



- **Position Statement: A Pragmatic Approach for Medical Cannabis and Patients with Rheumatic Diseases**
- **Corticosteroid or NSAIDs for the Treatment of Acute Gout: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials**
- **Rheumatoid arthritis treatment in patients with a history of cancer**
- **Accelerated atheromatosis and arteriosclerosis in primary systemic vasculitides: current evidence and future perspectives**

Αθανάσιος Ν Γεωργιάδης
Ιατρός Ρευματολόγος

Position Statement: A Pragmatic Approach for Medical Cannabis and Patients with Rheumatic Diseases

Mary-Ann Fitzcharles , Omid Zahedi Niaki, Winfried Hauser, and Glen Hazlewood ,
and the Canadian Rheumatology Association

ABSTRACT. *Objective.* Pain is one reason some rheumatology patients may consider use of medical cannabis, a product increasingly perceived as a safe and neglected natural treatment option for many conditions. Legalization of recreational cannabis in Canada will promote access to cannabis. Physicians must therefore provide patients with the best evidence-based information regarding the medicinal effects and harm of cannabis.

Methods. The Canadian Rheumatology Association (CRA) mandated the development of a position statement for medical cannabis and the rheumatology patient. The current literature regarding the effects of medical cannabis for rheumatology patients was assessed, and a pragmatic position statement to facilitate patient care was developed by the Therapeutics Committee of the CRA and approved by the CRA board.

Results. There are no clinical trials of medical cannabis in rheumatology patients. Evidence is insufficient about the benefit of pharmaceutical cannabinoids in fibromyalgia, osteoarthritis, rheumatoid arthritis, and back pain, but there is evidence of a high risk of harm. Extrapolating from other conditions, medical cannabis may provide some symptom relief for some patients. Short-term risks of psychomotor effects can be anticipated, but longterm risks have not been determined and are of concern.

Conclusion. Despite lack of evidence for use of medical cannabis in rheumatology patients, we acknowledge the need to provide empathetic and pragmatic guidance for patient care. This position statement aims to facilitate the dialogue between patients and healthcare professionals in a mutually respectful manner to ensure harm reduction for patients and society. (*J Rheumatol* First Release January 15 2019; doi:10.3899/jrheum.181120)

Ø Σκοπός. Η διαχείριση του πόνου σε ρευματοπαθείς και η χρήση της ιατρικής κάνναβης, ως μια ασφαλής και παραμελημένη επιλογή φυσικής θεραπείας για πολλές καταστάσεις. Για το λόγο αυτό, επιβάλλεται η τεκμηριωμένη παροχή πληροφοριών στους ασθενείς από τους Ρευματολόγους, σχετικά με τη χρήση της ιατρικής κάνναβης.

Ø **Υπόθεση.** Τα κανναβινοειδή συμβάλλουν στην εξασθένιση του πόνου και της φλεγμονής με τη ρύθμιση του ενδογενούς κανναβινοειδούς συστήματος.

Όμως, ο ισχυρισμός ύπαρξης προκλινικής ένδειξης επίδρασης των κανναβινοειδών σε ανοσολογικούς μηχανισμούς, τροποποίησης της φλεγμονής και έκφρασης της νόσου, δεν έχει παρατηρηθεί σε πληθυσμούς ασθενών με ρευματικά νοσήματα.

Barrie N, Manolios N. The endocannabinoid system in pain and inflammation: its relevance to rheumatic disease. Eur J Rheumatol 2017;4:210-8.

Katz-Talmor D, Katz I, Porat-Katz BS, Shoenfeld Y. Cannabinoids for the treatment of rheumatic diseases - where do we stand? Nat Rev Rheumatol 2018;14:488-98.

Η φυτική κάνναβη (*Cannabis sativa*) χρησιμοποιείται συνήθως θεραπευτικά. Τα φύλλα και τα άνθη περιέχουν πολλά μόρια, εκ των οποίων *Δ9-τετραϋδροκανναβινόλη* (THC) και η *κανναβιδιόλη* (CBD). Εκτός από την THC και την CBD, η κάνναβη περιέχει πολλά μη καναβινοειδή μόρια, με άγνωστες επιδράσεις στη φυσιολογία του ανθρώπου.

- Στη βάση δεδομένων του *Health Canada System* υπάρχουν περίπου 250.000 εγγεγραμμένοι χρήστες με μυοσκελετικά και αυτοάνοσα νοσήματα
- Σε αντίθεση με την επικρατούσα άποψη, η έρευνα έδειξε ότι πάνω από το 80% των Καναδών Ρευματολόγων έχουν περιορισμένη εμπιστοσύνη στη γνώση των κανναβινοειδών, ή την ικανότητά τους να συμβουλεύουν αποτελεσματικά τους ασθενείς.
- Τηρώντας τα πρότυπα της τεκμηριωμένης βιβλιογραφίας η Καναδική Ένωση Ρευματολογίας (CRA) εξέδωσε συστάσεις χορήγησης της ιατρικής κάνναβης .

Therapeutics. Survey results on medical marijuana. CRAJ 2017;27:27.

Canadian Rheumatology Association. CRA guideline handbook. [Internet. Accessed November 29, 2018.] Available from: rheum.ca/wpcontent/uploads/2017/11/CRA_guideline_handbook_revised_final_17-July-2017.pdf

Συστάσεις της CRA για τη χρήση της ιατρικής κάνναβης σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα

1. Η ιατρική κάνναβη δεν αποτελεί εναλλακτική λύση, για οποιαδήποτε ρευματική πάθηση και οι ρευματολόγοι, πρέπει να τηρούν τα ισχύοντα θεραπευτικά πρωτόκολλα και κατευθυντήριες οδηγίες.
2. Δεν υπάρχουν δημοσιευμένες μελέτες, σχετικά με την επίδραση της ιατρικής κάνναβης σε ασθενείς με ρευματικές ασθένειες και οι λίγες μελέτες που εξετάζουν τα κανναβινοειδή φαρμακευτικά προϊόντα, αναφέρουν περιορισμένα οφέλη και υψηλό κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών.
3. Η ιατρική κάνναβη, δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ρευματολογικούς ασθενείς, ηλικίας κάτω των 25 ετών.
4. Οι συνήθεις λόγοι που οι ασθενείς ζητούν τη χρήση ιατρικής κάνναβης, είναι η ανακούφιση από τον πόνο, η βελτίωση της διάθεσης και του ύπνου.
5. Για την ανακούφιση από τον πόνο και τη βελτίωση του ύπνου, πρέπει να δοκιμάζονται οι κλασικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των μη φαρμακευτικών θεραπειών, πριν τη χρήση της ιατρικής κάνναβης.

Συστάσεις της CRA για τη χρήση της ιατρικής κάνναβης σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα

6. Η ιατρική κάνναβη, μπορεί να προσφέρει ανακούφιση των συμπτωμάτων σε μερικούς ασθενείς με ρευματικά νοσήματα.
7. Οι βραχυπρόθεσμες ανεπιθύμητες ενέργειες (άμεσες ψυχοκινητικές επιπτώσεις, ζάλη, διαταραχή της όρεξης, επίδραση στη διάθεση και σοβαρές παρενέργειες του αποπροσανατολισμού και ψύχωσης) είναι υψηλές με τη χρήση ιατρικής κάνναβης και πιθανά, παρόμοιες με εκείνες του γενικού πληθυσμού.
8. Οι μακροπρόθεσμοι κίνδυνοι χρήσης της ιατρικής κάνναβης, σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα είναι άγνωστοι.
9. Όμως, παρά την κατανόηση από τον ασθενή, της έλλειψης επιστημονικών στοιχείων για το όφελος και το ενδεχόμενο αυξημένου κινδύνου παρενεργειών, ορισμένοι ασθενείς μπορούν να επιλέξουν τουλάχιστο μια δοκιμή ιατρικής κάνναβης, υπό ιατρική παρακολούθηση .

Θεραπευτικοί κανόνες μείωσης των παρενεργειών

- *Πριν από την έναρξη ιατρικής φυτικής κάνναβης*
 1. Οι στόχοι της θεραπείας πρέπει να είναι ρεαλιστικοί και σαφώς καθορισμένοι.
 2. Πρέπει να τεκμηριώνεται η εκτίμηση της διαταραχής της χρήσης ουσιών.
 3. Οι ασθενείς θα πρέπει να είναι καλά ενημερωμένοι, σχετικά με τις σχετικές ανεπιθύμητες ενέργειες
- *Χρήση, οδός χορήγησης και δοσολογία*
 1. Η εισπνοή έχει ταχεία θεραπευτική δράση, ενώ η από του στόματος λήψη έχει βραδύτερη αλλά πιο σταθερή επίδραση.
 2. Κάνναβη με χαμηλή περιεκτικότητα σε THC (μέγιστο 9%) και υψηλότερη CBD είναι προτιμότερη. Η συνολική ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 3 g.
- *Αξιολόγηση των παρενεργειών και της αποτελεσματικότητας*
 1. Παρακολούθηση 4-8 εβδομάδες μετά την έναρξη του φαρμάκου
 2. Παρακολούθηση κάθε 3 μήνες στη συνέχεια

Αντενδείξεις χορήγησης ιατρικής κάνναβης.

- *Πληθυσμοί στους οποίους δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ιατρική κάνναβη*
 1. Ρευματολογικοί ασθενείς ηλικίας κάτω των 25 ετών
 2. Ασθενείς με αλλεργικές αντιδράσεις στα κανναβινοειδή προϊόντα
 3. Οι γυναίκες που είναι έγκυες ή θηλάζουν
 4. Οι ασθενείς με ιστορικό ψυχωσικής νόσου, κατάχρησης ουσιών, προηγούμενες απόπειρες αυτοκτονίας ή αυτοκτονικό ιδεασμό
- *Πληθυσμοί στους οποίους η ιατρική κάνναβη πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή*
 1. Ηλικιωμένοι ασθενείς
 2. Ασθενείς με αστάθεια ψυχικής υγείας
 3. Ασθενείς με ιστορικό μέτριας ή σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας και πνευμονικής νόσου
 4. Οι ασθενείς που εργάζονται σε περιβάλλον που απαιτούν υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης
 5. Ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα θεραπεία με κατασταλτικά υπνωτικά ή άλλα ψυχοδραστικά φάρμακα

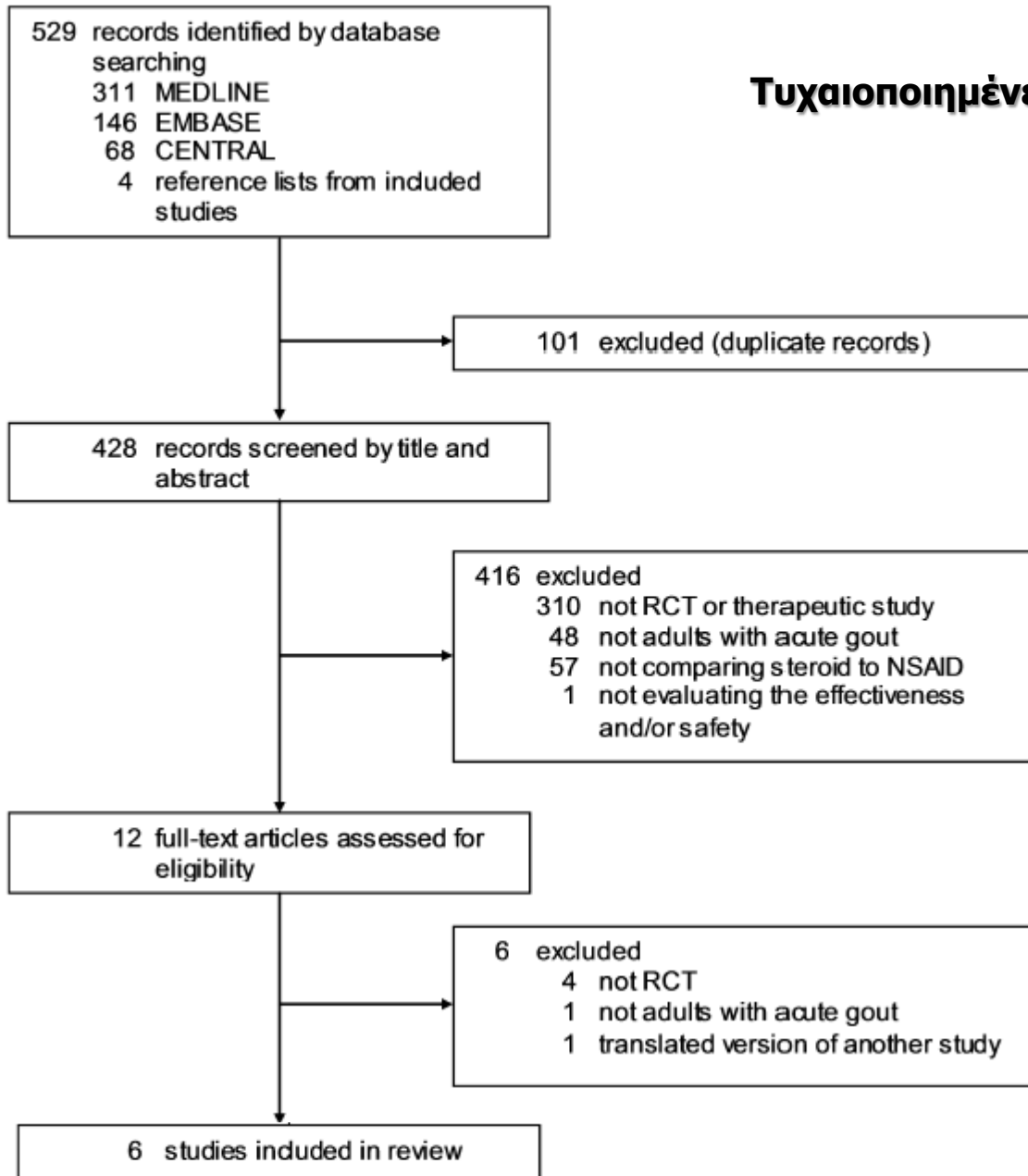
Corticosteroid or Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for the Treatment of Acute Gout: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials

Christy Amanda Billy, Ricky Tanujaya Lim, Marinella Ruospo, Suetonia C. Palmer,
and Giovanni F.M. Strippoli

J Rheumatol 2018;45;128-136

**Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (NSAID) χρησιμοποιούνται
ως παράγοντες πρώτης γραμμής για τη θεραπεία της οξείας ουρικής
αρθρίτιδα. Οι πρόσφατες μελέτες δείχνουν έναν πιθανό ρόλο πρώτης
γραμμής και για τα κορτικοστεροειδή**

Τυχαιοποιημένες μελέτες



	Xu 2016	Zhang 2014	Rainer 2016	Janssens 2008	Man 2007	Alloway 1993
Trial characteristics						
Design	RCT	RCT	RCT	RCT	RCT	Quasi-RCT
Duration of treatment, days	4	7	5	5	5	Not described
Length of followup	4 days	7 days	14 days	3 weeks	14 days	30 days
Clinical setting	Ward	Ward	ED	Clinic	ED	Not described
Location	China	China	Hong Kong	Netherlands	Hong Kong	USA
Participants						
Number	113	60	416	118	90	20
Corticosteroid	33	30	208	59	44	10
NSAID	80	30	208	59	46	10
Age, mean (SD)						
Corticosteroid	44.0 (15.4)	52.3 (13.5)	65.9 (15.0)	57.3 (12.2)	64 (15)	61.2 (7.4)
NSAID	44.2 (13.8)	54.2 (15.1)	64.4 (16.0)	57.7 (13.4)	66 (16)	62.8 (11.2)
Male, %						
Corticosteroid	100.0	96.7	69.7	90	80	100
NSAID	98.8	96.7	78.8	88	85	100
Diagnosis of gout	Clinical criteria	Clinical criteria	Clinical criteria	MSU crystal	Clinical criteria	MSU crystal
Duration of attack	≤ 72 h	≤ 24 h	≤ 72 h	Not described	≤ 72 h	≤ 5 days
Intervention						
Corticosteroid	Prednisolone (oral)	Betamethasone (IM)	Prednisolone (oral)	Prednisolone (oral)	Prednisolone (oral)	Triamcinolone acetonide (IM)
Dose	35 mg qd	7 mg once	30 mg qd	35 mg qd	30 mg qd	60 mg once
NSAID	Etoricoxib / indomethacin (oral)	Diclofenac sodium (oral)	Indomethacin (oral)	Naproxen (oral)	Indomethacin (oral)	Indomethacin (oral)
Dose	120 mg qd / 50 mg tid	75 mg bid	50 mg tid, then 25 mg tid	500 mg bid	50 mg tid, then 25 mg tid	50 mg tid
Supplementary analgesics	None	None	Paracetamol (oral)	None	Acetaminophen (oral)	Acetaminophen with codeine
Cointerventions (non-randomized)	Aspirin, allopurinol (oral)	None	None	None	None	Colchicine, allopurinol, uricosuric (oral)
Outcomes						
Pain	x*	x*	x	x	x	
Response to therapy	x	x				x*
Time to resolution						x
Supplementary analgesics			x		x	
Adverse events	x	x	x	x	x	x
Other outcomes	x	x	x	x		

Αποτελέσματα

Outcomes	Illustrative Comparative Risks* (95% CI)		Relative Effect (95% CI)	No. Participants (studies)	Quality of the Evidence (GRADE)**	Comments
	Assumed Risk NSAID	Corresponding Risk Corticosteroid				
Pain — short term (< 7 days), up to 7 days	The mean pain reduction in corticosteroid group was 0.09 lower (0.26 lower to 0.08 higher) than in NSAID group		SMD -0.09 (-0.26 to 0.08)	534 (2)	Moderate	Imprecision (-1)
Pain — long term (≥ 7 days), up to 14 days	The mean pain reduction in corticosteroid group was 0.32 higher (0.27 lower to 0.92 higher) than in NSAID group		SMD 0.32 (-0.27 to 0.92)	506 (2)	Low	Imprecision (-1), heterogeneity (-1)
Response to therapy (physicians), 850 per 1000 up to 7 days	43 more per 1000 (from 43 fewer to 144 more)	43 more per 1000 (from 43 fewer to 144 more)	RR 1.05 (0.95–1.17)	173 (2)	Low	Study limitation (-1), imprecision (-1)
GI bleeding, up to 14 days	109 per 1000	Not estimable (1 study only)	Not estimable	90 (1)	Not estimable	Single study only
Gastric or abdominal pain, up to 14 days	111 per 1000	52 fewer per 1000 (from 44 more to 88 fewer)	RR 0.53 (0.20–1.40)	797 (5)	Low	Imprecision (-1), heterogeneity (-1)
Total adverse effects, up to 14 days	318 per 1000	105 fewer per 1000 (from 6 more to 175 fewer)	RR 0.67 (0.45–1.02)	817 (6)	Moderate	Imprecision (-1)
Hyperglycemia, up to 7 days	0 per 1000	Not estimable (1 study only)	Not estimable	60 (1)	Not estimable	Single study only

Ανεπιθύμητες ενέργειες της χρήσης κορτικοστεροειδών σε σύγκριση με τη χρήση ΜΣΑΦ στη θεραπεία της οξείας ουρικής αρθρίτιδας.

