτηρίων Τοξικότητας του National Cancer Institute). Αναφέρεται μόνο η υψηλότερη συχνότητα που παρατηρήθηκε στις μελέτες. [1] συμπεριλαμβάνει επανεργονοίηση και πρωτογενείς λοιμώξεις. Η συχνότητα βασίζεται σε σχήμα R-FC σε ασθενείς σε υποτροπή/ανθεκτικούς σε CLL. [2] βλέπε επίσης παράγραφο λοίμωξη παρακάτω. [3] βλέπε επίσης παράγραφο αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις παρακάτω. [4] βλέπε επίσης παράγραφο αντιδράσεων σχετιζόμενων με έγχυση. Σπάνια αναφέρθηκαν περιστατικά με μοιραία κατάληξη. [5] σημεία και συμπτώματα κρανιακής νευροπάθειας. Εκδηλώθηκαν σε διάφορες στιγμές σε διάστημα αρκετών μηνών μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας με MabThera. [6] παρατηρήθηκε κυρίως σε ασθενείς με προηγούμενη καρδιακή πάθηση και/ή καρδιοτοξική χημειοθεραπεία και συσχετίστηκαν κυρίως με αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση. [7] συμπεριλαμβάνει περιστατικά με μοιραία κατάληξη

Οι παρακάτω όροι έχουν αναφερθεί ως ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά τη διάρκεια κλινικών μελετών, εντούτοις, αναφέρθηκαν σε παρόμοια ή μικρότερη επίπτωση στα σκέλη με MabThera συγκριτικά με τα σκέλη ελέγχου: αιματοτοξικότητα, ουδετεροπενική λοίμωξη, ουροποιητική λοίμωξη, διαταραχή αισθητικότητας, πυρεξία. ***Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση:*** Σημεία και συμπτώματα που υποδηλώνουν αντίδραση σχετιζόμενη με έγχυση αναφέρθηκαν σε περισσότερους από 50 % των ασθενών σε κλινικές μελέτες και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια της πρώτης έγχυσης, συνήθως εντός μίας έως δύο ωρών. Αυτά τα συμπτώματα περιλαμβάνουν κυρίως πυρετό, φρίκια και ρίγη. Άλλα συμπτώματα συμπεριλάμβαναν έξαψη, αγγειοοίδημα, βρογχόσπασμο, έμετο, ναυτία, κνίδωση/εξάνθημα, κόπωση, κεφαλαλγία, ερεθισμό του λαιμού, ρινίτιδα, κνησμό, άλγος, ταχυκαρδία, υπέρταση, υπόταση, δύσπνοια, δυσπεψία, εξασθένιση και χαρακτηριστικά συνδρόμου λύσεως του όγκου. Σοβαρές αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (όπως βρογχόσπασμος, υπόταση) εκδηλώθηκαν σε μέχρι 12 % των περιστατικών. Αναφέρθηκαν επιπλέον αντιδράσεις σε ορισμένες περιπτώσεις οι οποίες ήταν έμφραγμα μυοκαρδίου, κοιλιακή μαρμαρυγή, πνευμονικό οίδημα και οξεία αναστρέψιμη θρομβοπενία. Σε μικρότερες ή άγνωστες συχνότητες, οι ασθενείς εμφάνισαν επιδείνωση προϋπαρχουσών καρδιακών παθήσεων όπως στηθάγχη ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια ή σοβαρά καρδιακά συμβάματα (καρδιακή ανεπάρκεια, έμφραγμα μυοκαρδίου, κοιλιακή μαρμαρυγή), πνευμονικό οίδημα, πολυοργανική ανεπάρκεια, σύνδρομο λύσεως του όγκου, σύνδρομο απελευθέρωσης κυτοκινών, νεφρική ανεπάρκεια και αναπνευστική ανεπάρκεια. Η επίπτωση των συμπτωμάτων σχετιζόμενων με την έγχυση μειώθηκε σημαντικά σε επακόλουθες εγχύσεις και είναι < 1 % των ασθενών έως τον όγδοο κύκλο της θεραπείας με MabThera. ***Λοιμώξεις:*** Το MabThera προκαλεί μείωση των Β κυττάρων στο 70 % έως 80 % των ασθενών, συσχετίστηκε όμως με ελάττωση των ανοσοσφαιρινών ορού μόνο σε μειοψηφία των ασθενών. Υψηλότερη επίπτωση αναφέρθηκε για τοπικές λοιμώξεις Candida και Έρπητα Ζωστήρα σε τυχαιοποιημένες μελέτες που περιείχαν σκέλος MabThera. Αναφέρθηκαν σοβαρές λοιμώξεις σε περίπου 4 % των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με MabThera. Συνολικά παρατηρήθηκαν υψηλότερες συχνότητες λοιμώξεων, συμπεριλαμβανομένων των λοιμώξεων βαθμού 3 ή 4 κατά τη διάρκεια θεραπείας συντήρησης έως 2 έτη όταν συγκρίθηκε με παρατήρηση. Δεν αναφέρθηκε αθροιστική τοξικότητα αναφορικά με λοιμώξεις σε περίοδο θεραπείας 2 ετών. Επιπλέον, στην αγωγή με MabThera αναφέρθηκαν άλλες σοβαρές ιογενείς λοιμώξεις νέες, επιδεινωμένες, ή επανενεργοποιημένες, ορισμένες από τις οποίες ήταν θανατηφόρες. Η πλειοψηφία των ασθενών έλαβε MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία ή ως μέρος μεταμόσχευσης αρχεγόνων αιμοποιητικών κυττάρων. Παραδείγματα αυτών των σοβαρών ιογενών λοιμώξεων είναι οι λοιμώξεις που προκαλούνται από ιούς έρπητα (κυτταρομεγαλοϊό, ιό έρπητα ζωστήρα και ιό απλού έρπητα), ιό JC (προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML)) και ιό ηπατίτιδας C. Περιστατικά θανατηφόρας PML μετά την εξέλιξη της νόσου και την επαναληπτική θεραπεία έχουν αναφερθεί σε κλινικές μελέτες. Περιστατικά επανενεργοποίησης ηπατίτιδας Β, έχουν αναφερθεί η πλειοψηφία των οποίων ήταν σε άτομα που έλάμβαναν MabThera σε συνδυασμό με κυτταροτοξική θεραπεία. Σε ασθενείς σε υποτροπή/ανθεκτικούς σε CLL, η επίπτωση της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β βαθμού 3/4 (επανενεργοποίηση και πρωτογενής λοίμωξη) ήταν 2% σε R-FC έναντι 0% σε FC. Η εξέλιξη του σαρκώματος Kaposi παρατηρήθηκε σε ασθενείς που εκτέθηκαν στο rituximab με προϋπάρχον σάρκωμα Kaposi. Αυτά τα περιστατικά εκδηλώθηκαν σε μη εγκεκριμένες ενδείξεις και οι πλειοψηφία των ασθενών ήταν θετικοί σε HIV. ***Αιματολογικές ανεπιθύμητες αντιδράσεις:*** Αιματολογικές διαταραχές εκδηλώθηκαν σε κλινικές μελέτες με μονοθεραπεία 4 εβδομάδων MabThera σε μειοψηφία των ασθενών και ήταν συνήθως ήπιες και αναστρέψιμες. Σοβαρή (3ου και 4ου βαθμού) ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 4,2 % των ασθενών, αναιμία αναφέρθηκε στο 1,1 % των ασθενών και θρομβοπενία αναφέρθηκε στο 1,7 % των ασθενών. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης με MabThera έως 2 έτη, αναφέρθηκαν λευκοπενία (5 % έναντι 2 %, βαθμού 3/4) και ουδετεροπενία (10 % έναντι 4 %, βαθμού 3/4) σε υψηλότερη επίπτωση συγκριτικά με την παρατήρηση. Η επίπτωση της θρομβοπενίας ήταν μικρή (<1 , βαθμού 3/4 %) και δεν ήταν διαφορετική μεταξύ των θεραπευτικών σκελών. Σε μελέτες με MabThera σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, αναφέρθηκαν συνήθως βαθμού 3/4 λευκοπενία (R-CHOP 88 % έναντι CHOP 79 %, R-FC 23 % έναντι FC 12 %), ουδετεροπενία (R-CVP 24 % έναντι CVP 14 %, R-CHOP 97 % έναντι CHOP 88 %, R-FC 30 % έναντι FC 19 % σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με CLL) παννυκτιαροπενία (R-FC 3 % έναντι FC 1 % σε μη προθεραπευμένους ασθενείς με CLL) με υψηλές συχνότητες συγκριτικά με χημειοθεραπεία μόνο. Εντούτοις, η υψηλότερη επίπτωση ουδετεροπενίας σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MabThera και χημειοθεραπεία δε συσχετίστηκε με υψηλότερη επίπτωση λοιμώξεων και παρασιτώσεων συγκριτικά με ασθενείς που έλαβαν χημειοθεραπεία μόνο και η ουδετεροπενία δεν επιμηκύνθηκε στην ομάδα του MabThera μαζί με χημειοθεραπεία. Δεν αναφέρθηκαν διαφορές στην επίπτωση της αναιμίας. Αναφέρθηκαν μερικές περιπτώσεις απώτερης ουδετεροπενίας οι οποίες εκδηλώθηκαν σε περισσότερο από τέσσερις εβδομάδες μετά την τελευταία έγχυση MabThera. Στη μελέτη πρώτης γραμμής για CLL, οι ασθενείς σταδίου Binet C εμφάνισαν περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες στο σκέλος R-FC συγκριτικά με το σκέλος FC (R-FC 83 % έναντι FC 71 %). Στη μελέτη της CLL ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικών, αναφέρθηκε θρομβοπενία βαθμού 3 /4 στο 11 % των ασθενών στην ομάδα R-FC συγκριτικά με το 9 % των ασθενών στην ομάδα FC. Σε μελέτες του MabThera σε ασθενείς με μακροσφαιριναιμία του Waldenstrom, παρατηρήθηκαν παροδικές αυξήσεις στα επίπεδα ορού IgM μετά την έναρξη της θεραπείας, τα οποία μπορεί να συσχετίζονται με υπεργολοιότητα και σχετικά συμπτώματα. Η παροδική αύξηση IgM συνήθως επέστρεφε τουλάχιστον σε επίπεδο έναρξης εντός 4 μηνών. ***Καρδιαγγειακές αντιδράσεις:*** Καρδιαγγειακές αντιδράσεις κατά τη διάρκεια των κλινικών μελετών με μονοθεραπεία MabThera αναφέρθηκαν σε ποσοστό 18,8 % των ασθενών με τα συχνότερα αναφερθέντα συμβάματα που ήταν υπόταση και υπέρταση. Αναφέρθηκαν περιστατικά αρρυθμίας 3ου ή 4ου βαθμού (συμπεριλαμβανομένης κοιλιακής και υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας) και στηθάγχης κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας συντήρησης, η επίπτωση βαθμού 3 έως 4 καρδιακών διαταραχών ήταν συγκρίσιμη μεταξύ των ασθενών που έλαβαν αγωγή με MabThera και της παρατήρησης. Καρδιακά συμβάματα αναφέρθηκαν ως σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια σε < 1 % των ασθενών σε παρατήρηση και στο 3 % των ασθενών σε MabThera συμπεριλαμβανομένων των κολπική μαρμαρυγή, έμφραγμα μυοκαρδίου, ανεπάρκεια της αριστερής κοιλίας, ισχαιμία μυοκαρδίου. Στις μελέτες όπου αξιολογήθηκε ο συνδυασμός του MabThera με χημειοθεραπεία, η συχνότητα εμφάνισης καρδιακών αρρυθμιών 3ου και 4ου βαθμού, κατά κύριο λόγο υπερκοιλιακών αρρυθμιών όπως ταχυκαρδία και κολπικός πτερυγισμός/μαρμαρυγή, ήταν υψηλότερη στην ομάδα R-CHOP (14 ασθενείς, 6,9 %) συγκριτικά με την ομάδα CHOP (3 ασθενείς, 1,5 %). Όλες αυτές οι αρρυθμίες παρατηρήθηκαν είτε στα πλαίσια μίας έγχυσης MabThera ή συνδέονταν με προδιαθεσικούς παράγοντες όπως πυρετό, λοίμωξη, οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή προϋπάρχουσα αναπνευστική και καρδιαγγειακή νόσο. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά, μεταξύ των ομάδων R-CHOP και CHOP, στη συχνότητα εμφάνισης άλλων καρδιακών συμβαμάτων, 3ου και 4ου βαθμού, συμπεριλαμβανομένης της καρδιακής ανεπάρκειας, της μυοκαρδιακής νόσου και των εκδηλώσεων στεφανιαίας νόσου. Στη CLL, η συνολική επίπτωση των καρδιακών διαταραχών βαθμού 3 ή 4 ήταν χαμηλή τόσο στη μελέτη πρώτης γραμμής (4 % R-FC, 3 % FC) όσο και στη μελέτη ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικών (4 % R-FC, 4 % FC). ***Αναπνευστικό σύστημα:*** Έχουν αναφερθεί περιστατικά διάμεσης πνευμονοπάθειας, ορισμένα με αποτέλεσμα θάνατο. ***Νευρολογικά συμβάματα:*** Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, τέσσερις ασθενείς (2 %) στην ομάδα R-CHOP, παρουσιάζοντες στο σύνολό τους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου, εμφάνισαν βρομβοεμβολικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου θεραπείας. Δεν παρατηρήθηκε διαφορά στη συχνότητα εμφάνισης άλλων θρομβοεμβολικών συμβαμάτων μεταξύ των ομάδων θεραπείας. Αντίθετα, τρεις ασθενείς (1,5 %) εμφάνισαν αγγειακά εγκεφαλικά συμβάματα στην ομάδα CHOP, τα οποία συνέβησαν όλα κατά την περίοδο παρακολούθησης. Στη CLL, η συνολική επίπτωση διαταραχών του νευρικού συστήματος βαθμού 3 ή 4 ήταν χαμηλή τόσο στη μελέτη πρώτης γραμμής (4 % R-FC, 4 % FC) όσο και στη μελέτη ασθενών σε υποτροπή/ανθεκτικών (3 % R-FC, 3 % FC). Έχουν αναφερθεί περιστατικά συνδρόμου πρόσθιας αναστρέψιμης οπίσθιας εγκεφαλοπάθειας (PRES)/ συνδρόμου πρόσθιας αναστρέψιμης οπίσθιας λευκοεγκεφαλοπάθειας (RPLS). Τα σημεία και συμπτώματα συμπεριλάμβαναν οπτική διαταραχή, κεφαλαλγία, σπασμούς και αλλαγή της νοητικής κατάστασης, με ή χωρίς σχετιζόμενη υπέρταση. Η διάγνωση των PRES/RPLS απαιτεί επιβεβαίωση με την απεικόνιση του εγκεφάλου. Τα περιστατικά που αναφέρθηκαν είχαν αναγνωρισμένους παράγοντες κινδύνου για τα PRES/RPLS, συμπεριλαμβανομένων: της υποκείμενης νόσου του ασθενούς, της υπέρτασης, της ανοσοκαταστατικής θεραπείας και/ή της χημειοθεραπείας. ***Γαστρεντερικές διαταραχές:*** Γαστρεντερική διάτρηση που σε ορισμένες περιπτώσεις οδήγησε σε θάνατο έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς που ελάμβαναν MabThera για τη θεραπεία του λεμφώματος μη-Hodgkin. Στη πλειονότητα αυτών των περιπτώσεων, το MabThera χορηγήθηκε με χημειοθεραπεία. ***Επίπεδα IgG:*** Στην κλινική μελέτη που αξιολογήθηκε η θεραπεία συντήρησης με MabThera σε ανθεκτικό/ υποτροπή οζώδες λέμφωμα, τα διάμεσα επίπεδα IgG βρίσκονταν κάτω του κατώτερου ορίου του φυσιολογικού (LLN) (< 7 g/L) μετά τη θεραπεία εφόδου σε αμφότερες τις ομάδες, παρατήρησης και MabThera. Ακολούθως, το διάμεσο επίπεδο IgG αυξήθηκε πάνω από το LLN στην ομάδα παρατήρησης, παρέμεινε όμως σταθερό στην ομάδα του MabThera. Η αναλογία των ασθενών με επίπεδα IgG κάτω του LLN ήταν περίπου 60 % στην ομάδα του MabThera καθόλο το διάστημα θεραπείας των 2 ετών, ενώ μειώθηκε στην ομάδα παρατήρησης (36 % μετά από 2 έτη). ***Υποπληθυσμοί ασθενών -μονοθεραπεία με MabThera:*** Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥65 ετών): Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων αντιδράσεων όλων των βαθμών και των ανεπιθύμητων αντιδράσεων 3ου/4ου βαθμού ήταν παρόμοιες σε ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με νεώτερους ασθενείς(<65 ετών). **Ογκώδης νόσος:** Υπήρξε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων αντιδράσεων βαθμών 3/4 στους ασθενείς με ογκώδη νόσο συγκριτικά με τους ασθενείς χωρίς ογκώδη νόσο (25,6 % έναντι 15,4 %). Η επίπτωση των ανεπιθύμητων αντιδράσεων οποιουδήποτε βαθμού ήταν παρόμοια στις δύο αυτές ομάδες. **Επαναληπτική χορήγηση:** Κατά την επαναληπτική χορήγηση με περαιτέρω κύκλους MabThera, το ποσοστό ασθενών για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις ήταν παρόμοιο με το ποσοστό ασθενών για τους οποίους αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά την αρχική τους έκθεση (οποιουδήποτε βαθμού και βαθμών 3/4 ανεπιθύμητες αντιδράσεις). ***Υποπληθυσμοί ασθενών -θεραπεία συνδυασμού με MabThera: Ηλικιωμένοι ασθενείς (≥65 ετών):*** Η συχνότητα εμφάνισης ανεπιθύμητων συμβάντων βαθμού 3/ 4 του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος ήταν υψηλότερη σε ηλικιωμένους ασθενείς συγκριτικά με νεώτερους ασθενείς (<65 ετών), μη προθεραπευμένων ή σε υποτροπή /ανθεκτικών με CLL. ***Εμπειρία στη ρευματοειδή αρθρίτιδα:*** Το συνολικό προφίλ ασφάλειας του MabThera στη ρευματοειδή αρθρίτιδα βασίζεται σε δεδομένα ασθενών από κλινικές δοκιμές και από την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του. Το προφίλ ασφάλειας του MabThera σε ασθενείς με σοβαρή ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) συνοψίζεται στις παρακάτω παραγράφους. Στις κλινικές δοκιμές περισσότεροι από3100 ασθενείς έλαβαν τουλάχιστον έναν κύκλο αγωγής και παρακολουθήθηκαν για περιόδους που κυμάνθηκαν από 6 μήνες μέχρι και για περισσότερο από 5 χρόνια. Περίπου 2400 ασθενείς έλαβαν δύο ή περισσότερους κύκλους θεραπείας με περισσότερους από 1000 να έχουν λάβει πάνω από 5 κύκλους. Οι πληροφορίες ασφάλειας που συλλέχθηκαν κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του, αντικατοπτρίζουν το προφίλ των αναμενόμενων ανεπιθύμητων αντιδράσεων μέσα από τις κλινικές δοκιμές του MabThera (βλ. |Ειδικές προφυλάξεις). Ασθενείς έλαβαν 2x1000 mg MabThera σε μεσοδιάστημα δύο εβδομάδων, σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη (10-25 mg/εβδομάδα). Οι εγχύσεις του MabThera χορηγήθηκαν μετά την ενδοφλέβια έγχυση 100 mg μεθυλπρεδνιζολόνης, ενώ οι ασθενείς επίσης έλαβαν από στόματος αγωγή πρεδνιζολόνης για 15 ημέρες. Τα συμβάματα παρατίθενται παρακάτω. Οι συχνότητες ορίζονται ως πολύ συχνές (≥1/10), συχνές (≥1/100 έως <1/10), μη συχνές (>1/1.000 έως ≤1/100), και πολύ σπάνιες (≤1/10.000). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας εμφάνισης, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας. Οι πλέον συχνές ανεπιθύμητες αντιδράσεις που συσχετίστηκαν με τη λήψη MabThera ήταν αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση. Η συνολική επίπτωση των IRRs σε κλινικές δοκιμές ήταν 23 % με την πρώτη έγχυση και μειώθηκε με τις επακόλουθες εγχύσεις. Οι σοβαρές IRRs ήταν μη συχνές (0,5 %) και παρατηρήθηκαν κυρίως κατά τη διάρκεια του πρώτου κύκλου. Εκτός από τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν στις κλινικές δοκιμές του rituximab στην ΡΑ, έχουν αναφερθεί προϊούσα πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις) και αντιδράσεις τύπου ορονοσίας κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. ***Σύνοψη ανεπιθύμητων αντιδράσεων που αναφέρθηκαν σε κλινικές δοκιμές ή κατά την εμπειρία μετά την κυκλοφορία του που εμφανίστηκαν σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν MabThera:*** **Λοιμώξεις και παρασιτώσεις: Πολύ Συχνές:** λοίμωξη ανώτερου αναπνευστικού σωλήνα, ουροποίμωξη. **Συχνές:** Βρογχίτιδα, κολπίτιδα, γαστρεντερίτιδα, τριχοφυτία των ποδιών. **Πολύ σπάνιες:** PML, επανενεργονοίηση ηπατίτιδας Β. **Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος: Πολύ σπάνιες:** Αντίδραση ομοιάζουσα με ορονοσία. **Διαταραχές του Ανοσοποιητικού Συστήματος: / Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης: Πολύ Συχνές:** * Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (υπέρταση, ναυτία, εξάνθημα, πυρεξία, κνησμός, κνίδωση, ερεθισμός του λαιμού, έξαψη, υπόταση, ρινίτιδα, ρίγη, ταχυκαρδία, κόπωση, πόνος στοματοφάρυγγα, περιφερικό οίδημα, ερύθημα). **Μη Συχνές:*** Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση (γενικευμένο οίδημα, βρογχόσπασμος, συριγμός, οίδημα του λάρυγγα, αγγειονευρωτικό οίδημα, γενικευμένος κνησμός, αναφυλαξία, αναφυλακτοειδής αντίδραση). **Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης: Συχνές:** Υπεργλυκαιμία. **Διαταραχές του νευρικού συστήματος: Πολύ Συχνές:** Κεφαλαλγία. **Συχνές:** παραισθησία, ημικρανία, ζάλη, ισχιαλγία. **Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού: Συχνές:** αλωπεκία. **Ψυχιατρικές Διαταραχές: Συχνές:** κατάθλιψη, άγχος. **Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος: Συχνές:** Δυσπεψία, διάρροια, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, εξέλκωση του στόματος, άλγος άνω κοιλίας. **Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος: Συχνές:** αρθραλγία / μυοσκελετικός άλγος, οστεοαρθρίτιδα, θυλακίτιδα. * Αντιδράσεις που εκδηλώθηκαν μέσα σε 24 ώρες από την έγχυση. Βλέπε επίσης αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση παρακάτω.Οι αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση πιθανόν να εκδηλώνονται ως αποτέλεσμα υπερευαισθησίας και/ή του μηχανισμού δράσης. ***Πολλαπλοί κύκλοι αγωγής:*** Οι πολλαπλοί κύκλοι θεραπείας σχετίζονται με μία παρόμοια εικόνα ανεπιθύμητων αντιδράσεων που παρατηρήθηκε μετά την πρώτη έκθεση. Το ποσοστό του συνόλου των ADRs μετά την πρώτη έκθεση στο MabThera ήταν υψηλότερο κατά τους πρώτους 6 μήνες και μειώθηκε στη συνέχεια. Αυτό αποδόθηκε κυρίως στις αντιδράσεις έγχυσης (πιο συχνές στον πρώτο κύκλο θεραπείας), επιδείνωση της ΡΑ και λοιμώξεις, οι οποίες ήταν πιο συχνές κατά τους πρώτους 6 μήνες της θεραπείας. ***Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση:*** Οι πιο συχνές ADRs μετά τη χορήγηση MabThera σε κλινικές μελέτες ήταν οι αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRRs). Μεταξύ των 3189 ασθενών που έλαβαν MabThera, 1135 (36 %) εκδήλωσαν τουλάχιστον μία IRR με 733/3189 (23%) των ασθενών να εκδηλώνει τουλάχιστον μια IRR μετά την πρώτη έγχυση της αρχικής έκθεσής του στο MabThera. Η επίπτωση των IRRs μειώνεται σε όλες τις επόμενες εγχύσεις. Σε κλινικές μελέτες δηγότεροι από 1% (17/3189) των ασθενών παρουσίασαν μια σοβαρή IRR. Δεν παρατηρήθηκαν Βαθμού 4 κατά CTC IRRs ούτε και θάνατος εξαιτίας IRRs στις κλινικές δοκιμές. Το ποσοστό των Βαθμού 3 κατά CTC συμβαμάτων, καθώς και των IRRs που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας μειώθηκαν με τους κύκλους και ήταν σπάνιες μετά από τον 3ο κύκλο. Η κορήγηση προληπτικής αγωγής με ενδοφλέβια γλυκοκορτικοειδή μείωσε σημαντικά τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των IRRs (βλ παρ. Ειδικές προφυλάξεις).