	No. Studies	No. Participants	RR (95% CI)	Heterogeneity I ² (%)	
GI bleeding	1	90	0.09	(0.01–1.67)	N/A
<u>Gastric or abdominal pain</u>	5	797	0.53	(0.20–1.40)	59
Indigestion	3	526	0.50	(0.27–0.92) ^a	7
Diarrhea	2	208	0.22	(0.02–1.87)	0
Flatulence	1	60	0.20	(0.01–4.00)	N/A
<u>Nausea</u>	3	566	0.25	(0.11–0.54) ^c	0
Vomiting	2	506	0.11	(0.02–0.56) ^b	0
Headache	2	178	1.48	(0.25–8.88)	0
<u>Dizziness or itchiness</u>	5	797	0.68	(0.44–1.05)	0
<u>Fatigue or drowsiness</u>	4	737	0.94	(0.61–1.43)	0
Insomnia	2	178	1.60	(0.20–12.77)	0
Dry mouth	3	619	1.32	(0.87–2.00)	0
Rash	2	506	4.62	(1.34–15.97) ^a	0
Edema	3	291	0.48	(0.09–2.57)	0
Hyperglycemia	1	60	5.00	(0.25–99.95)	N/A
Cardiovascular AE	2	208	0.72	(0.18–2.87)	0
Serious AE	3	566	0.07	(0.00–1.18)	N/A
Total AE	6	817	0.67	(0.45–1.02)	56 ^a
Withdrawal due to AE	6	825	0.44	(0.06–3.43)	58
Recurrence	4	341	0.86	(0.60–1.23)	0

Συμπεράσματα

❑ Τα NSAID δεν εμφάνισαν υψηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή γαστρεντερικές διαταραχές, καρδιαγγειακά συμβάματα ή ΑΕ, πιθανώς λόγω του βραχυπρόθεσμου χαρακτήρα θεραπείας και του μικρού αριθμού περιστατικών.

❑ Τα κορτικοστεροειδή κατέδειξαν παρόμοια αποτελεσματικότητα με τα ΜΣΑΦ με χαμηλότερο κίνδυνο αιμορραγίας ή γαστρεντερικών διαταραχών, καρδιαγγειακών συμβαμάτων ή ΑΕ, ιδιαίτερα δυσπεψία, ναυτία και έμετο.

❑ Λαμβάνοντας υπόψη ότι πολλοί ενήλικες με οξεία ουρική αρθρίτιδα είναι μεγάλοι σε ηλικία ή παρουσιάζουν συννοσηρότητα, τα κορτικοστεροειδή ίσως είναι προτιμότερα για τη θεραπεία της οξείας ουρικής αρθρίτιδας με χαμηλότερη τοξικότητα στη θεραπεία.

❑ Επιπρόσθετα, η οικονομική ανάλυση έδειξε ότι τα κορτικοστεροειδή ήταν οικονομικά αποδοτικά (κόστος/όφελος) σε σχέση με τα ΜΣΑΦ στη διαχείριση της οξείας ουρικής αρθρίτιδας.

❑ Συνεπώς, δεδομένης της χαμηλής ασφάλειας στις διαφορές αποτελεσματικότητας μεταξύ των θεραπειών και των δυνητικά χαμηλότερων παρενεργειών με στεροειδή, τα στεροειδή μπορεί χορηγηθούν και ως πρώτη θεραπεία στην οξεία ουρική αρθρίτιδα.



Rheumatoid arthritis treatment in patients with a history of cancer

Anne C. Regierer and Anja Strangfeld Volume 30 • Number 3 • May 2018

Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiology Unit,
Charitéplatz 1, Berlin, Germany

Correspondence to Anja Strangfeld, MD, Deutsches Rheuma-Forschungszentrum Berlin, Epidemiology Unit, Charitéplatz 1, 10 117 Berlin, Germany. Tel: +49 30 28460 635; fax: +49 30 28460 626; e-mail: strangfeld@dfz.de

Current Opinion in
Rheumatology

Ερωτήματα που προκύπτουν

1. Ποια είναι η καλύτερη θεραπευτική επιλογή σε ασθενείς με ενεργό RA και ιστορικό κακοήθειας;
2. Οι ρευματολόγοι αντιμετωπίζουν ολοένα και περισσότερο αυτό το ζήτημα στην καθημερινή τους πρακτική.
3. Λόγο της ανεξέλεγκτα υψηλής δραστηριότητα της νόσου είναι σημαντικός παράγοντας κινδύνου, συνοσηρότητας και χαμηλού προσδόκιμου επιβίωσης.
4. Η θεραπεία πρέπει να είναι αποτελεσματική, χωρίς να υπάρχει υψηλότερος κίνδυνος επανεμφάνισης του καρκίνου.
5. Ποια δεδομένα υπάρχουν σήμερα που μας καθοδηγούν στην απόφαση θεραπείας και πόσο ισχυρές είναι οι αποδείξεις;
6. Δεδομένου ότι οι ασθενείς με προγενέστερο καρκίνο δεν περιλαμβάνονται συνήθως σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές, όλα τα δεδομένα πηγάζουν από μελέτες κοόρτης παρατήρησης, κυρίως μητρώα βιολογικών από διάφορες ευρωπαϊκές χώρες.
7. Τα μητρώα εξετάζουν τον κίνδυνο επανεμφάνισης του καρκίνου κυρίως με τη σύγκριση των csDMARDs των αντιTNFα. Ελάχιστα είναι τα δεδομένα για τη θεραπεία με ριτουξιμάμπη.

Ø Τα πρώτα αποτελέσματα σχετικά με τον κίνδυνο επανεμφάνισης καρκίνου υπό ΒΠ σε ασθενείς με ΡΑ και ιστορικό κακοήθων νόσων δημοσιεύθηκαν το 2010 από το βρετανικό μητρώο *BSRBR* και από το γερμανικό μητρώο *RABBIT*.

Ø Σε αμφότερα τα μητρώα, τα ποσοστά των ασθενών με ιστορικό κακοήθειας ήταν διπλάσια σε σχέση με τα csDMARD **3,6% (BSRBR) και 3,1% (RABBIT)** όπως στην ομάδα antiTNFα (**1,6 και 1,8%**).

Ø Αυτό αντικατοπτρίζει την προτίμηση των ρευματολόγων για τη θεραπεία με συμβατικές συνθετικές και όχι βιολογικές θεραπείες.

Ø Και τα δύο μητρώα δεν βρήκαν σημαντικές διαφορές στα ποσοστά επανεμφάνισης μεταξύ των εκτεθειμένων και των μη εκτεθειμένων ασθενών σε antiTNFα.

Ø Τα δεδομένα της BSRBR ανίχνευσαν ποσοστό επανεμφάνισης 25,3 /1000 ασθενών/ετών σε ασθενείς με antiTNFα και 38,3 /1000 ασθενείς/έτη χωρίς θεραπεία με DMARD (μειωμένος κίνδυνος)

Ø Σε αντίθεση με τα δεδομένα RABBIT 45,5 /1000 ασθενών/ετών σε antiTNFα και 31,4 /1000 ασθενείς/έτη που έλαβαν csDMARD, που αντιστοιχούσαν σε μη αναμενόμενη αναλογία αυξημένου ποσοστού επανεμφάνισης.

Ø Αυτό εξηγείται από το γεγονός ότι οι Γερμανοί Ρευματολόγοι χρησιμοποίησαν antiTNFα στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (77%) κατά τα πρώτα 10 χρόνια μετά τη διάγνωση του καρκίνου, ενώ μόνο το 42% των ασθενών στο Ηνωμένο Βασίλειο έλαβαν θεραπεία με antiTNFα εντός της ίδιας περιόδου.

Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62:755–763.

Strangfeld A, Hierse F, Rau R, et al. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:R5.

Ø Η ομάδα **BSRBR** επανεξετάστηκε το 2016 και από 18.000 ασθενείς με RA, οι 425 ταυτοποιήθηκαν ως έχοντες ιστορικό καρκίνου. Συνολικά 243 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με antiTNFα, 23 με rituximab (RTX) και 159 με csDMARDs.

Ø Εντοπίστηκαν 101 νέες περιπτώσεις κακοηθειών. Οι ρυθμοί ήταν 33,3 /1000 ασθενείς/έτη στην ομάδα antiTNFα, 24,7 /1,000 ασθενείς/έτη στην ομάδα RTX και 53,8 /1,000 ασθενείς/έτη στην ομάδα csDMARD.

Ø Ο ρυθμός κινδύνου (HR) προσαρμοσμένος ως προς την ηλικία και το φύλο ήταν 0,55 για τους antiTNFα και 0,43 για την RTX, χωρίς σημαντικές διαφορές σε σύγκριση με τα csDMARD.

Ø Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι αυτοί οι ασθενείς που επιλέχθηκαν να λάβουν είτε antiTNFα είτε RTX δεν είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο επαναλαμβανόμενων ή νέων προσβεβλημένων κακοηθειών σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν csDMARD.

∅ Πρόσφατη μεταανάλυση περιελάμβανε 9 μελέτες κοότης παρατήρησης, με συνολικά 11679 ασθενείς με ιστορικό καρκίνου. Από αυτούς, 3707 ασθενείς έλαβαν antiTNFa και συγκρίθηκαν με 7972 ασθενείς που έλαβαν csDMARD ή χωρίς ανοσοκατασταλτική θεραπεία.

∅ Στην ομάδα antiTNFa 298 παρουσίασαν (νέο καρκίνο ή επανεμφάνιση καρκίνου) και στην ομάδα ελέγχου 625. Τα συγκεντρωτικά ποσοστά εμφάνισης ήταν 3,2 ανά 100 ασθενείς/έτη [95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI), 2,1-4,9 στην ομάδα antiTNFa και 3,6 ανά 100 ασθενείς/έτη (95% CI, 2,3-5,6) στην ομάδα ελέγχου (μη σημαντική διαφορά).

∅ Κατά την ανάλυση διαφορετικών τύπων καρκίνου χωριστά (συμπαγείς όγκοι, καρκίνος του δέρματος, όλοι οι καρκίνοι εκτός του δέρματος), δεν υπήρχε σημαντική διαφορά μεταξύ της ομάδας antiTNFa και της ομάδας ελέγχου.

∅ Μια άλλη πρόσφατη μεταανάλυση περιελάμβανε 8 μελέτες με ασθενείς με PA, 8 με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) και 1 μελέτη με ασθενείς με Ψωρίαση. Η ανάλυση περιελάμβανε 11702 ασθενείς με προηγούμενη κακοήθεια και 1698 περιστατικά δευτεροπαθούς ή επαναλαμβανόμενου καρκίνου.

∅ Τα ποσοστά εμφάνισης ή επανεμφάνισης καρκίνου ήταν παρόμοια μεταξύ των ασθενών που έλαβαν antiTNFa, άλλη θεραπεία με ανοσοκαταστολή ή/και χωρίς ανοσοκαταστολή.

Micic D, Komaki Y, Alavanja A, et al. J Clin Gastroenterol 2017. [Epubahead of print]
Shelton E, Laharie D, Scott FI, et al. Gastroenterology 2016; 151:97–109.e4.

Καρκίνος Μαστού

- Ø Ο πιο συχνός >10% (30% < των 55 ετών), ο κίνδυνος αυξάνεται με την ηλικία. Ποσοστό 75-85% συναντάται σε ασθενείς με RA.
- Ø Το *Σουηδικό registry ARTIS* έδειξε ότι, για κάθε ασθενή με RA που ξεκίνησε θεραπεία με antiTNFα και ιστορικό καρκίνου του μαστού, σε σχέση με τους naïve antiTNFα RA ασθενείς (συνολικά, 120 ασθενείς και από τις 2 ομάδες), 9 ασθενείς εμφάνισαν υποτροπή καρκίνου του μαστού (antiTNFα) και 16 (antiTNFα naïve).
- Ø Όμως, πρέπει να ληφθεί υπόψη ότι ο διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση του καρκίνου έως την έναρξη του antiTNFα ήταν 9,4 έτη και μόνο το 15% των ασθενών άρχισαν θεραπεία με antiTNFα εντός 5 ετών από τη διάγνωση του καρκίνου του μαστού.
- Ø Επομένως παραμένει ασαφές, αν οι γυναίκες με πρόσφατα διαγνωσμένο καρκίνο του μαστού μπορούν να λάβουν antiTNFα με ασφάλεια.
- Ø Σε άλλη μελέτη από *δεδομένα του Medicare* αναλύθηκαν τα ποσοστά της υποτροπής του καρκίνου του μαστού σε 2684 γυναίκες με προγενέστερο καρκίνο του μαστού, από τις οποίες 107 ασθενείς υποτροπίασαν. Συγκρίθηκαν χρήστες και μη χρήστες MTX, θειοπουρινών και antiTNFα και δεν διαπιστώθηκε κίνδυνος επανεμφάνισης του καρκίνου του μαστού μεταξύ των ομάδων θεραπείας.
- Ø Ένας περιορισμός αυτής της ανάλυσης είναι η σχετικά σύντομη παρακολούθηση (μέση παρακολούθηση από 2,4 έως 3,4 έτη). Λόγο της μακράς λανθάνουσας περιόδου υποτροπής του καρκίνου του μαστού, αυτή η παρακολούθηση φαίνεται πολύ σύντομη.
- Ø Λαμβάνοντας όλα τα στοιχεία μαζί, αυξάνονται τα δεδομένα ότι οι antiTNFα, μπορεί να χρησιμοποιηθούν με σχετική ασφάλεια σε ασθενείς με ιστορικό καρκίνου του μαστού.

Raaschou P, Frisell T, Askling J, Group AS. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:2137–2143.

Mamtani R, Clark AS, Scott FI, et al. *Arthritis Rheumatol* 2016; 68:2403–2411.

Καρκίνος του τραχήλου της μήτρας

- ∅ Το ερώτημα πόσο συχνά οι ασθενείς με αρθρίτιδα (PA, AS, PsA) με ιστορικό δυσπλασίας του τραχήλου της μήτρας αναπτύσσουν καρκίνο.
- ∅ Τα δεδομένα από το *Δανέζικο μητρώο DANBIO*, δείχνουν ότι από τους 806 ασθενείς με δυσπλασία του τραχήλου, κανένας ανεξάρτητα από τη λήψη csDNARD ή antiTNFa, δεν προχώρησε σε επέμβαση καρκίνο του τραχήλου της μήτρας.
- ∅ Παρόμοια ανάλυση έγινε στο BSRBR, με 238 ασθενείς RA και καρκίνο του τραχήλου της μήτρας in situ από τους οποίους 48/2654 ασθενείς εκτέθηκαν μόνο σε csDMARDs και 190/9084 σε antiTNFa.
- ∅ Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης, αναφέρθηκαν 2 περιστατικά τύποι στην ομάδα csDMARD, αλλά κανένας στην ομάδα antiTNFa.
- ∅ Συμπερασματικά, για την δυσπλασία του τραχήλου, δεν υπάρχει ένδειξη υψηλότερου κινδύνου πρόκλησης κακοήθειας λόγω της θεραπείας με antiTNFa.

Cordtz R, Mellemkjaer L, Glinborg B, et al. *Ann Rheum Dis* 2015; 74:1479–1480.

Mercer LK, Low AS, Galloway JB, et al. *Ann Rheum Dis* 2013; 72:143–144.

Καρκίνος του δέρματος

- Ø Ο κίνδυνος μη μελανωματικού καρκίνου είναι αυξημένος σε ασθενείς με RA. Η θεραπεία με antiTNFa δεν επιδεινώνει περαιτέρω τον κίνδυνο βασικοκυτταρικού καρκίνου.
- Ø Ανάλυση δεδομένων από 11 μητρώα βιολογικών φαρμάκων σε 9 ευρωπαϊκές χώρες δεν εντόπισε αυξημένο κίνδυνο μελανώματος.
- Ø Στο *Σουηδικό μητρώο ARTIS*, 54 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με antiTNFa και 295 ασθενείς με csDMARD είχαν ιστορικό διηθητικού ή in situ μελανώματος όταν άρχισαν τη θεραπεία.
- Ø Από αυτούς, 3 (ομάδα antiTNFa) και 10 (ομάδα csDMARD) ανέπτυξαν νέο μελάνωμα κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης [αναλογία κινδύνου 3,2 (95% CI, 0,8-13,1) για τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με antiTNFa]. Μη σημαντική τριπλή αύξηση.
- Ø Όσον αφορά τη θεραπεία με άλλους ΒΠ μη antiTNFa, δεν υπάρχουν δεδομένα.
- Ø Όσον αφορά τη θεραπεία με tocilizumab, ο σημαντικός ρόλος της IL-6 στην αναστολή ανάπτυξης του μελανώματος πρώιμου σταδίου θα πρέπει να ληφθεί υπόψη.

Mercer LK, Green AC, Galloway JB, et al. *Ann Rheum Dis* 2012; 71:869–874.

Mercer LK, Askling J, Raaschou P, et al. *Ann Rheum Dis* 2017; 76:386–391.

Bonny M, Buyse V, Suys E. *J Am Acad Dermatol* 2012; 67:e78–e79.

Θέση της RTX

Ø Παρατηρείται. αύξηση χρήσης της RTX ως θεραπεία επιλογής σε ασθενείς με ιστορικό καρκίνου.

Ø Σε πρόσφατη ανάλυση της *DANBIO*, η RTX χρησιμοποιήθηκε ως πρώτος ΒΠ μετά τη διάγνωση του καρκίνου στο 30% των ασθενών, έναντι άλλων antiTNFα.

Ø Ωστόσο, η καταστολή των Β κυττάρων μπορεί να οδηγήσει σε εξασθενημένη ανοσολογική παρακολούθηση του καρκίνου και συνεπώς μπορεί θεωρητικά να προάγει τις κακοήθειες.

Ø Σε μια μακροπρόθεσμη μελέτη έκβασης μετά από χημειοθεραπεία υψηλής δόσης από την ομάδα μελέτης λεμφώματος στο *Ιταλικό Registry*, η RTX ήταν ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη δευτερογενών συμπαγών όγκων.

Ø Ωστόσο, αυτό το αποτέλεσμα ίσως οφείλεται στη συγχορήγηση πολυ-χημειοθεραπείας σε υψηλές δόσεις.

Ø Παρά τον υψηλότερο κίνδυνο μιας δεύτερης κακοήθειας, η συνολική επιβίωση σε αυτή τη μελέτη ήταν σημαντικά καλύτερη στους ασθενείς που έλαβαν RTX σε σύγκριση με την ομάδα που δεν έλαβε RTX.

Dreyer L, Cordtz RL, Hansen IMJ, et al. *Ann Rheum Dis* 2017. [Epub ahead of print]
Frisell T, Baecklund E, Bengtsson K, et al. *Ann Rheum Dis* 2017. [Epub ahead of print]
Tarella C, Passera R, Magni M, et al. *J Clin Oncol* 2011; 29:814–824.

Κατευθυντήριες οδηγίες ACR

- ∅ Για τον καρκίνο του δέρματος, οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν τη χρήση csDMARD σε σχέση με τους ΒΠ ή Tofacitinib, (μη ισχυρές συστάσεις).
- ∅ Στα λεμφώματα, να προτιμάται η RTX έναντι των antiTNFa (ισχυρές συστάσεις), αλλά υπάρχουν χαμηλής αξίας αποδεικτικά στοιχεία.
- ∅ Συνδυασμός DMARD ή Abatacept ή Tocilizumab συνιστάται υπό όρους, έναντι των antiTNFa και πάλι με πολύ χαμηλής αξίας αποδεικτικά στοιχεία.
- ∅ Για ασθενείς με ιστορικό συμπαγούς μάζας, δεν υπάρχουν ειδικές συστάσεις.
- ∅ Η αναφορά για τη σύσταση που δηλώνει ότι η RTX πρέπει να προτιμάται έναντι του antiTNFa είναι μια μελέτη χωρίς επαρκή δεδομένα.
- ∅ Επιπλέον, η σύσταση ότι ο συνδυασμός DMARDs είναι προτιμότερος έναντι του antiTNFa είναι αντίθετος με τα δεδομένα πρόσφατης μετα-ανάλυσης.
- ∅ Ούτε οι κατευθυντήριες γραμμές EULAR 2016, αλλά ούτε και η κατευθυντήρια γραμμή NICE (2009, αναθεώρηση 2017) καθορίζουν συστάσεις για ασθενείς με ιστορικό κακοήθειας.
- ∅ Συμπερασματικά, η καλύτερη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών με PA και ιστορικό καρκίνου είναι ακόμη άγνωστη.
- ∅ Υπάρχει αυξανόμενος αριθμός αποδεικτικών στοιχείων, ότι η θεραπεία με antiTNFa δεν αυξάνει τον κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου.
- ∅ Τα διαθέσιμα δεδομένα για το RTX δείχνουν επίσης ένα καλό προφίλ ασφάλειας σε ασθενείς με PA με προηγούμενες κακοήθειες που υποβάλλονται σε θεραπεία με RTX.
- ∅ Για όλα τα άλλα bDMARDs δεν υπάρχουν δεδομένα.

Singh JA, Saag KG, Bridges SL Jr, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2016; 68:1–25.

Dixon WG, Watson KD, Lunt M, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2010; 62:755–763. Shelton E, Laharie D, Scott FI, et al. Gastroenterology 2016; 151:97–109.e4.

Smolen JS, Landewe R, Bijlsma J, et al. Ann Rheum Dis 2017;76:960–977.



Accelerated atheromatosis and arteriosclerosis in primary systemic vasculitides: current evidence and future perspectives

Ourania D. Argyropoulou^a, Athanase D. Protogerou^a, and Petros P. Sfikakis^b



Volume 30 • Number 1 • January 2018

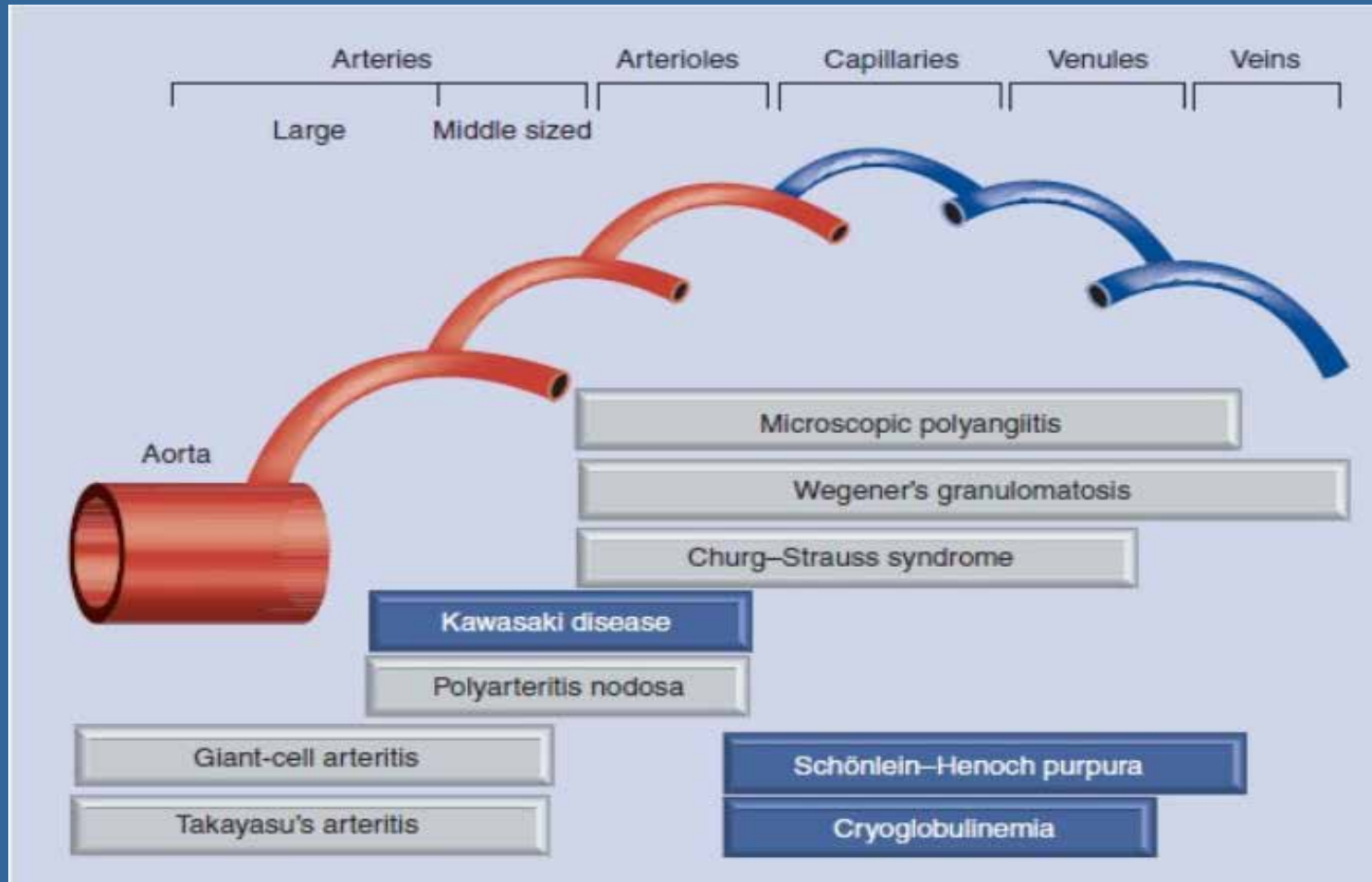
Αθηρωμάτωση - Αρτηριοσκλήρυνση

Ø **Αθηρωμάτωση:** Η διαδικασία δημιουργίας και ανάπτυξης αθηρωματικών πλακών στην εσωτερική επιφάνεια των αρτηριών

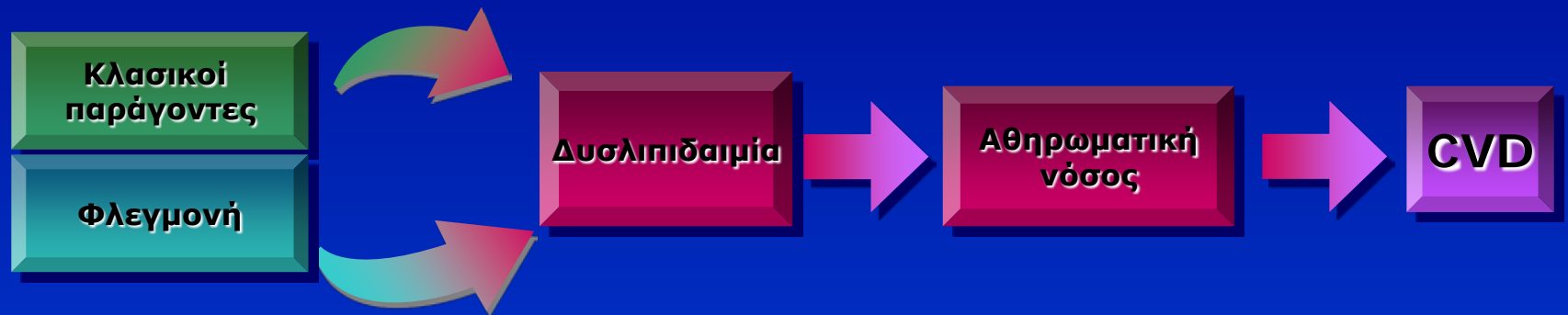
Ø **Αρτηριοσκλήρυνση:** προοδευτική εκφύλιση του τοιχώματος των αγγείων που οδηγεί σε απώλεια της ελαστικότητάς τους (stiffness) και καταλήγει σε προσβολή του οργάνου-στόχος συννηθέστερα την καρδιά και τον εγκέφαλο

Αγγειίτιδες κατάταξη

Οι πρωτοπαθείς συστηματικές αγγειίτιδες (PSV) είναι, ετερογενής ομάδα σπάνιων και δυνητικά απειλητικών για τη ζωή, νοσημάτων, που χαρακτηρίζονται από φλεγμονή του αγγειακού τοιχώματος



ΡΑ/ΨΑ και αθηρωματική νόσος



Αγγειίτιδες και αθηροσκλήρυνση



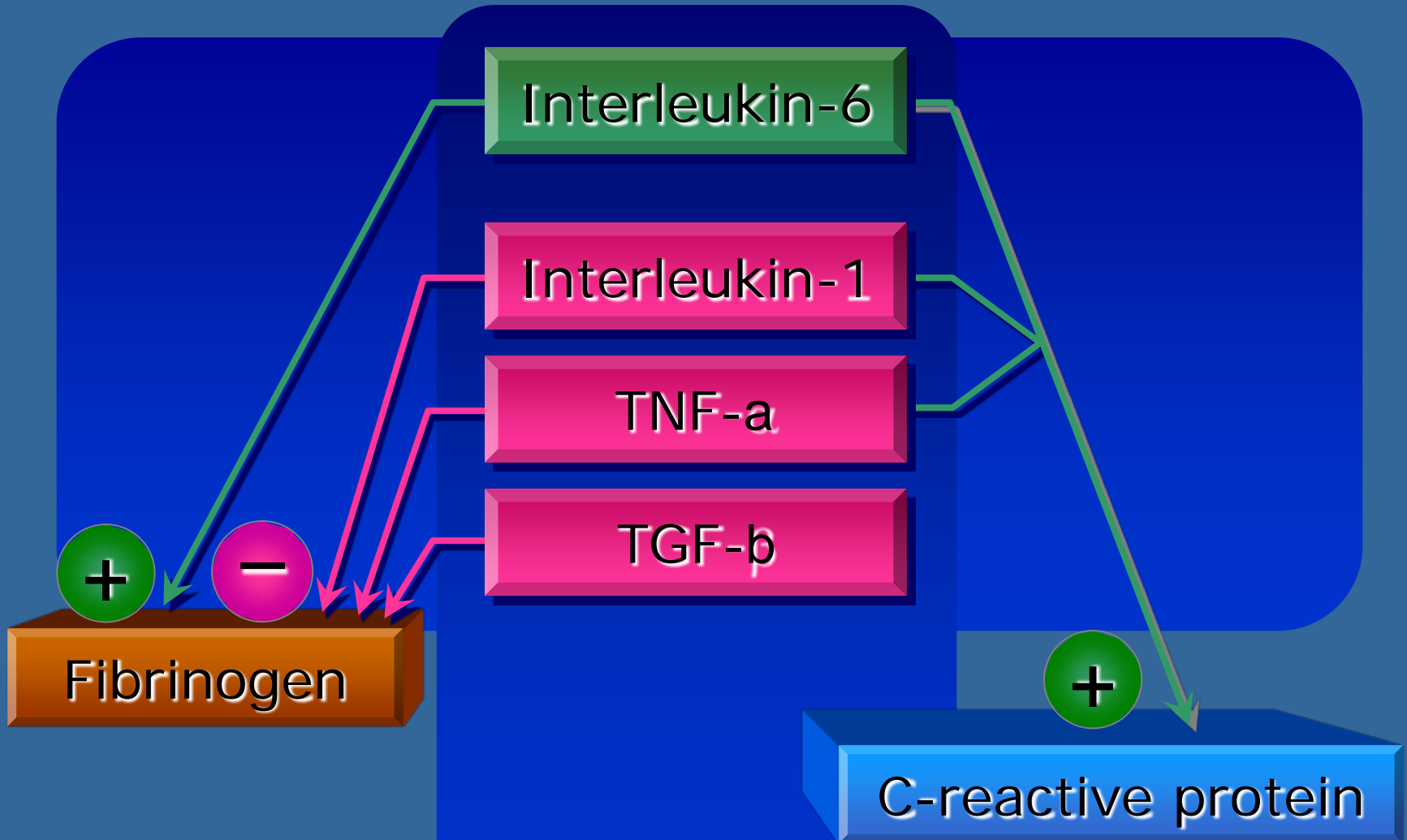
Παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου

Κλασικοί παράγοντες

- ✦ Μεγάλη ηλικία
 - ✦ Άνδρες
 - ✦ Παχυσαρκία
 - ✦ Υπέρταση
 - ✦ Κάπνισμα
 - ✦ Οικογενειακό ιστορικό πρώιμης αθηροσκλήρυνσης
 - ✦ Δυσλιπιδαιμία
 - ✦ Απουσία άσκησης
 - ✦ Σακχαρώδης διαβήτης
-