Έχουν αναφερθεί σοβαρές σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις με μοιραία έκβαση μετά την κυκλοφορία του φαρμάκου. ***Λοιμώξεις:*** Ο συνολικός ρυθμός εμφάνισης λοιμώξεων ήταν περίπου 94 ανά 100 ασθενείς-έτη στους ασθενείς που έλαβαν αγωγή με MabThera. Οι λοιμώξεις ήταν κυρίως ήπιας έως μέτριας βαρύτητας και αφορούσαν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και του ουροποιητικού. Η επίπτωση των λοιμώξεων, οι οποίες ήταν σοβαρές ή απαιτούσαν ενδοφλέβια αντιβιοτικοί ήταν περίπου 4 ανά 100 ασθενείς-έτη. Το ποσοστό των σοβαρών λοιμώξεων δεν παρουσίασε σημαντική αύξηση μετά από πολλαπλούς κύκλους MabThera. Λοιμώξεις του κατώτερου αναπνευστικού (συμπεριλαμβανομένης της πνευμονίας) έχουν αναφερθεί κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών, με παρόμοια συχνότητα εμφάνισης στις ομάδες του MabThera συγκριτικά με τις ομάδες ελέγχου. Έχουν αναφερθεί περιστατικά θανατηφόρας προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) κατόπιν χρήσης του MabThera για τη θεραπεία αυτοάνοσων νόσων. Αυτές συμπεριλαμβάνουν τη Ρευματοειδή Αρθρίτιδα και άλλες εκτός ενδείξεων αυτοάνοσες νόσους, συμπεριλαμβανομένου του Συστηματικού Ερυθηματώδους Λύκου (ΣΕΛ) και της Αγγειίτιδας. Σε ασθενείς με μη-Hodgkin λέμφωμα που λαμβάνουν rituximab σε συνδυασμό με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία, έχουν αναφερθεί περιπτώσεις επανενεργοποίησης ηπατίτιδας Β (βλέπε λέμφωμα μη-Hodgkin's). Η επανενεργοποίηση της λοίμωξης από ηπατίτιδα Β έχει επίσης πολύ σπάνια αναφερθεί σε ασθενείς με ΡΑ που λαμβάνουν MabThera (βλ. παρ. Ειδικές προφυλάξεις). ***Καρδιαγγειακά:*** Σοβαρά καρδιακά συμβάματα αναφέρθηκαν σε ποσοστό 1,3 ανά 100 ασθενείς-έτη σε ασθενείς που έλαβαν MabThera συγκριτικά με 1,3 ανά 100 ασθενείς-έτη σε ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο. Τα ποσοστά των ασθενών με καρδιακά συμβάματα (όλα ή σοβαρά) δεν αυξήθηκαν με τους πολλαπλούς κύκλους θεραπείας. **Ημερομηνία αναθεώρησης του κειμένου:** 25/05/2012.

Για το πλήρες κείμενο της Περίληψης Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παρακαλούμε απευθυνθείτε στη: Roche (Hellas) Α.Ε., Αλαμάνας 4 & Δελφών, 15125 Μαρούσι Αττική, Τηλ: 210 6166100

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ. ADENURIC 80 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. ADENURIC 120 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία. **2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ**. Κάθε δισκίο περιέχει 80 mg φεβουξοστάτης. Έκδοχα με γνωστές επιδράσεις: Κάθε δισκίο περιέχει 76,50 mg λακτόζη μονοϋδρική. Κάθε δισκίο περιέχει 120 mg φεβουξοστάτης. Έκδοχα με γνωστές επιδράσεις: Κάθε δισκίο περιέχει 114,75 mg λακτόζη μονοϋδρική. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1. **4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**. **4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις**. Θεραπεία της χρόνιας υπερουριχαιμίας σε καταστάσεις όπου η εναπόθεση ουρικού οξέος έχει ήδη συμβεί (περιλαμβανομένου του ιστορικού, ή της παρουσίας, τόφου ή/και ουρικής αρθρίτιδας). Το ADENURIC ενδείκνυται σε ενήλικες. **4.3 Αντενδείξεις**. Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα (βλέπε παράγραφο 4.8). **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**. *Καρδιαγγειακές διαταραχές*. Δεν συνιστάται θεραπεία με φεβουξοστάτη σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια ή συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.8). Μια αριθμητικά μεγαλύτερη επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων APTC (καθορισμένα τελικά σημεία από την Anti-Platelet Trialists' Collaboration (APTC) συμπεριλαμβανομένου καρδιαγγειακού θανάτου, μη θανατηφόρο έμφραγμα του μυοκαρδίου, μη-θανατηφόρο εγκεφαλικό) παρατηρήθηκε στη συνολική ομάδα φεβουξοστάτης σε σύγκριση με την ομάδα της αλλοπουρινόλης στις μελέτες APEX και FACT (1.3 έναντι 0.3 συμβάντα ανά 100 χρόνια έκθεσης ασθενών), αλλά όχι στη μελέτη CONFIRMS (βλέπε παράγραφο 5.1 για λεπτομερή χαρακτηριστικά των μελετών). Η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών συμβάντων APTC στις συνδυασμένες μελέτες Φάσης III (APEX, FACT και CONFIRMS) ήταν 0,7 έναντι 0,6 συμβάντων ανά 100 χρόνια έκθεσης ασθενών. Σε μακροχρόνιες μελέτες επέκτασης, η επίπτωση καρδιαγγειακών συμβάντων APTC ήταν 1,2 και 0,6 συμβάντων ανά 100 χρόνια έκθεσης ασθενών για φεβουξοστάτη και αλλοπουρινόλη αντίστοιχα. Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές και δεν καθιερώθηκε αιτιολογική σχέση με τη φεβουξοστάτη. Προσδιορισμένοι παράγοντες κινδύνου μεταξύ αυτών των ασθενών ήταν ιστορικό ιατρικά ιστορικό αθηροσκληρωτικής νόσου ή/και εμφράγματος του μυοκαρδίου, ή συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. *Φαρμακευτικό προϊόν αλλεργία / υπερευαισθησία*. Σπάνιες αναφορές σοβαρών αντιδράσεων αλλεργίας/υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένων των απειλητικών για τη ζωή σύνδρομο Stevens-Johnson και οξεία αναφυλακτική αντίδραση/σοκ, έχουν συλλεχθεί με την εμπειρία μετά την κυκλοφορία. Στις περισσότερες περιπτώσεις, αυτές οι αντιδράσεις συμβαίνουν μόνο κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα θεραπείας με φεβουξοστάτη. Μερικοί, αλλά όχι όλοι από αυτούς του ασθενείς ανέφεραν νεφρική ανεπάρκεια και/ή προηγούμενη υπερευαισθησία στην αλλοπουρινόλη. Σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας συσχετίσθηκαν με νεφρική ή ηπατική εμπλοκή σε ορισμένες περιπτώσεις.Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται από τα σημεία και συμπτώματα και να παρακολουθούνται στενά για συμπτώματα αλλεργίας/αντιδράσεων υπερευαισθησίας (βλέπε παράγραφο 4.8). Η θεραπεία με φεβουξοστάτη πρέπει αμέσως να σταματήσει εάν σοβαρά συμπτώματα αλλεργίας/αντιδράσεις υπερευαισθησίας, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson, συμβούν καθώς η έγκαιρη απόσυρση σκετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Εάν ένας ασθενής έχει αναπτύξει αντιδράσεις αλλεργίας/υπερευαισθησίας συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Stevens-Johnson και οξεία αναφυλακτική αντίδραση/σοκ, η φεβουξοστάτη δεν πρέπει να ξαναρχίσει ο αυτών τον ασθενή ανά πάσα στιγμή. *Οξέα επεισόδια ουρικής αρθρίτιδας [έξαρση ουρικής αρθρίτιδας]*. Η θεραπεία με φεβουξοστάτη δεν θα πρέπει να ξεκινάει μέχρι να έχει υποχωρήσει πλήρως ένα οξύ επεισόδιο ουρικής αρθρίτιδας. Όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν το ουρικό οξύ, εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας μπορεί να συμβούν κατά την έναρξη της θεραπείας λόγω αλλαγής των επιπέδων ουρικού οξέος ορού που καταλήγει σε κινητοποίηση ουρικού οξέος από εναποθέσεις στους ιστούς. (βλέπε παρ. 4.8 και 5.1). Κατά την έναρξη της θεραπείας με φεβουξοστάτη συνιστάται προφύλαξη από έξαρση ουρικής αρθρίτιδας για τουλάχιστον 6 μήνες με ένα Μη Στεροειδές Αντιφλεγμονώδες Φάρμακο (ΜΣΑΦ) ή κολχικίνη (βλέπε παρ. 4.2.). Εάν συμβεί έξαρση ουρικής αρθρίτιδας κατά τη θεραπεία με φεβουξοστάτη, η θεραπεία δεν θα πρέπει να διακοπεί. Η έξαρση ουρικής αρθρίτιδας θα πρέπει να αντιμετωπιστεί ταυτόχρονα ανάλογα με την περίπτωση για τον μεμονωμένο ασθενή. Συνεχής θεραπεία με φεβουξοστάτη μειώνει τη συχνότητα και την ένταση των εξάρσεων ουρικής αρθρίτιδας. *Εναπόθεση ξανθίνης*.Όπως με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που μειώνουν το ουρικό οξύ, σε ασθενείς στους οποίους ο ρυθμός σκηματισμού ουρικού οξέος είναι εξαιρετικά αυξημένος (π.χ. κακοήθης νόσος και θεραπεία της, σύνδρομα Lesch-Nyhan) η απόλυτη συγκέντρωση ξανθίνης στα ούρα μπορεί, σε σπάνιες περιπτώσεις, να αυξηθεί σημαντικά ώστε να επιτρέψει την εναπόθεση στην ουροφόρο οδό. Καθώς δεν υπάρχει εμπειρία με τη φεβουξοστάτη, η χρήση της σε αυτούς τους πληθυσμούς δεν συνιστάται. *Μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη*. Η χρήση φεβουξοστάτης δεν συνιστάται σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη (βλέπε παράγραφο 4.5). *Θεοφυλλίνη*. Η φεβουξοστάτη θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς στους οποίους χορηγείται ταυτόχρονα θεοφυλλίνη και τα επίπεδα της θεοφυλλίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με φεβουξοστάτη (βλέπε παράγραφο 4.5). *Ηπατικές διαταραχές*. Κατά τη διάρκεια της συνδυασμένης φάση 3 κλινικών μελετών, ήπιες ανωμαλίες στις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας παρατηρήθηκαν σε ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε φεβουξοστάτη (5.0%). Δοκιμασία ηπατικής λειτουργίας συνιστάται πριν από την έναρξη της θεραπείας με φεβουξοστάτη και μετέπειτα περιοδικά Βάσει κλινικής εκτίμησης (βλέπε παράγραφο 5.1). *Διαταραχές του θυρεοειδούς*. Αυξημένες τιμές TSH (>5,5 μIU/ml) παρατηρήθηκαν σε ασθενείς υπό μακροπρόθεσμη θεραπεία με φεβουξοστάτη (5, 5%) στις μακροπρόθεσμες ανοικτές μελέτες παράτασης. Απαιτείται προσοχή όταν χρησιμοποιείται φεβουξοστάτη σε ασθενείς με μεταβολή της λειτουργίας του θυρεοειδούς (βλέπε παράγραφο 5.1). *Λακτόζη*. Τα δισκία φεβουξοστάτης περιέχουν λακτόζη. Ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκειας λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόσης, δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο. **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**. *Μερκαπτοπουρίνη/αζαθειοπρίνη*. Παράλο που δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με φεβουξοστάτη, η ανασταλτή της οξειδάσης της ξανθίνης (ΧΟ) είναι γνωστό ότι καταλήγει σε αύξηση των επιπέδων μερκαπτοπουρίνης ή αζαθειοπρίνης. Βάσει του μηκανισμού δράσης της φεβουξοστάτης στην αναστολή της ΧΟ δεν συνιστάται η ταυτόχρονη χρήση. Μελέτες αλληλεπιδράσεων φεβουξοστάτης με κυτταροτοξική χημειοθεραπεία δεν έχουν διεξαχθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την ασφάλεια της φεβουξοστάτης κατά την κυτταροτοξική θεραπεία. *Θεοφυλλίνη*. Παράλο που δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αλληλεπιδράσεων με φεβουξοστάτη, η ανασταλή της ΧΟ ενδέχεται να προκαλέσει αύξηση στο επίπεδο θεοφυλλίνης (ανασταλή του μεταβολισμού της θεοφυλλίνης έχει αναφερθεί με άλλους αναστολείς της ΧΟ). Επομένως συνιστάται προσοχή εάν αυτές οι δραστικές ουσίες δίνονται ταυτοχράνως, και τα επίπεδα θεοφυλλίνης θα πρέπει να παρακολουθούνται σε ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με φεβουξοστάτη. *Ναπροξένη και άλλοι αναστολείς γλυκουρονίδωσης*. Ο μεταβολισμός της φεβουξοστάτης εξαρτάται από ένζυμα UGT. Φαρμακευτικά προϊόντα που αναστέλλουν τη γλυκουρονίδωση, όπως τα ΜΣΑΦ και η προβενεσίδη, μπορούν θεωρητικά να επηρεάσουν την απέκκριση της φεβουξοστάτης. Σε υγιή άτομα, η ταυτόχρονη χρήση φεβουξοστάτης και ναπροξένης 250mg δις ημερησίως συσχετίστηκε με αύξηση στην έκθεση σε φεβουξοστάτη (Cmax 28%, AUC 41% και t1/2 26%). Σε κλινικές μελέτες η χρήση ναπροξένης ή άλλων ΜΣΑΦ/Cox-2 ανασταλέων δεν συσχετίστηκε με τυχόν κλινικά σημαντική αύξηση σε ανεπιθύμητα συμβάντα. Η φεβουξοστάτη μπορεί να συγχορηγείται με ναπροξένη χωρίς να απαιτείται ρύθμιση της δόσης της φεβουξοστάτης ή της ναπροξένης. *Επαγωγείς γλυκουρονίδωσης*. Ισχυροί επαγωγείς των ενζύμων UGT ενδέχεται πιθανώς να οδηγήσουν σε αυξημένο μεταβολισμό και μειωμένη αποτελεσματικότητα της φεβουξοστάτης. Επομένως συνιστάται παρακολούθηση του ουρικού οξέος ορού 1-2 εβδομάδες έπειτα από την έναρξη της θεραπείας με έναν ισχυρό επαγωγέα γλυκουρονίδωσης. Αντισπάρομος, διακοπή της θεραπείας ενός επαγωγέα ενδέχεται να οδηγήσει σε αυξημένα επίπεδα φεβουξοστάτης στο πλάσμα. *Κολκικίνη/ινδομεθακίνη/υδροχλωροθειαζίδη/βαρφαρίνη*. Η φεβουξοστάτη μπορεί να συγχορηγηθεί με κολκικίνη ή ινδομεθακίνη χωρίς να απαιτείται ρύθμιση της δόσης της φεβουξοστάτης ή της συγχορηγούμενης δραστικής ουσίας. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για την φεβουξοστάτη όταν χορηγείται με υδροχλωροθειαζίδη. Δεν απαιτείται ρύθμιση της δόσης για τη βαρφαρίνη όταν χορηγείται με φεβουξοστάτη. Χορήγηση φεβουξοστάτης (80mg ή 120mg μία φορά την ημέρα) με βαρφαρίνη δεν είχε επίδραση στην φαρμακοκινητική της βαρφαρίνης σε υγιείς εθελοντές. Το INR και η δράση του παράγοντα VII δεν επηρεάστηκαν από τη συγχορήγηση της φεβουξοστάτης. *Δεσιπραμίνη/υποστρώματα CYP2D6*. Η φεβουξοστάτη φάνηκε ότι είναι ασθενής αναστολέας του CYP2D6 in vitro. Σε μια μελέτη με υγιή άτομα, 120 mg ADENURIC ημερησίως κατέληξαν σε μια μέση αύξηση κατά 22% στην AUC της δεσιπραμίνης, ενός υποστρώματος CYP2D6 που υποδεικνύει μια πιθανή ασθενή αναστολική δράση της φεβουξοστάτης στο ένζυμο CYP2D6 in vivo. Επομένως, η συγχορήγηση της φεβουξοστάτης με άλλα υποστρώματα CYP2D6 δεν αναμένεται να απαιτεί ρύθμιση δόσης για αυτές τις ενώσεις. *Αντιόξινα*. Ταυτόχρονη κατάποση ενός αντιόξινου που περιέχει υδροξείδιο μαγνησίου και υδροξείδιο αργιλίου έχει φανεί ότι καθυστερεί την απορρόφηση της φεβουξοστάτης (περίπου 1 ώρα) και προκαλεί μια μείωση κατά 32% στην Cmax, αλλά δεν παρατηρήθηκε σημαντική αλλαγή στην AUC. Επομένως, η φεβουξοστάτη μπορεί να ληφθεί ανεξάρτητα από τη χρήση αντιόξινων. **4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες**. *Περίληψη ασφαλούς προφίλ*. Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σε κλινικές μελέτες (4.072 άτομα που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση από 10mg έως 300mg) και την εμπειρία μετά την κυκλοφορία είναι εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας, διαταραχές της ηπατικής λειτουργίας, διάρροια, ναυτία, κεφαλαλγία, εξάνθημα και οίδημα. Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν κυρίως ήπιες ή μέτριες σε σοβαρότητα. Σπάνια σοβαρές αντιδράσεις υπερευαισθησίας στη φεβουξοστάτη, μερικές από τις οποίες συσχετιζόντουσαν με συστηματικά συμπτώματα, έχουν συμβεί στην μετά κυκλοφορία εμπειρία. *Πινακοποιημένη λίστα ανεπιθύμητων ενεργειών*. Συχνές (≥1/100 έως 1<100), όχι συχνές (≥1/1.000 έως 1<100) και σπάνιες (≥1/10.000 έως 1<1000] ανεπιθύμητες ενέργειες που συνέβησαν σε ασθενείς που λάμβαναν θεραπεία φεβουξοστάτης παρατίθενται παρακάτω. Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 1: Ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τη θεραπεία συνδυασμένων μακροπρόθεσμων μελετών παράτασης φάσης 3 και μετά την κυκλοφορία εμπειρία.