Φλεγμονώδης απάντηση στην αθηρωμάτωση

Κυτταροκίνες και φλεγμονή



CRP

Οψωνινοποίηση της
LDL

Αύξηση των
MCP και CAM

Ενεργοποίηση
του C

Ευαισθητοποίηση
του ενδοθηλίου

Διήθηση των
μονοκυττάρων

Ενεργοποίηση του
ενδοθηλίου

Επίθεση
των
T κυττάρων

Σχηματισμός αφρωδών
κυττάρων

Συστράτευση κυττάρων
φλεγμονής

Βλάβη του
ενδοθηλίου

ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑ

Σχηματισμός αθηρ. πλάκας

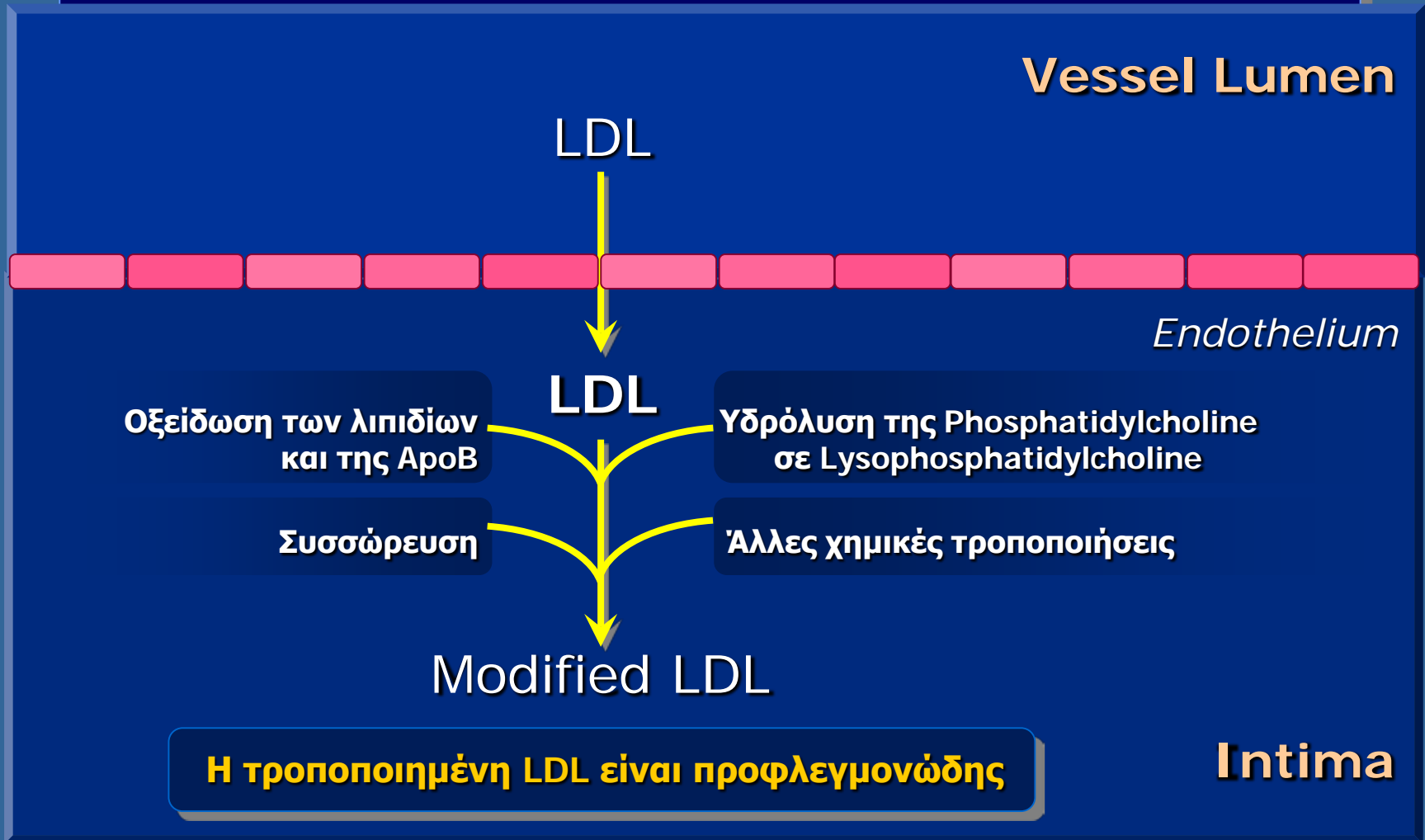
Ρήξη αθηρ. πλάκας

Φλεγμονή και επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση

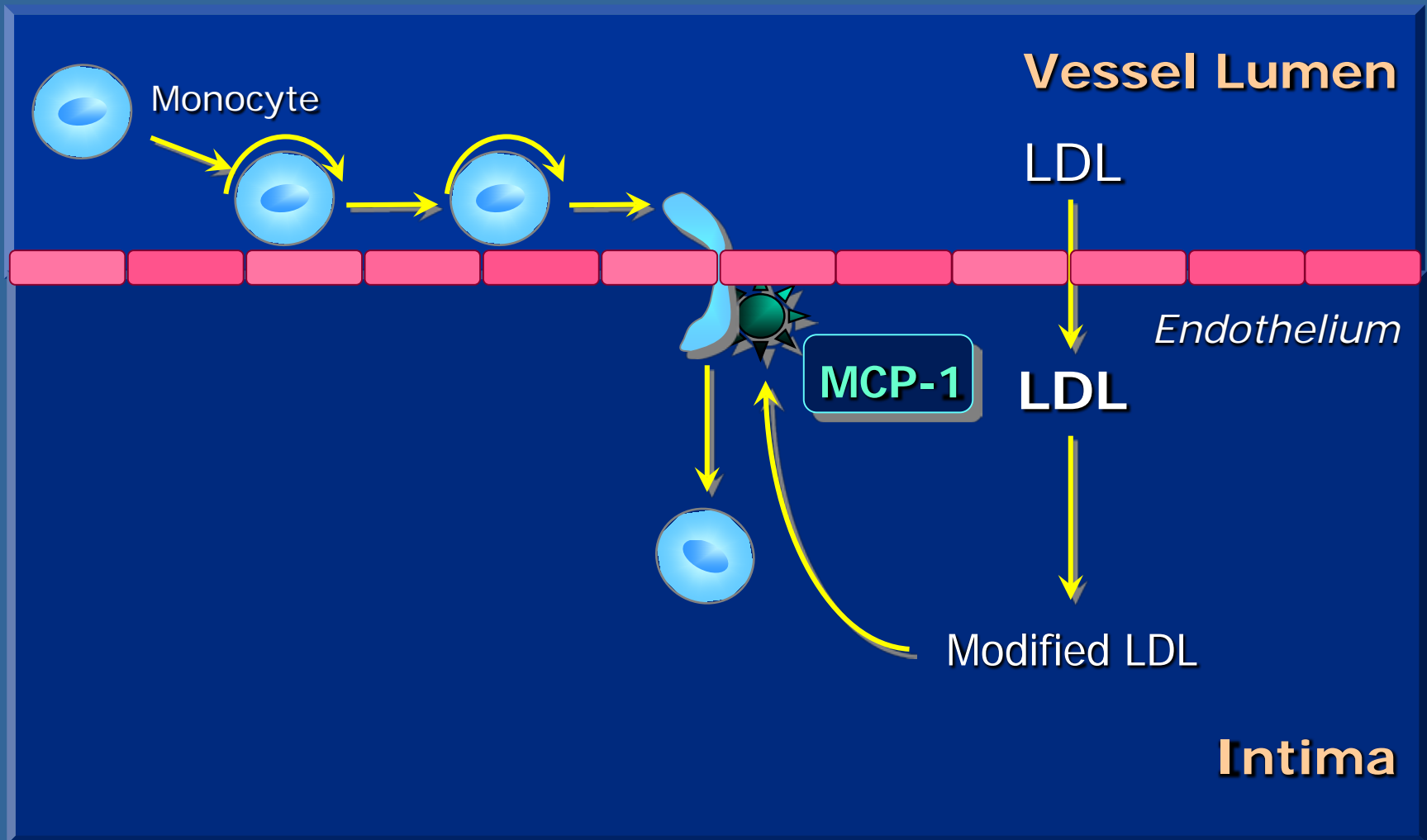


Ο ρόλος της LDL στη φλεγμονή

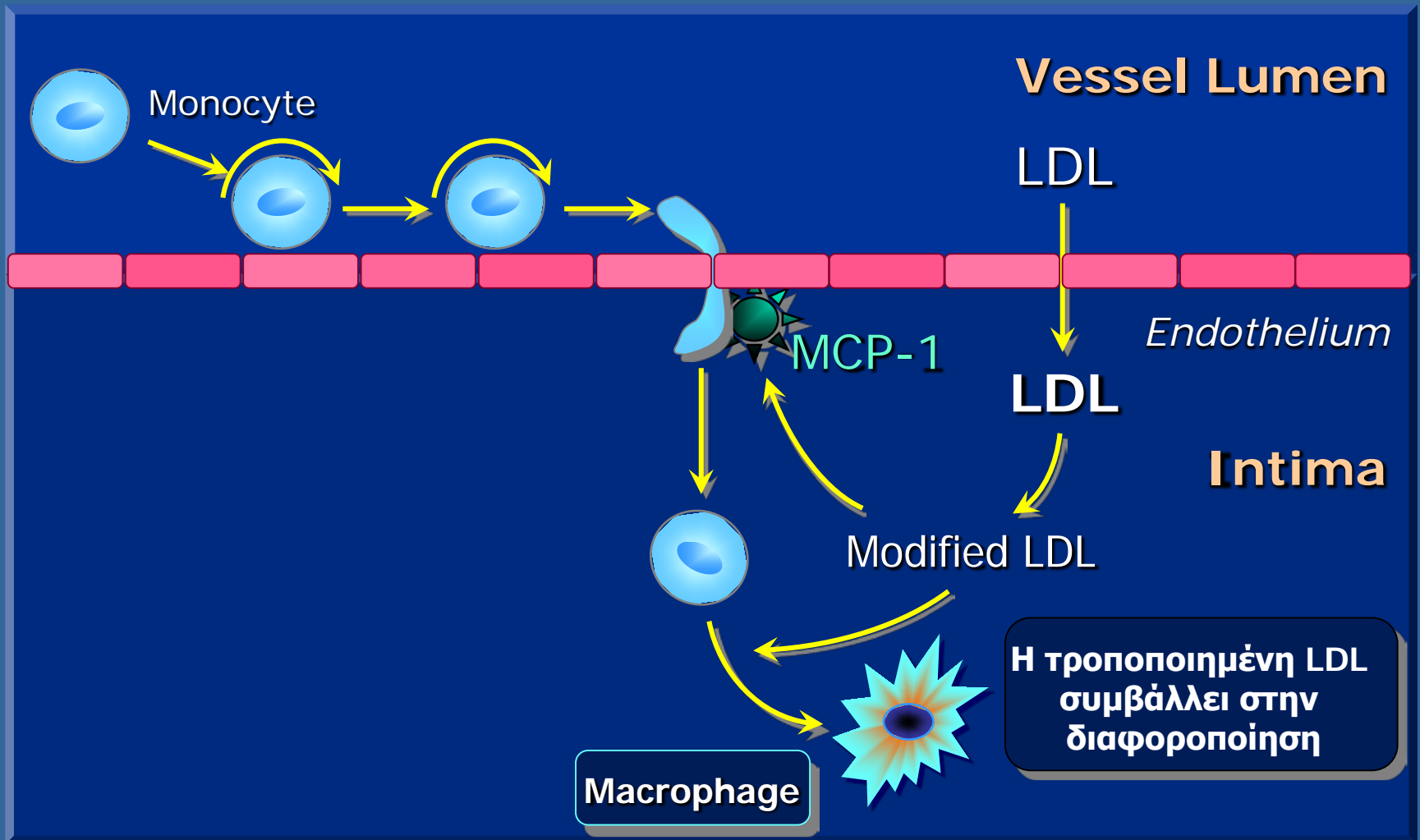
Η LDL εισέρχεται στο αρτηριακό τοίχωμα και τροποποιείται



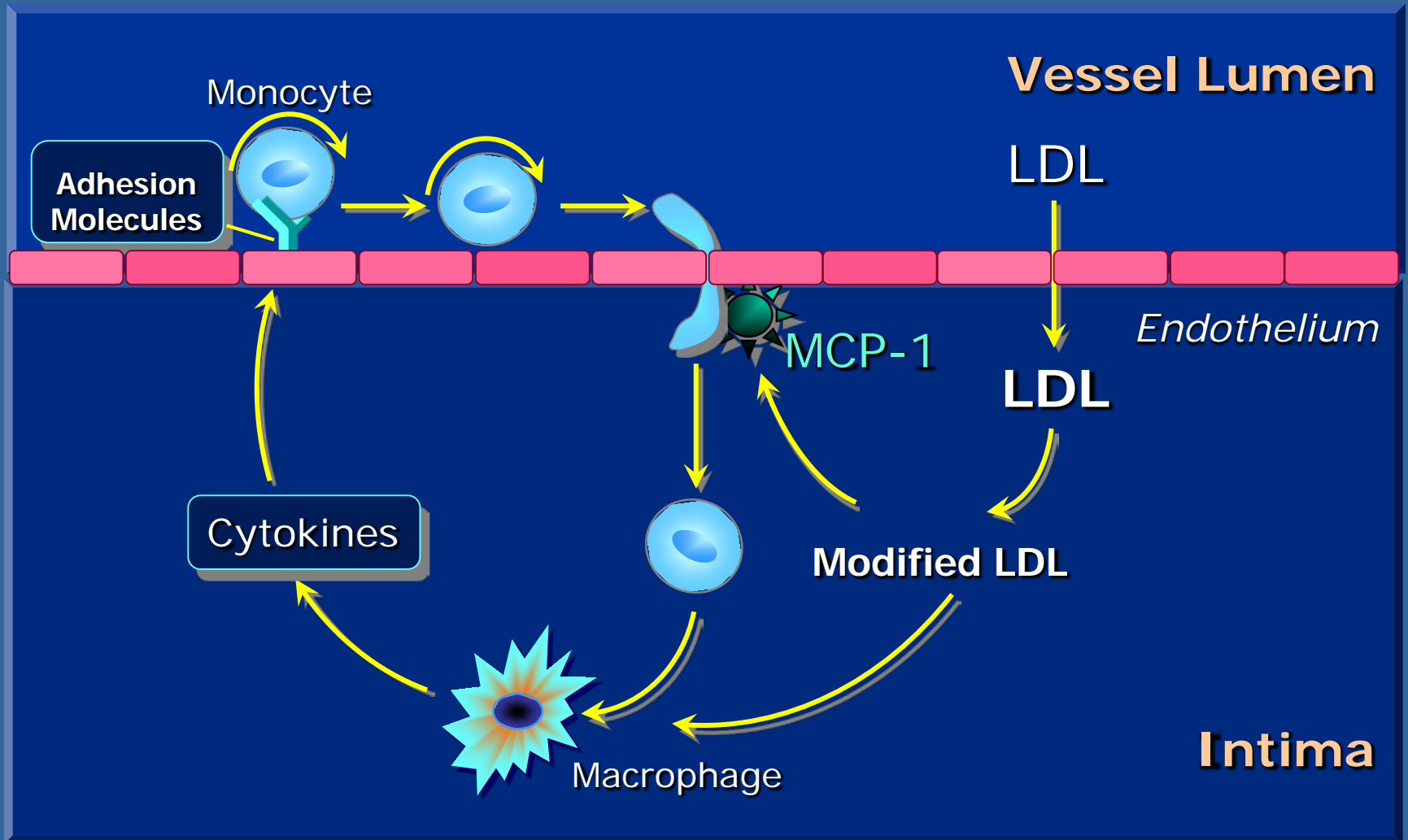
Η τροποποιημένη LDL δραστηριοποιεί την έκφραση της MCP-1 στα ενδοθηλιακά κύτταρα



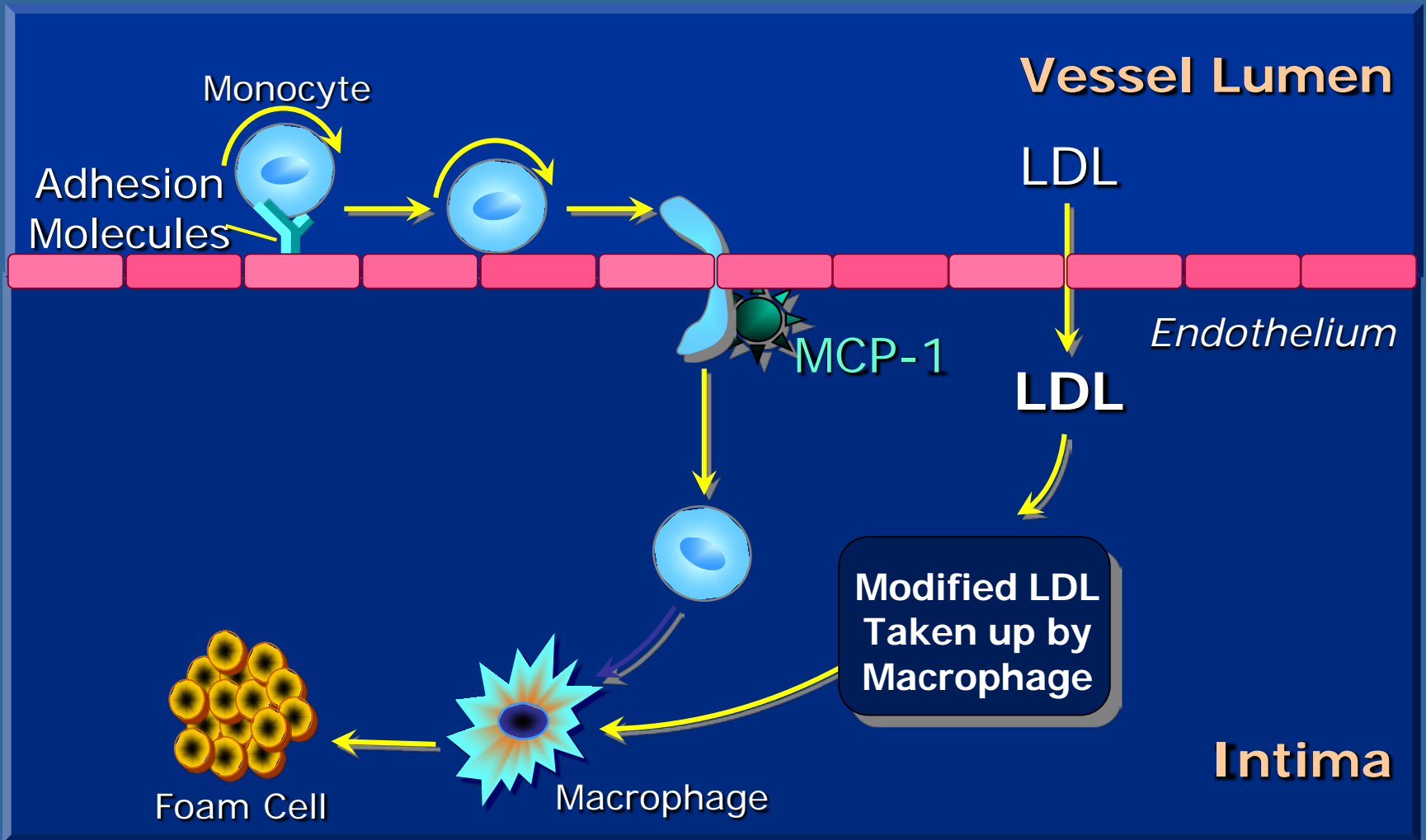
Διαφοροποίηση των μονοκυττάρων σε μακροφάγα



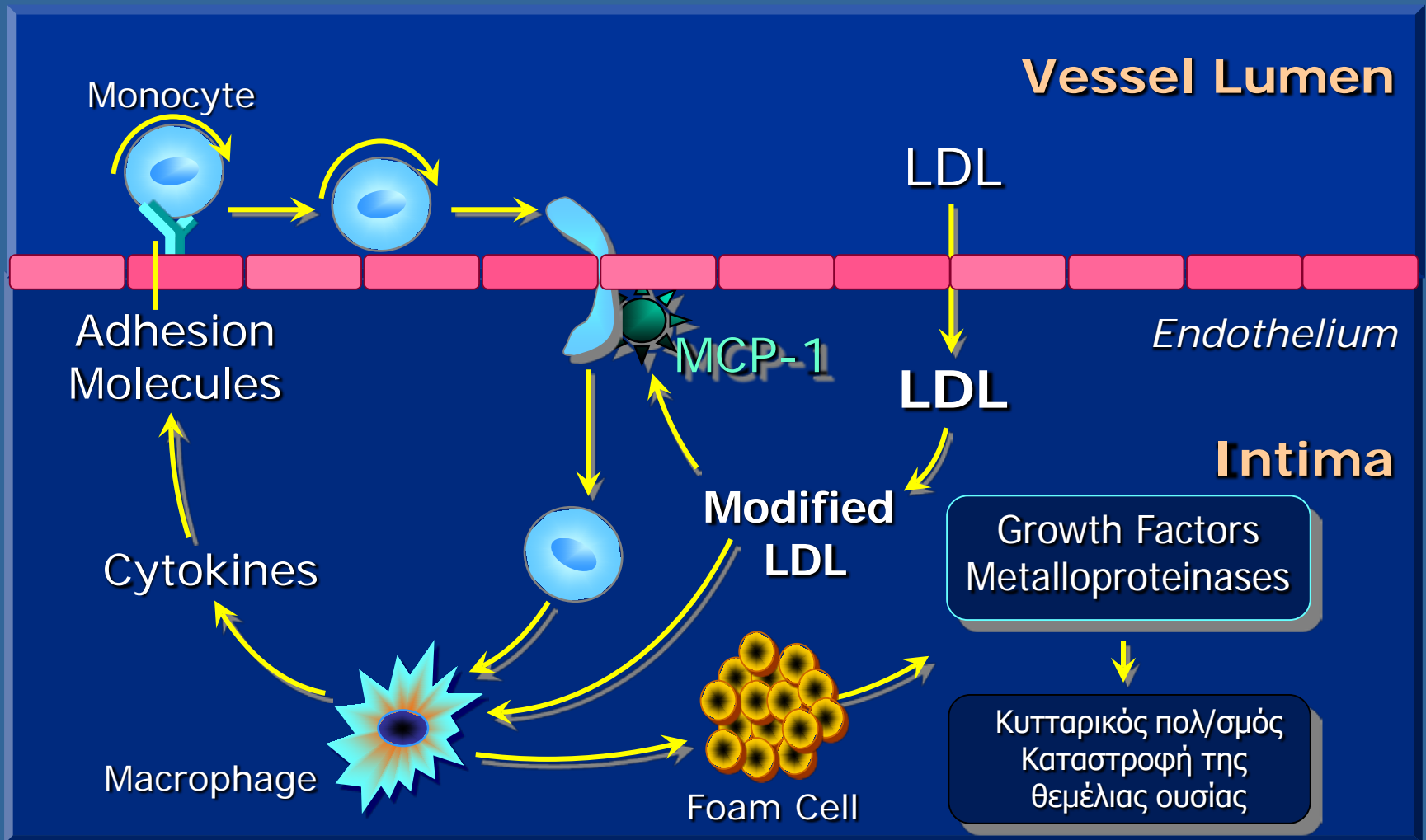
Η τροποποιημένη LDL ωθεί τα μακροφάγα στην απελευθέρωση κυτταροκινών οι οποίες διεγείρουν την έκφραση προσκολλητικών μορίων στα ενδοθηλιακά κύτταρα



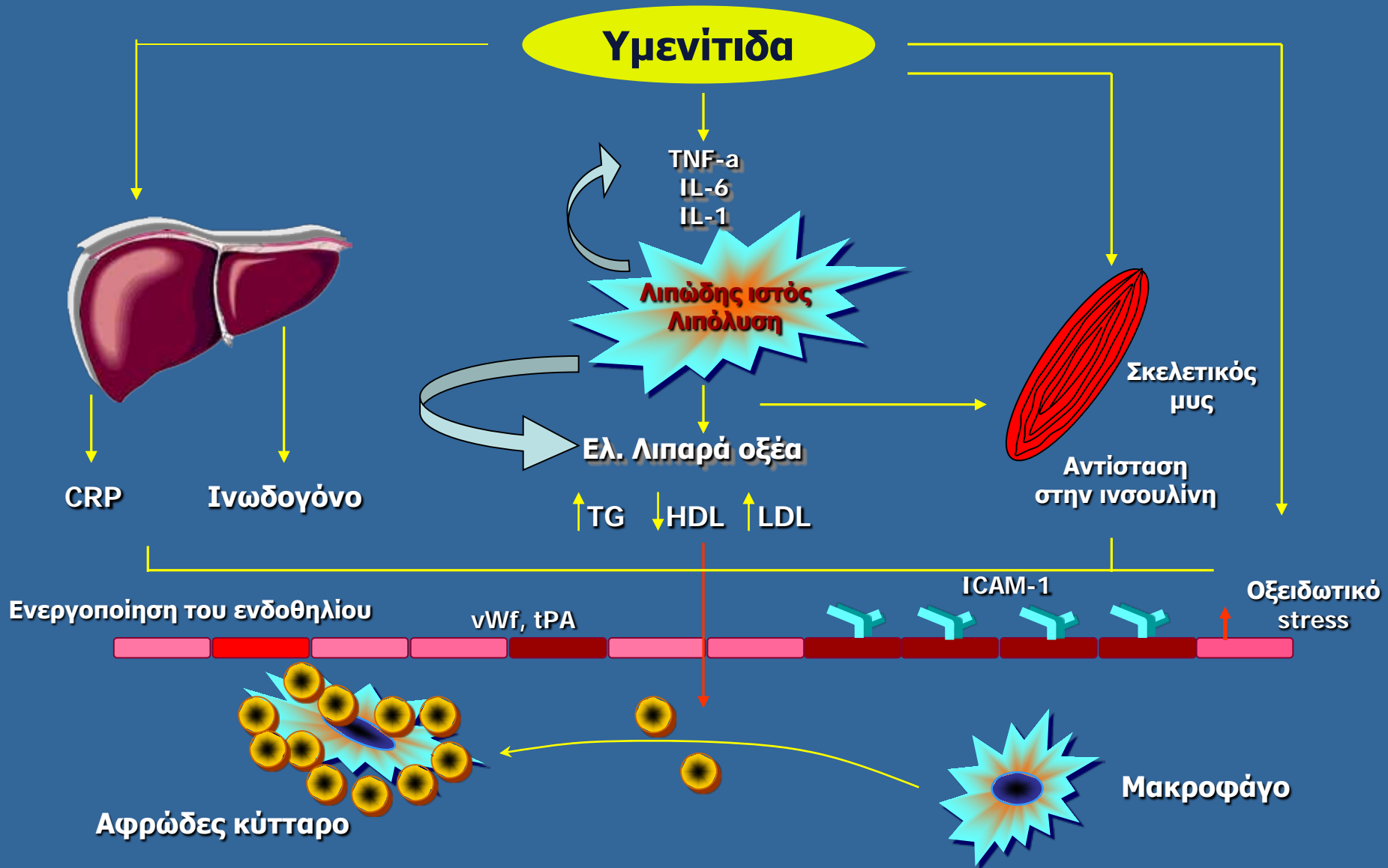
Έκφραση υποδοχέων στα μακροφάγα – πρόσληψη της τροποποιημένης LDL



Τα μακροφάγα και τα αφρώδη κύτταρα εκφράζουν παράγοντες ανάπτυξης και πρωτεϊνάσες



Από την υμενίτιδα στην επιταχυνόμενη αθηροσκλήρυνση



Αθηρωμάτωση - Αρτηριοσκλήρυνση

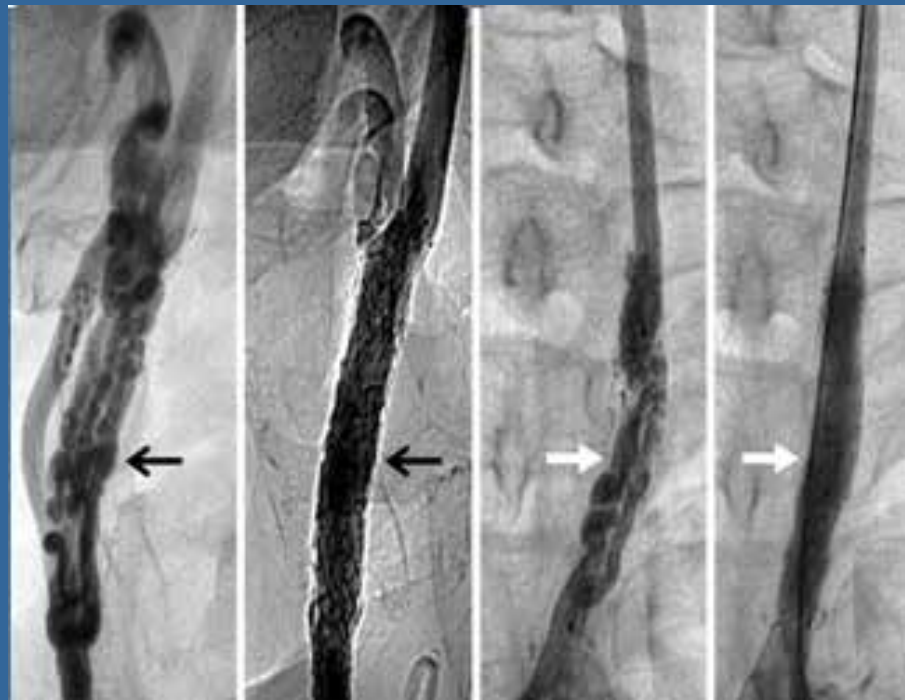
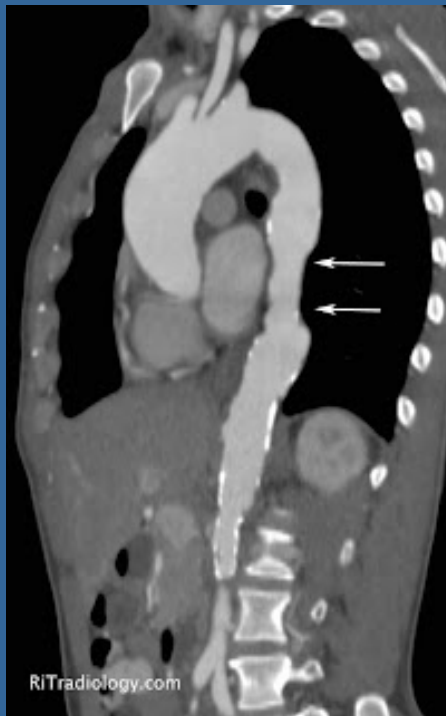
∅ **Αθηρωμάτωση:** Η διαδικασία δημιουργίας και ανάπτυξης αθηρωματικών πλακών στην εσωτερική επιφάνεια των αρτηριών

∅ **Αρτηριοσκλήρυνση:** προοδευτική εκφύλιση του τοιχώματος των αγγείων που οδηγεί σε απώλεια της ελαστικότητάς τους (*stiffness*) και καταλήγει σε προσβολή του οργάνου-στόχος συνηθέστερα την καρδιά και τον εγκέφαλο

Αντιπροσωπεύουν δύο διαφορετικές οδούς αρτηριακής βλάβης, οι οποίες αν και μοιράζονται μερικούς κοινούς παράγοντες κινδύνου, έχουν διαφορά στις βλάβες και την παθοφυσιολογία.

Αρτηρίτιδα Takayasu

- § Χρόνια φλεγμονώδης κοκκιωματώδης αγγειίτιδα
- § Άσφυγμη νόσος, παναορτίτιδα
- § Γυναίκες μεταξύ 10 και 30 ετών
- § Σημαντικά αυξημένος κίνδυνος καρδιαγγειακών επιπλοκών
- § Ανευρύσματα εγκεφαλικών αγγείων, αορτής



Αρτηρίτιδα Takayasu

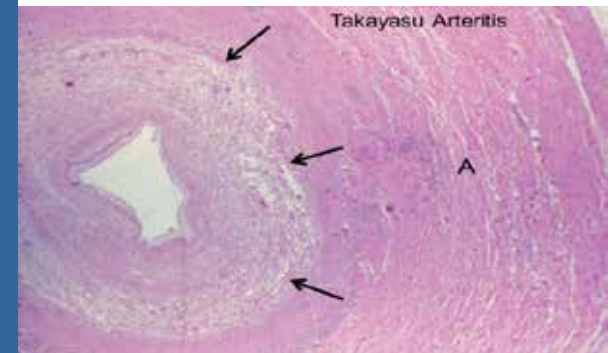
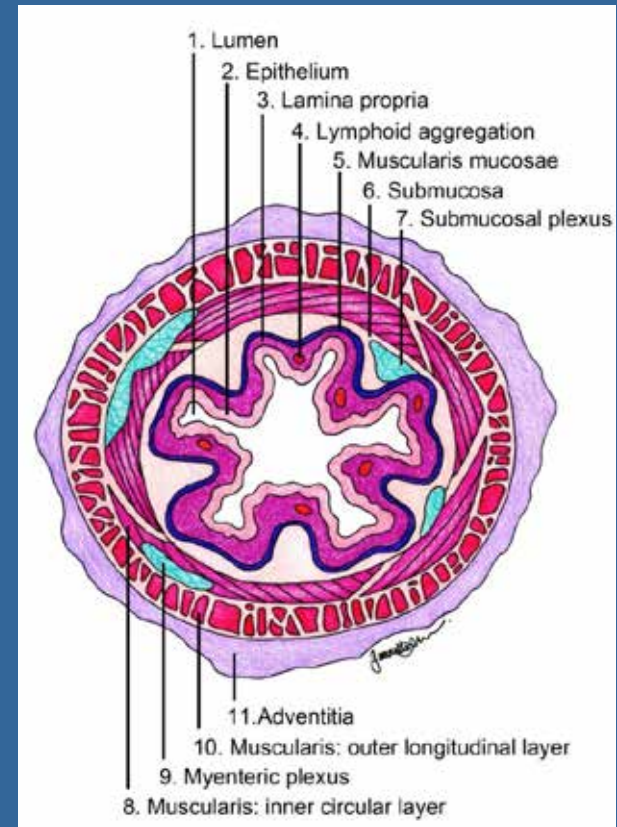
□ Έναρξη φλεγμονής από τον έξω χιτώνα (*adventitia*) στον έσω (*intima*) που οδηγεί σε τμηματική στένωση, απόφραξη, διαστολή και ανεύρυσμα.

□ The “**Outside-In model**”, from adventitia to intima.

□ Ιστολογικά, χαρακτηρίζεται ως «παναρτηρίτιδα» σε όλα τα στρώματα του αρτηριακού τοιχώματος

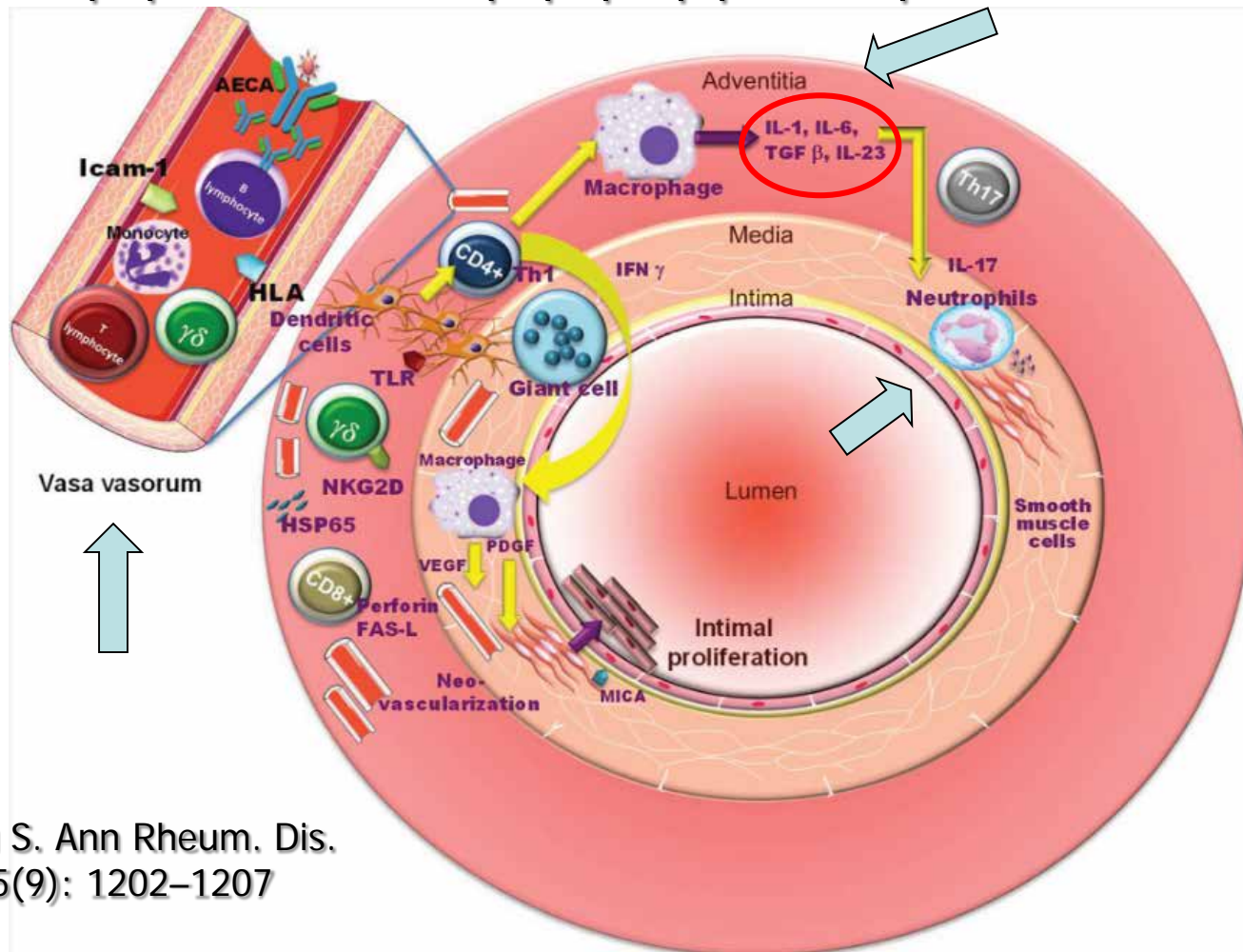
□ Τυπικές αθηρωματικές αλλοιώσεις (καταστροφή των μεσαίων λείων μυικών ινών και των ελαστικών στρωμάτων, κυτταρική διήθηση και διάχυτη ίνωση με κυτταρική διήθηση γύρω από τη (*vasa vasorum*))

□ Εμφανίζονται, τμηματικές στενώσεις και ανέπαφες περιοχές.