Διαταραχές αίματος και λεμφικού συστήματος	Σπάνια: Πανκυτταροπενία, θρομβοκυτοπενία
Διαταραχές ανοσοποιητικού συστήματος	Σπάνια: Αναφυλακτικές αντιδράσεις*, υπερευαισθησία στο φάρμακο*
Ενδοκρινικές διαταραχές	Όχι συχνές: Αυξημένη θυρεοειδούς ορμόνη στο αίμα
Οφθαλμικές διαταραχές	Σπάνια: Θάμβος όρασης
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Συχνές***: Εξάρσεις ουρικής αρθρίτιδας Όχι συχνές: Σακχαρώδης διαβήτης, υπερλιπιδαιμία, μειωμένη όρεξη, αύξηση βάρους Σπάνιες: Μείωση σωματικού βάρους, αύξηση όρεξης, αναορεξία
Ψυχιατρικές διαταραχές	Όχι συχνές: Μειωμένη γενετήσια ορμή, αϋπνία Σπάνιες: Νευρικότητα
Διαταραχές Νευρικού Συστήματος	Συχνές: Κεφαλαλγία Όχι συχνές: Ζάλη, παραισθησία, ημικράνιο, υπνηλία, αλλαγές στη γεύση, υπαισθησία, υποαισθησία
Διαταραχές ιωών και λαβυρίνθου	Σπάνιες: Εμβοές
Καρδιακές διαταραχές	Όχι συχνές: Κολπική μαρμαρυγή, αίσθημα παλμών, ανωμαλίες του ΗΚΓ
Αγγειακές διαταραχές	Όχι συχνές: Υπέρταση, έξαψη, εξάψεις
Διαταραχές αναπνευστικού συστήματος	Όχι συχνές: Δύσπνοια, λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές: Διάρροια**, ναυτία Όχι συχνές: Κοιλιακό άλγος, κοιλιακή διάταση, γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση, έμετος, ξηροστομία, δυσπεψία, δυσκοιλιότητα, συχνές κενώσεις, μετεωρισμός, γαστρεντερική δυσφορία Σπάνιες: Παγκρεατίτιδα, εξέλκωση του στόματος
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές: Ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας** Όχι συχνές: Χολολιθίαση Σπάνια: Ηπατίτιδα, ίκτερος*
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Συχνές: Εξάνθημα (συμπεριλαμβανομένου διαφόρων τύπων εξανθημάτων που αναφέρθηκαν σε χαμηλότερες συχνότητες, βλέπε κάτωθι) Όχι συχνές: Δερματίτιδα, κνίδωση, κνησμός, αποχρωματισμός του δέρματος, δερματική βλάβη, πετέχειες, εξάνθημα ωοιδής κνίδας, εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες, εξάνθημα βλατιδώδες Σπάνιες: Σύνδρομο Stevens Johnson*, γενικευμένο εξάνθημα (σοβαρό)*, ερυθήμα, αποφολιδωτικό εξάνθημα, οζώδες ερύθημα, φυσαλιδώδη εξάνθημα, φλυκταινώδες εξάνθημα, κνησμώδες εξάνθημα*, ερυθηματώδης εξάνθημα, ιλαροειδές εξάνθημα, αλωπεκία, υπεριδρωσία
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Όχι συχνές: Αρθραλγία, αρθρίτιδα, μυαλγία, μυοσκελετικό άλγος, μυϊκή αδυναμία, μυϊκός σπασμός, μυϊκή δυσκαμψία, θυλακίτιδα Σπάνιες: Αρθρίτιδα, δυσκαμψία αρθρώσεων, μυοσκελετική δυσκαμψία
Διαταραχές των νεφρών και του ουροποιητικού συστήματος	Όχι συχνές: Νυκτερινή ανεπάρκεια, νεφρολιθίαση, αιματουρία, συχνή ούρηση, πρωτεϊνουρία Σπάνιες: Διάμεση σωληναριακή νεφρίτιδα*, επείγουσα ούρηση
Διαταραχές του αναπαραγωγικού συστήματος και των μαστών	Σπάνιες: Στυτική δυσλειτουργία
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνά: Οίδημα Όχι συχνές: Κόπωση, πόνος στο θώρακα, δυσφορία στο στήθος Σπάνιες: Δίψα
Παρακλινικές εξετάσεις	Όχι συχνές: Αύξηση αιμολύσης αίματος, μείωση αριθμού αιμοπεταλίων, μείωση λευκοκυττάρων, μειωμένος αριθμός λεμφοκυττάρων, αύξηση κρεατινίνης αίματος, μείωση αιμοσφαιρίνης, αύξηση ουρίας αίματος, αύξηση ηωσινόφιλων του αίματος, αύξηση της καλιαιμρόλης του αίματος, μείωση του αιματοκρίτη, γαλακτική αφυδρογονάση αυξημένη, αύξηση του καλίου στο αίμα. Σπάνιες: Αυξημένη γλυκόζη του αίματος, παράταση του χρόνου ενεργοποιημένης μερικής θρομβοπλαστίνης, μείωση ερυθρών αιμοσφαιρίων, αυξημένη αλκαλική φωσφατάση του αίματος.

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ. 21 Απριλίου 2008. **Α.Τ.**: ADENURIC 80mg: 37,46€, Adenuric 120mg: 37,46€. **Ποσοστό κάλυψης από τα ασφαλιστικά ταμεία**: 75%.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ. Menarini International Operations Luxembourg S.A. 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Λουξεμβούργο. Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας MENARINI HELLAS A.E. Τηλ.+30 210 8316111. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**. EU/1/08/447/001, EU/1/08/447/003.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ. **6.1 Κατάλογος εκδόχων**. *Πυρήνας δισκίου*. Λακτόζη μονοϋδρική. Μικροκρυσταλλική κυτταρίνη. Μαγνήσιο στεατικό. Υδροξυπροπυλοκυτταρίνη. Καρμελλόζη νατριούχος διασταυρούμενη. Ένυδρο κολλοειδές διοξείδιο του πυριτίου. *Επικάλυψη δισκίου*. Opadry II, Yellow, 85F42129 που περιέχει: Πολυβινυλική αλκοόλη. Διοξείδιο τιτανίου (E171). Πολυαιθυλενογλυκόλες 3350. Τάλκης Σιδήρου οξείδιο κίτρινο (E 172). **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**. Menarini International Operations Luxembourg S.A. 1, Avenue de la Gare, L-1611 Luxembourg, Λουξεμβούργο. Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του κατόχου της άδειας κυκλοφορίας MENARINI HELLAS A.E. Τηλ.+30 210 8316111. **8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**. EU/1/08/447/001, EU/1/08/447/003.

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή.
Συμπληρώστε την "ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ". Αναφέρατε:
- ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Νέα φάρμακα N
- Τις ΣΟΒΑΡΕΣ ανεπιθύμητες ενέργειες για τα Γνωστά φάρμακα

Adenuric®

(febuxostat)

Άλμα προόδου στην **ουρική αρθρίτιδα**

MENARINI HELLAS A.E.
ΑΝ. ΔΑΜΒΕΡΓΗ 7, 10445 Αθήνα, ΤΗΛ.: 210-83.16.111-13, FAX: 210-83.17.343, E-MAIL: menarini@otenet.gr

Το **Adenuric®** αποτελεί σήμα κατατεθέν της Teijin Pharma Limited, Τόκιο, Ιαπωνία

MSD ΑΦΒΕΕ, ΑΘΗΝΑ: Αγ. Δημητρίου 63, 174 56 Άλιμος, Τηλ.: 210 989 7300,
ΒΟΡΕΙΑ ΕΛΛΑΔΑ: 9ο χλμ. Θεσ/νίκης-Θέρμης, 570 01 Πυλαία, Τηλ.: 2310 863 634, Fax: 2310 863 687, www.merck.com

MSD