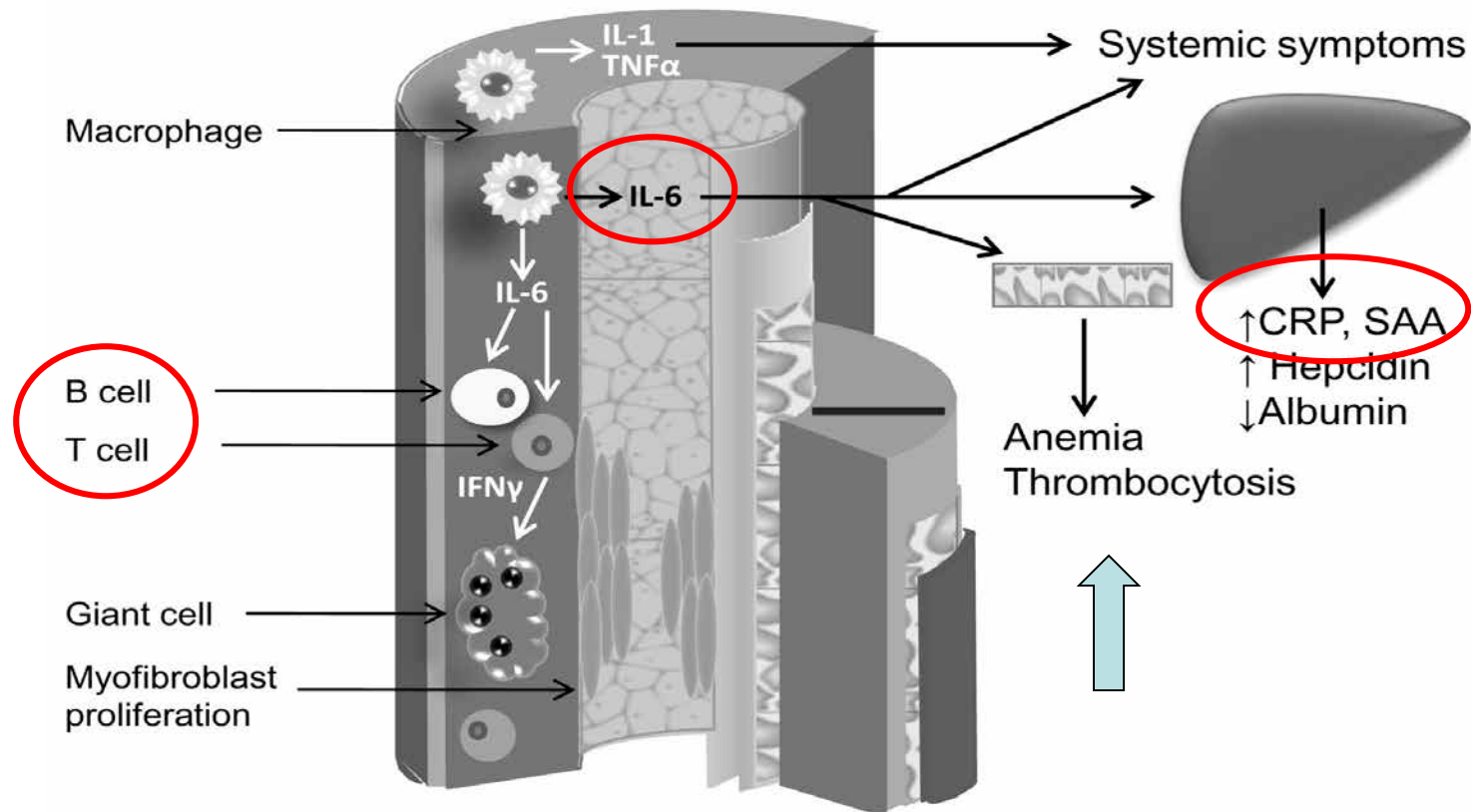
Αρτηρίτιδα Takayasu

- Vasa vasorum (T cells, NK, Th cells, DC, μονοκύτταρα, ουδετερόφιλα)
- Επίθεση στην adventitia, και media
- Υπερπαραγωγή κυτταροκινών, προσκολλητικών μορίων, IL-6 και IL-1.
- Ενεργοποίηση των EC και διήθηση λεμφοκυττάρων.



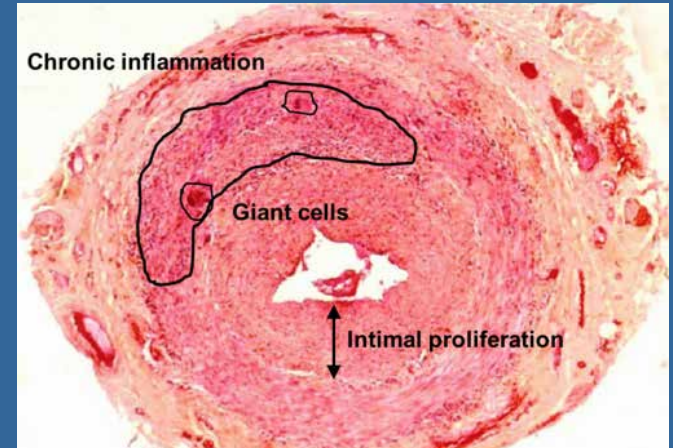
Αρτηρίτιδα Takayasu και IL-6

- Αύξηση της IL-6 στον ορό και το αρτηριακό τοίχωμα.
- Συμβάλλει στη διαφοροποίηση των T και B λεμφοκυττάρων, την έκφραση Th17 και τον πολλαπλασιασμό των μυοϊνοβλαστών.
- Υπεύθυνη για τη σύνθεση πρωτεϊνών οξείας φάσης (CRP) και (SAA) από τα ηπατοκύτταρα
- Αναιμία χρόνιας νόσου, θρομβοκυττάρωση και υποαλβουμιναιμία.



Γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα (GCA)

- § Χρόνια φλεγμονώδης κοκκιωματώδης αγγειίτιδα
- § Μεγάλες και μεσαίες αρτηρίες
- § Γυναίκες /άνδρες > 50 ετών
- § Διπλασιασμός των καρδιαγγειακών επιπλοκών
- § Άυξηση > 17 φορές δημιουργίας αορτικών ανευρυσμάτων



Αρτηρίτιδα GCA

α Έναρξη φλεγμονής από τον έξω χιτώνα (*adventitia*) στον έσω (*intima*) μέσω των (*vasa vasorum*).

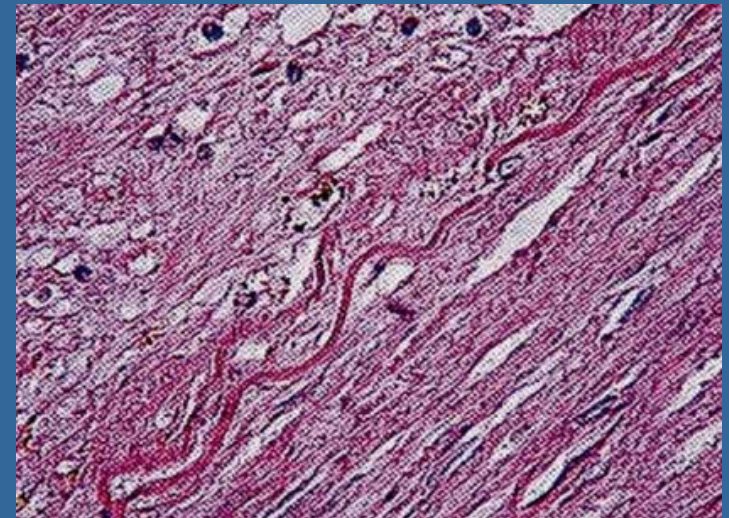
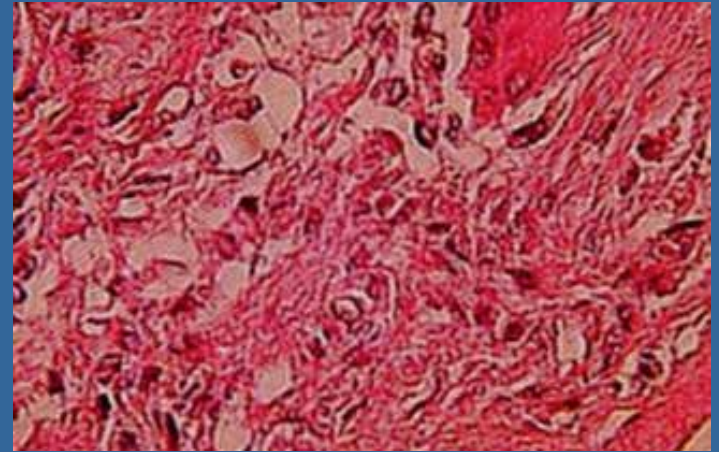
α Προσβάλλει όλα τα στρώματα του αρτηριακού τοιχώματος

α Χαρακτηριστική η διείσδυση των γιγαντοκυττάρων στον μέσο και έσω χιτώνα.

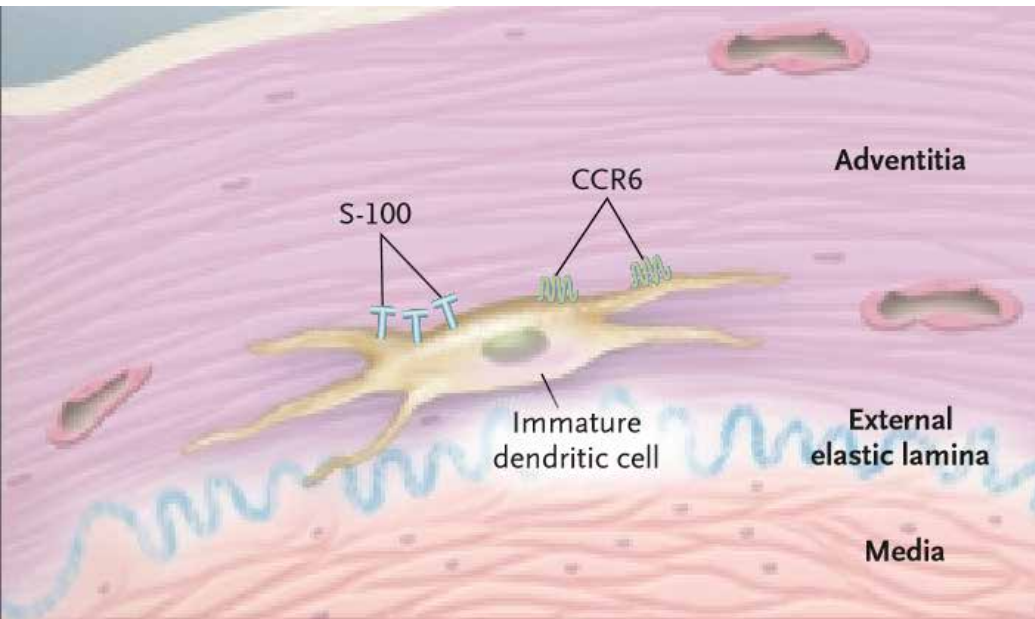
α Διάσπαση του ελαστικού πετάλου

α The “**Outside-In model**”, from adventitia to intima.

α The “**Inside-Out model**”, from intima to adventitia.



Αρτηρίτιδα GCA

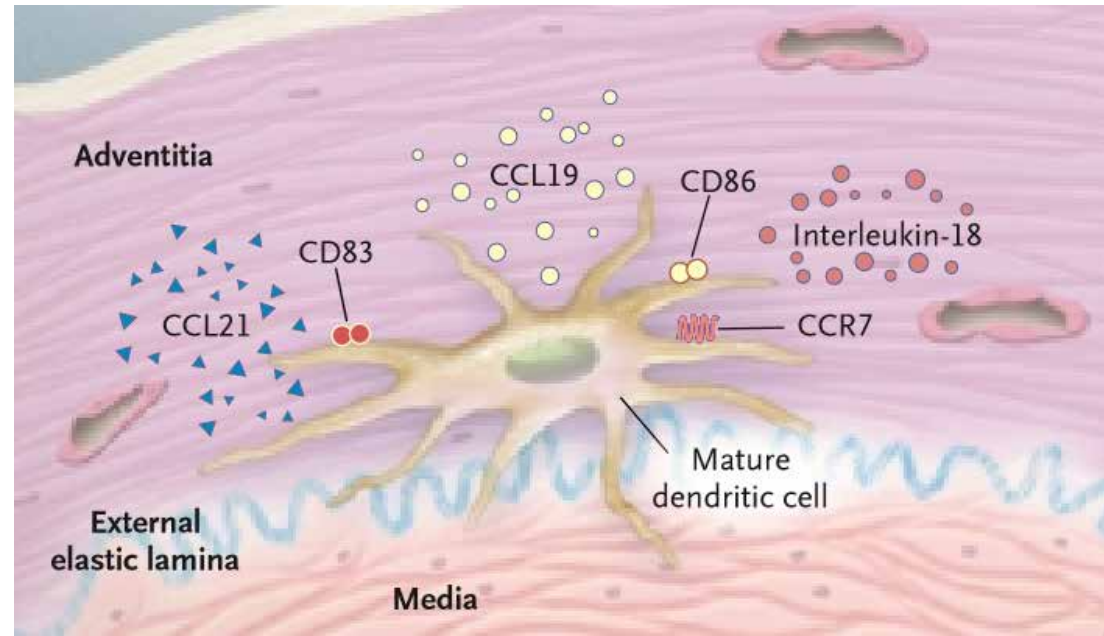


□ Τα DC ενεργοποιούν τα Τ κύτταρα

□ Υπερέκφραση IL-18 (DC), ρύθμιση INF γ από τα Τ κύτταρα

Dendritic-Cell Activation in Arteritis

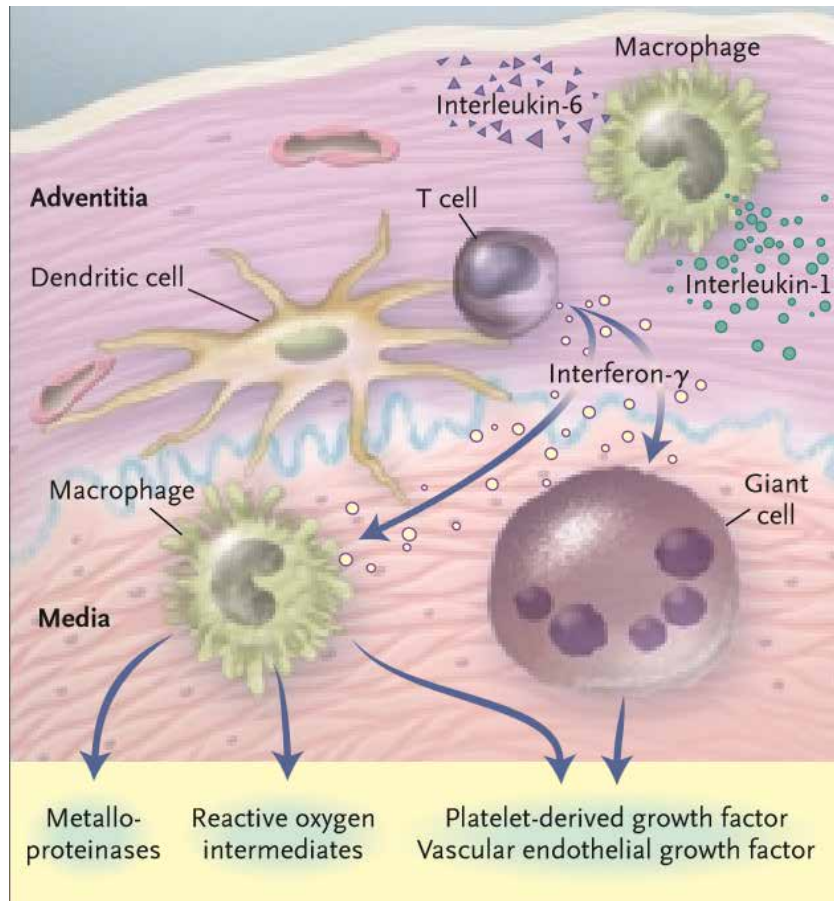
Adventitial Dendritic Cells in Normal Arteries



**Cornelia M. Weyand. NEJM
2003;349:160-9.**

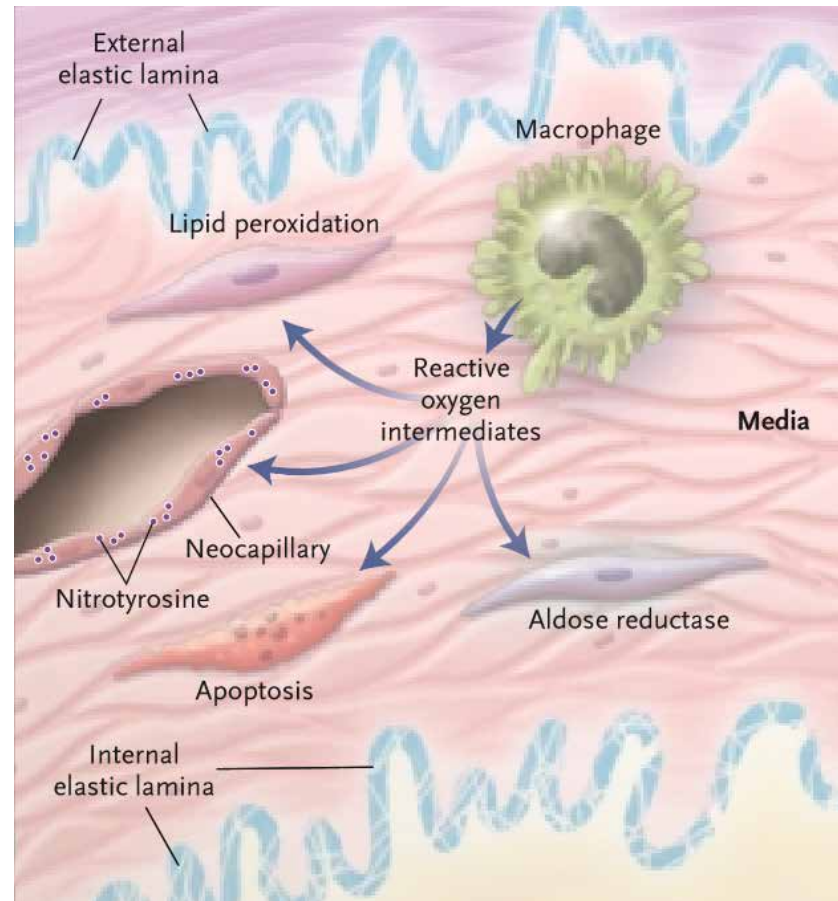
Αρτηρίτιδα GCA

Immune Responses in Giant-Cell Arteritis



- **Εγκλωβίζονται τα DC μεταξύ έξω και μέσου χιτώνα και ενεργοποιούν ατέρμονα τα T κύτταρα**
- **Παραγωγή IL-6 και IL-1**

Oxidative Damage

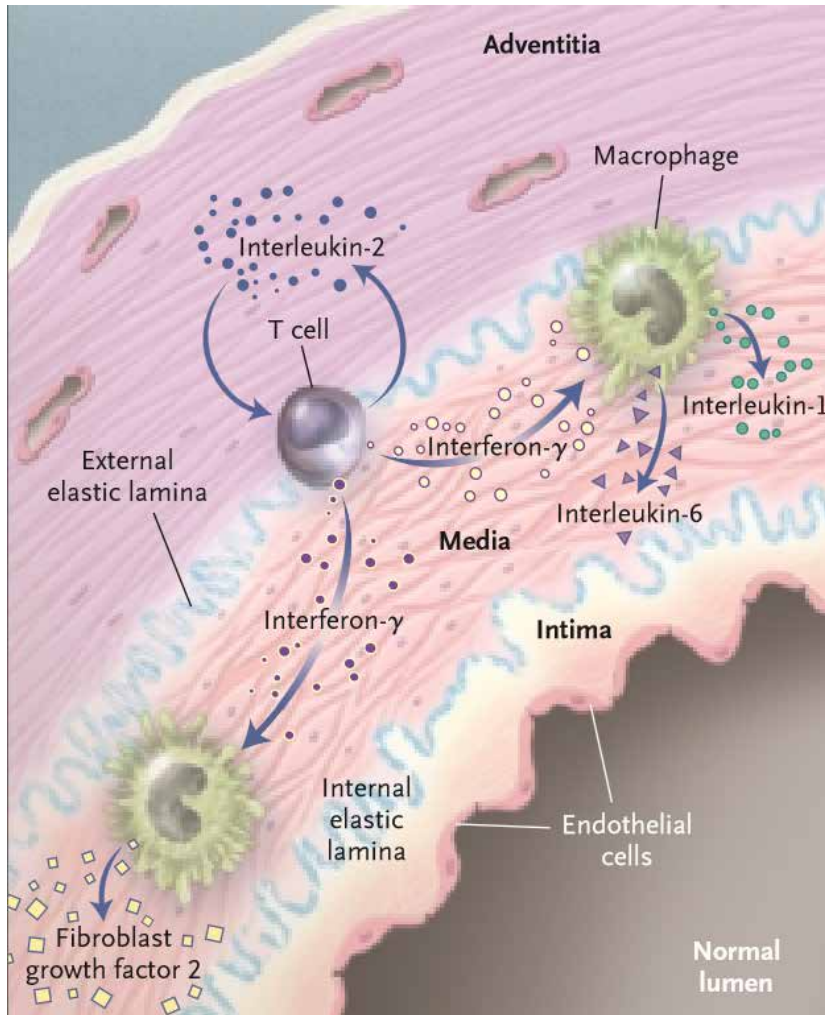


- **Οξειδωτικοί διαμεσολαβητές - ενεργοποίηση απόπτωσης**

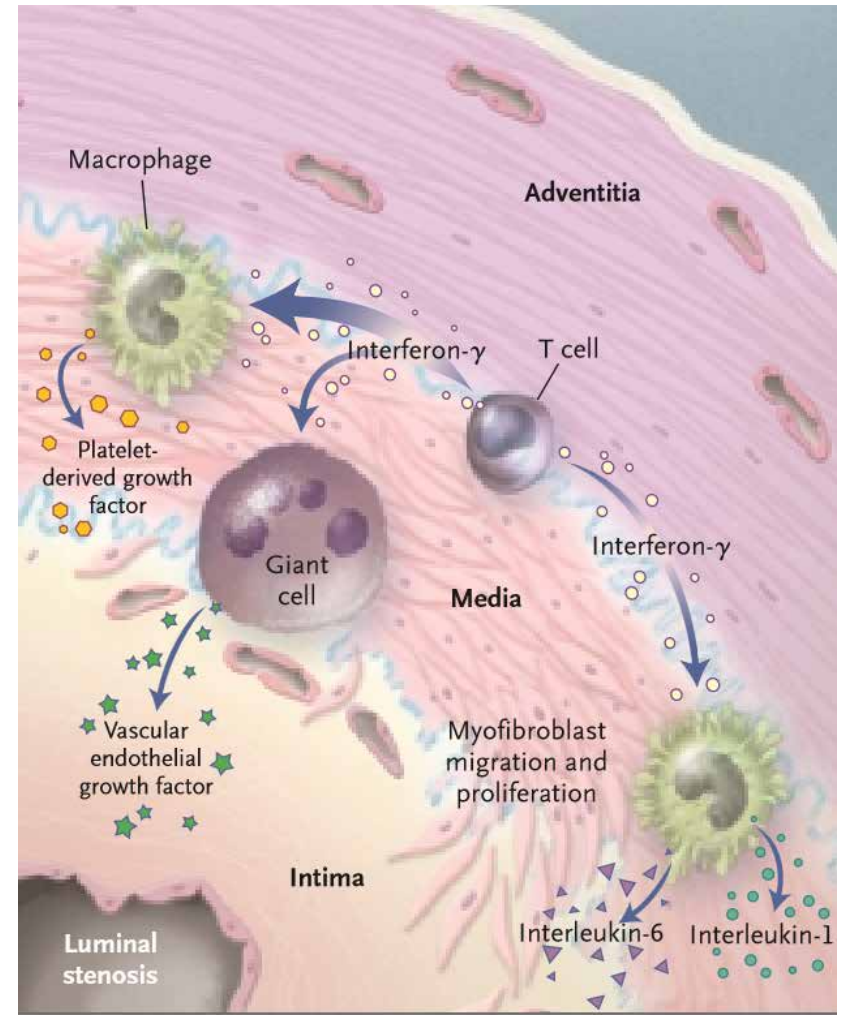
Cornelia M. Weyand. NEJM 2003;349:160-9.

Αρτηρίτιδα GCA

Nonstenosing Arteritis



Lumen-Occlusive Arteritis



Η είσοδος των μακροφάγων μέσω των vasa vasorum, χαρακτηρίζει την GCA από την εγκατάστασή τους στο διάστημα μεταξύ adventitia-intima. Παραγωγή προφλεγμονωδών κυτταροκινών, ενεργοποίηση λευκοκυττάρων και σχηματισμός *AECA*, *anti-oxLDL*, *APLA* (έναρξη του "Inside-out" model)

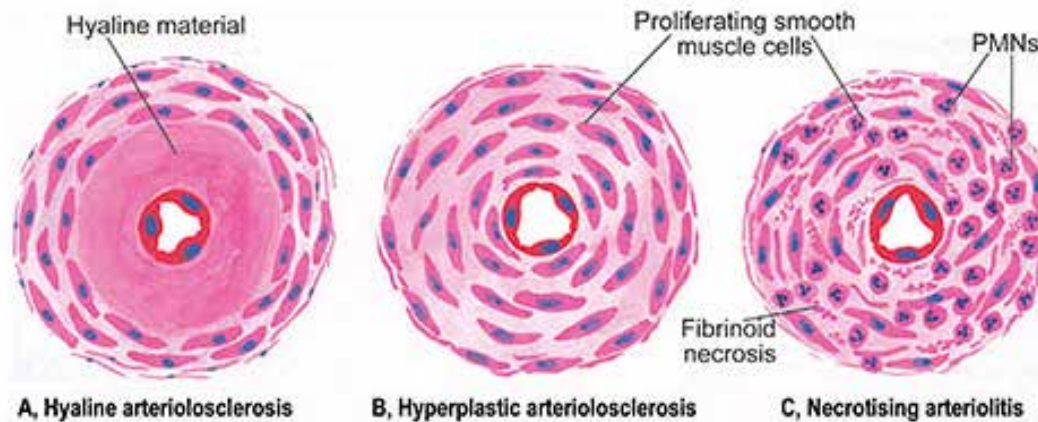
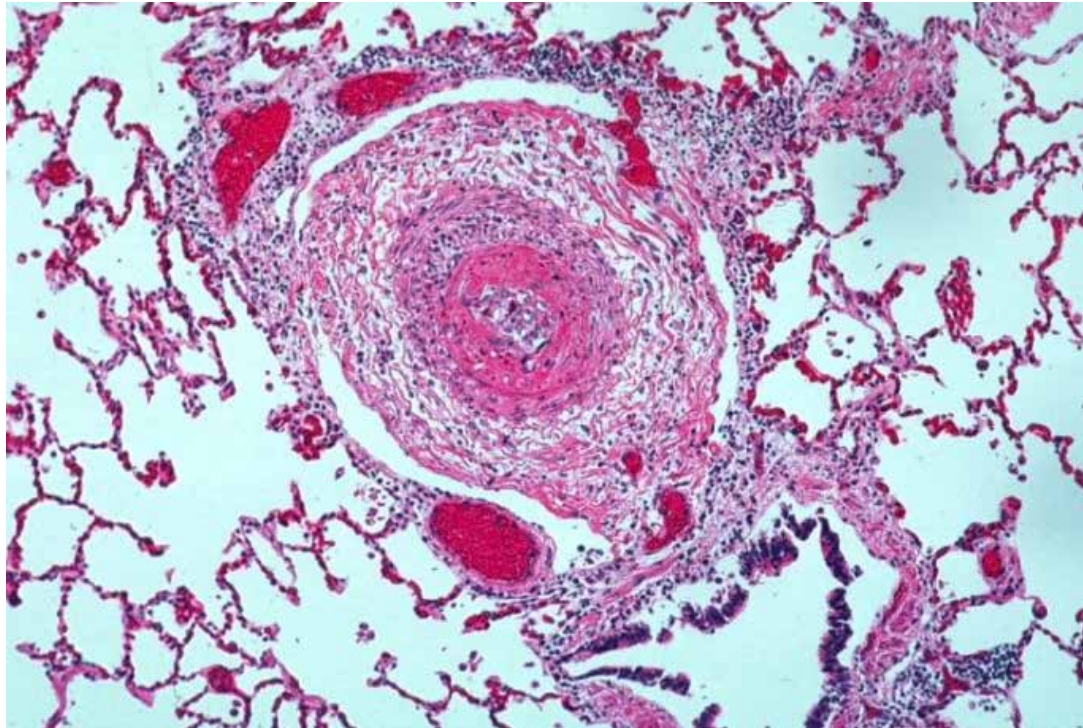
Cornelia M. Weyand. NEJM 2003;349:160-9.

Οζώδης πολυαρτηρίτιδα (PAN)

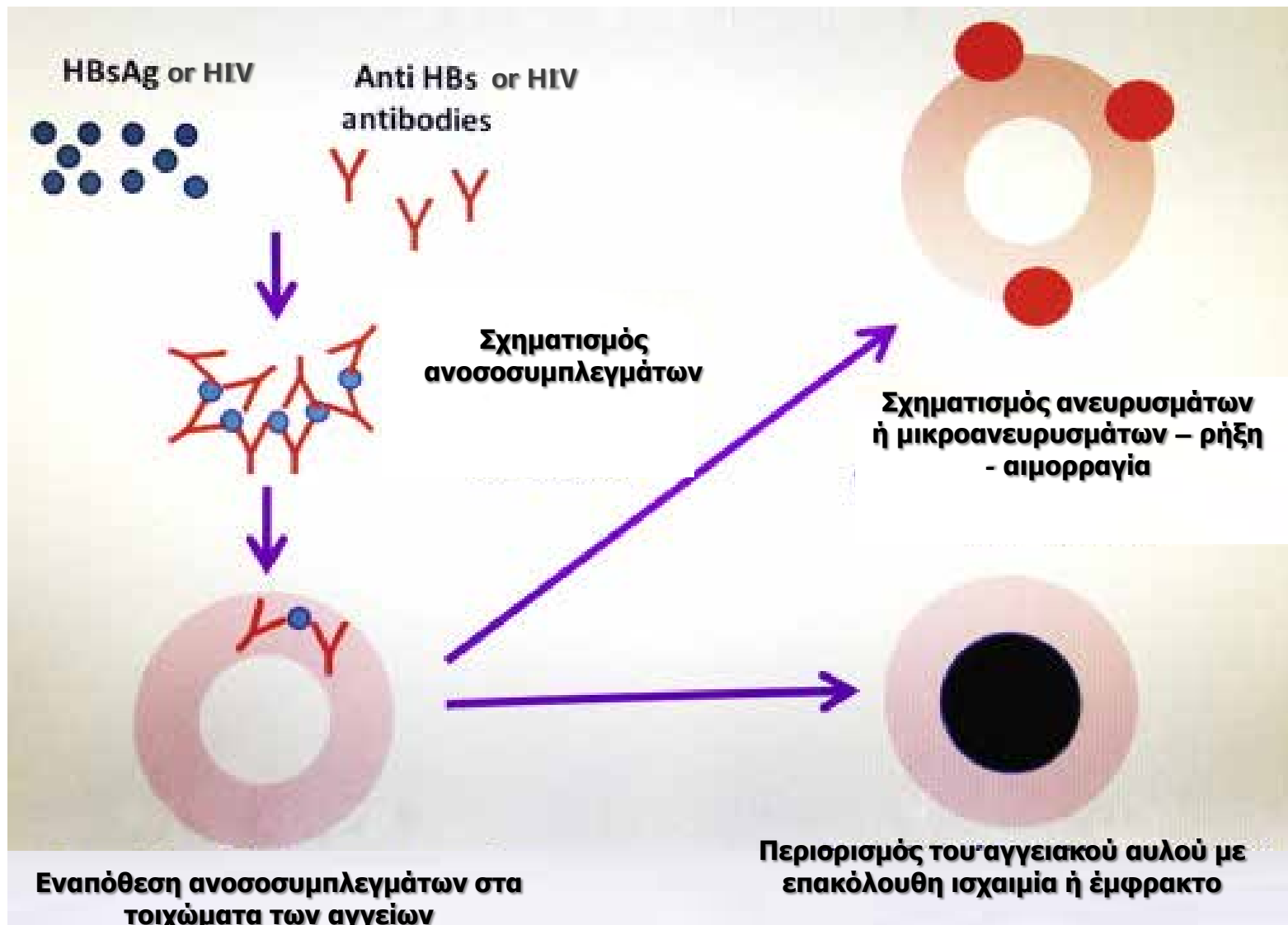
- Πολυσυστηματική, νεκρωτική αγγειίτιδα μεσαίου και μικρού μεγέθους αρτηριών
- Συμμετοχή κυρίως των νεφρών και των σπλάχνων.
- Συσχετίζονται με ιό HBV ή HIV.
- Αυξημένοι δείκτες φλεγμονής και γενικά συμπτώματα (πυρετός, εφιδρώσεις, κόπωση, απώλεια βάρους, κακουχία, αρθραλγίες ή μυαλγίες)
- Προσβολή πολλαπλών οργάνων , ανεύρυσμα, ρήξη ανευρύσματος, θρομβώσεις
- Δερματικές βλάβες (πορφύρα, livedo, νεκρώσεις, έλκη, έμφρακτα) - Περιφερική νευροπάθεια - Νεφρικό ίζημα, υπέρταση - Κοιλιακό άλγος



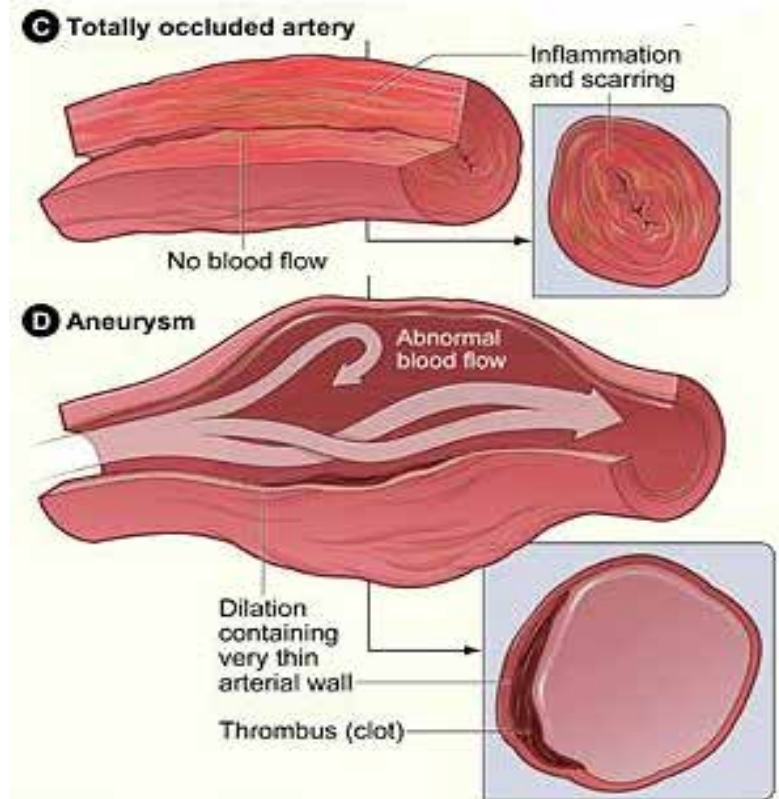
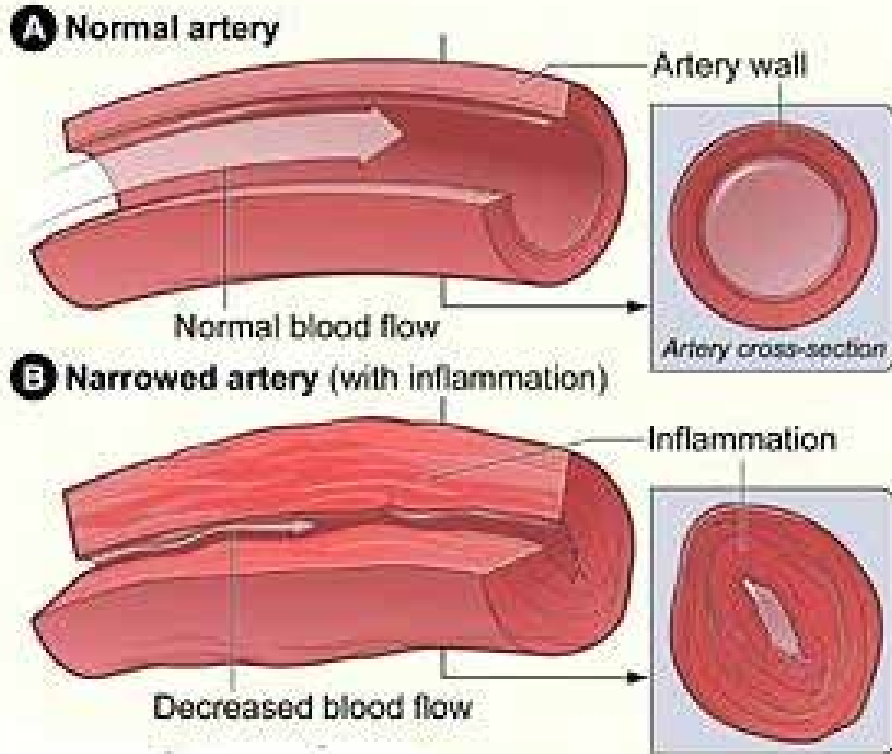
Οζώδης πολυαρτηρίτιδα (PAN)



Οζώδης πολυαρτηρίτιδα (PAN) HBV-HIV hypothesis



Οξώδης πολυαρτηρίτιδα (PAN) Σχηματισμός ανευρυσμάτων



Νόσος Kawasaki (KD)

- Ø Άγνωστη αιτιολογία (πιθανολογείται ιογενές αίτιο)
- Ø Πολυσυστηματική, προσβάλλει μεσαίες και μικρού μεγέθους αρτηρίες, σχηματισμός ανευρυσμάτων
- Ø Συναντάται σε παιδιά < 5 ετών (συχνή σε ασιάτες)

Νόσος Kawasaki (KD)

Διαγνωστικά κριτήρια ΑΗΑ

Πυρετός ≥ 5 ημέρες + 4 από τα 5 κριτήρια

1.



Οροβλενοφαρυγγίτιδα
(δίκην φράουλας)
($>90\%$)

3.



Αμφοτερόπλευρη
εξιδρωματική ένεση
επιπεφυκώτα

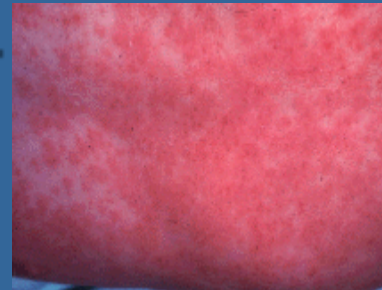
($>90\%$)

2.



Δερματικές περιφερικές
βλάβες
(ερύθημα, οίδημα άκρων)

4.



Πολύμορφο ερύθημα

($>95\%$)



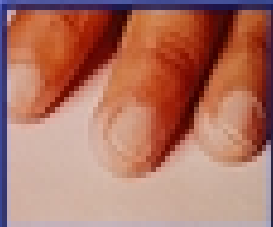
($>90\%$)

5.



Αυχενική
λεμφαδενοπάθεια

($\sim 75\%$)



Νόσος Kawasaki (ΚΔ) Μηχανισμός αθηρωμάτωσης

Άγνωστο αίτιο

Αυξημένη φλεγμονή, βλάβη του ενδοθηλίου, οξειδωτικό stress

Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου

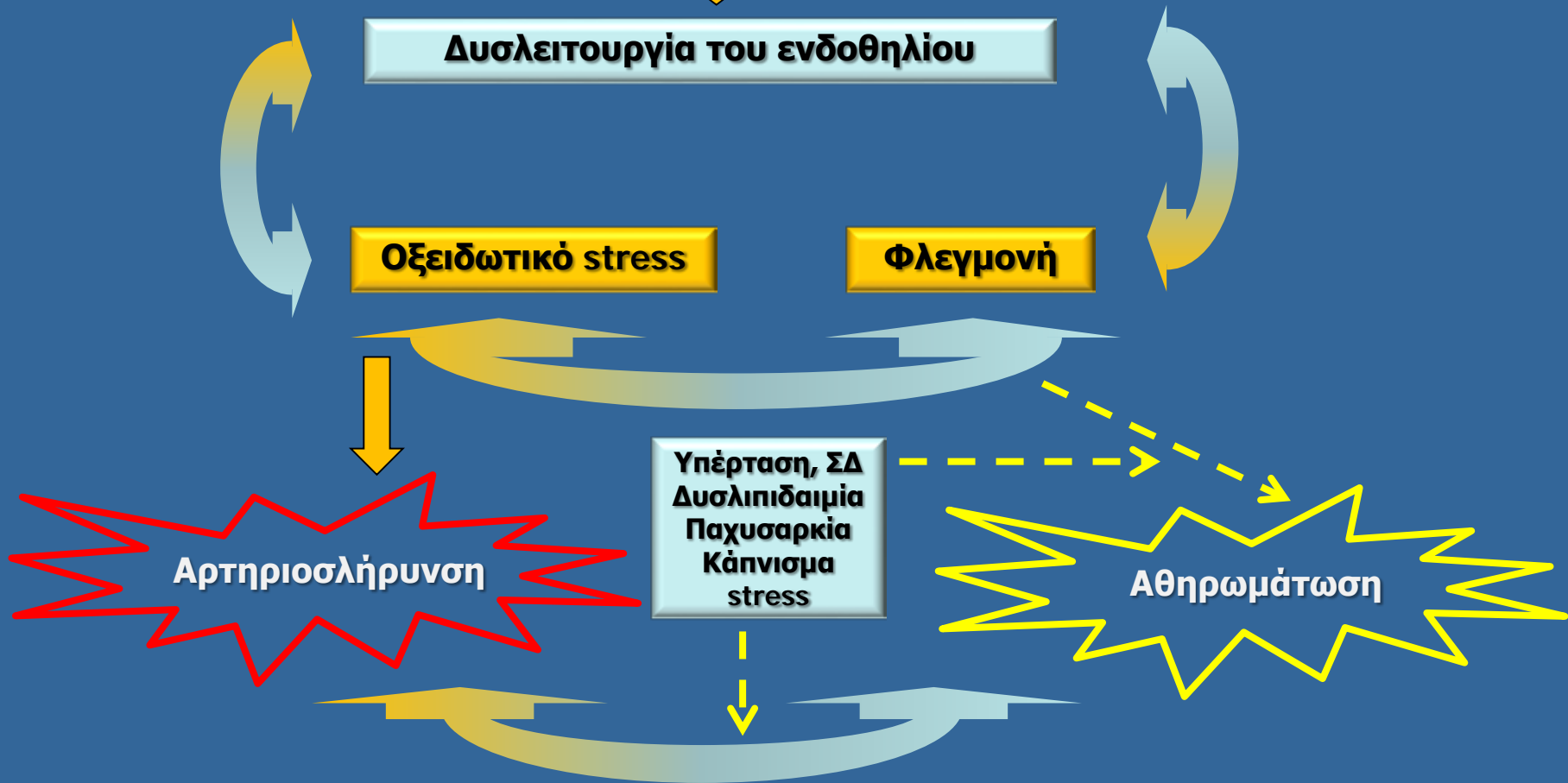
Οξειδωτικό stress

Φλεγμονή

Αρτηριοσλήρυνση

Υπέρταση, ΣΔ
Δυσλιπιδαιμία
Παχυσαρκία
Κάπνισμα
stress

Αθηρωμάτωση

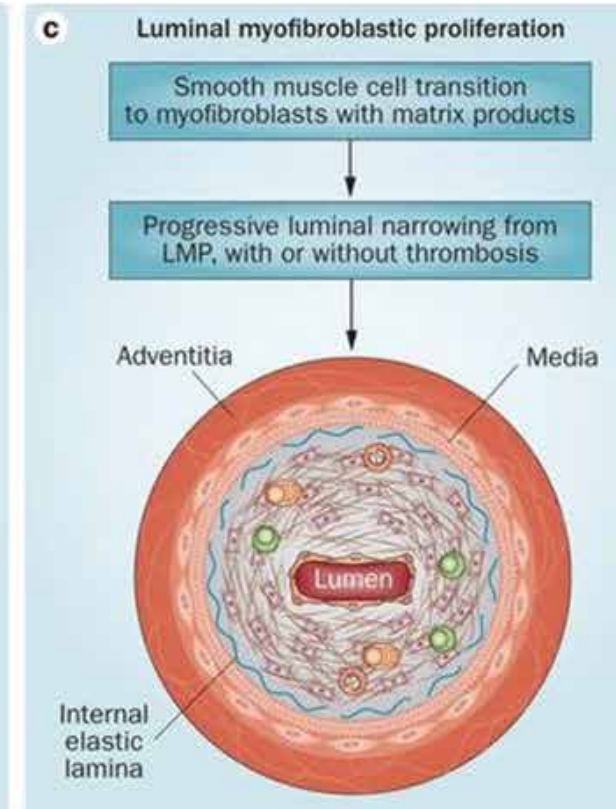
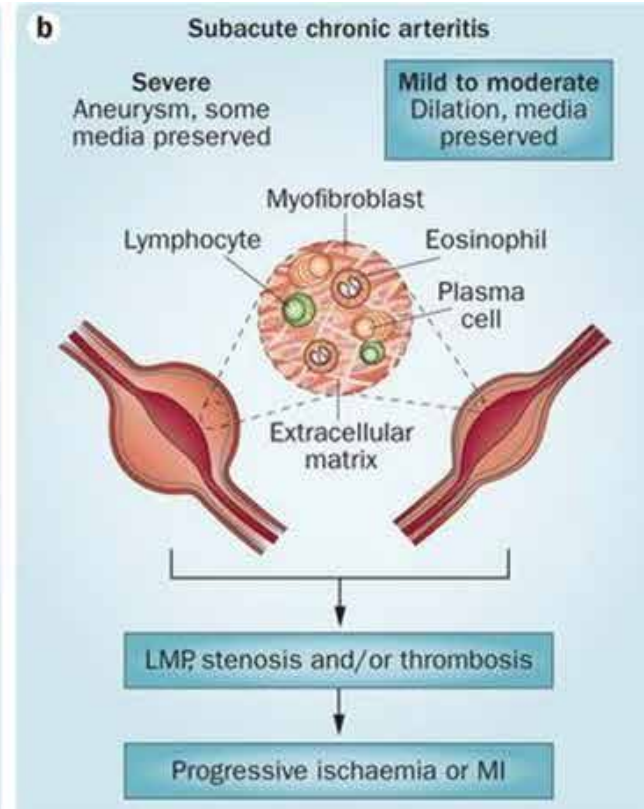
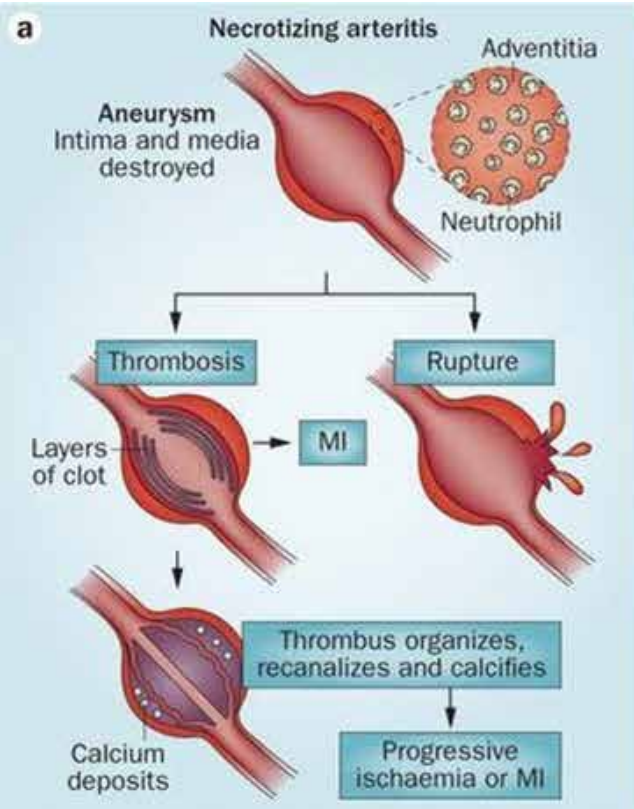


Νόσος Kawasaki (KD)

Νεκρωτική αρτηρίτιδα

Υποξεία χρόνια αρτηρίτιδα

Πολ/σμός μυοινοβλαστών



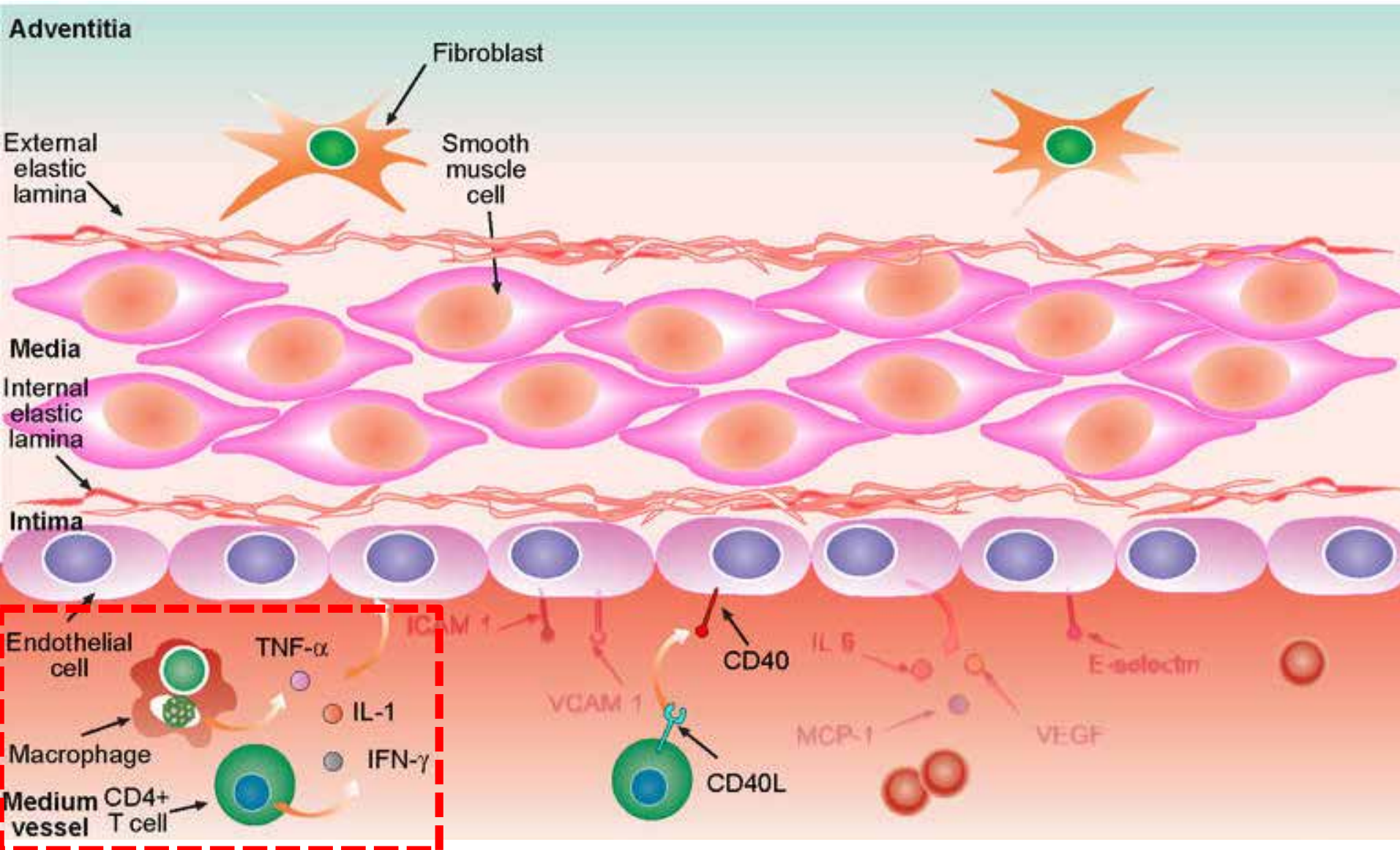
Σχηματισμός ανευρύσματος και τοιχ. θρόμβων

Προοδευτική ισχαιμία ή έμφρακτα

Μερική ή πλήρης στένωση του αυλού

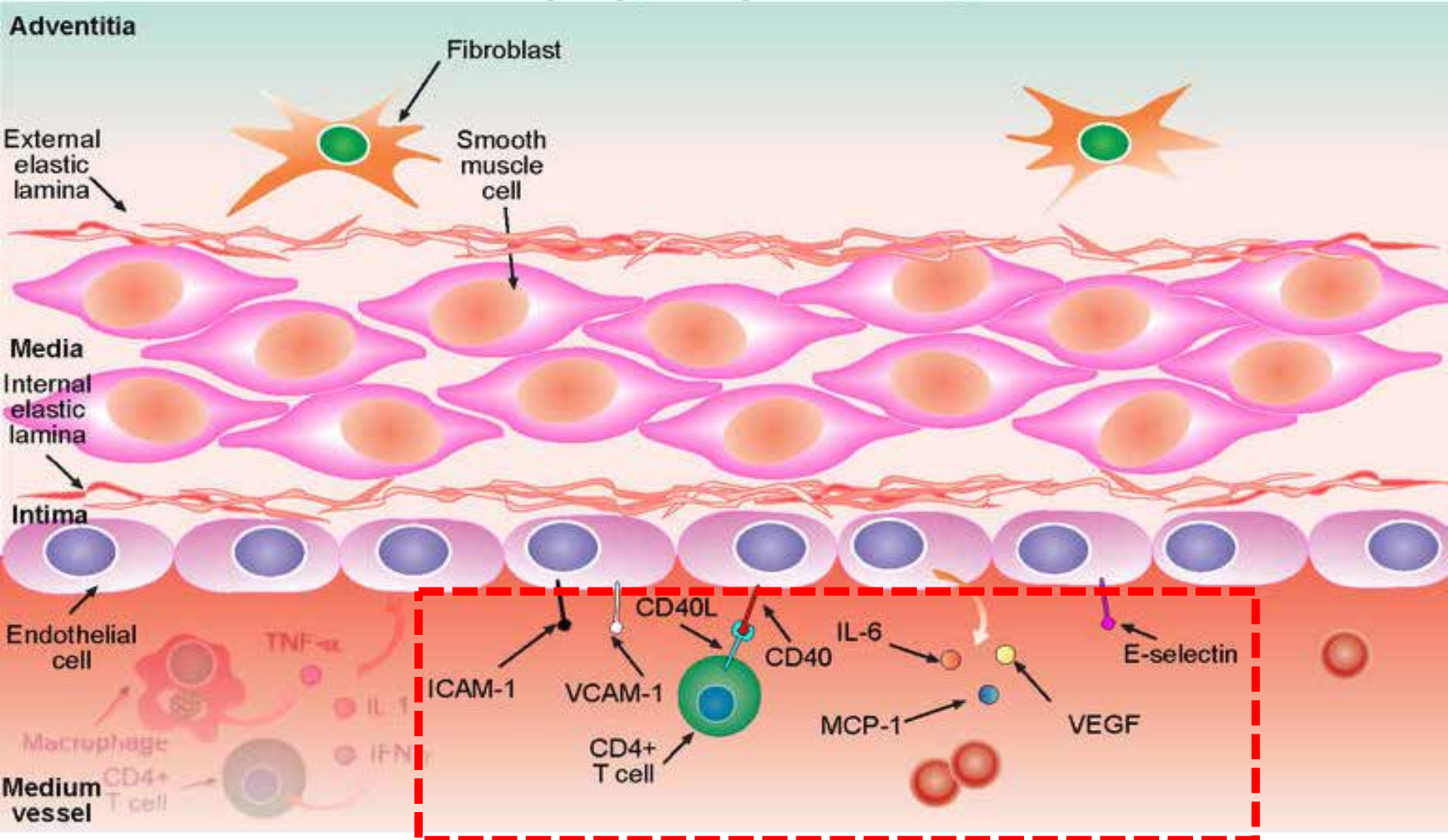
Νόσος Kawasaki (KD)

Ενεργοποίηση των EC



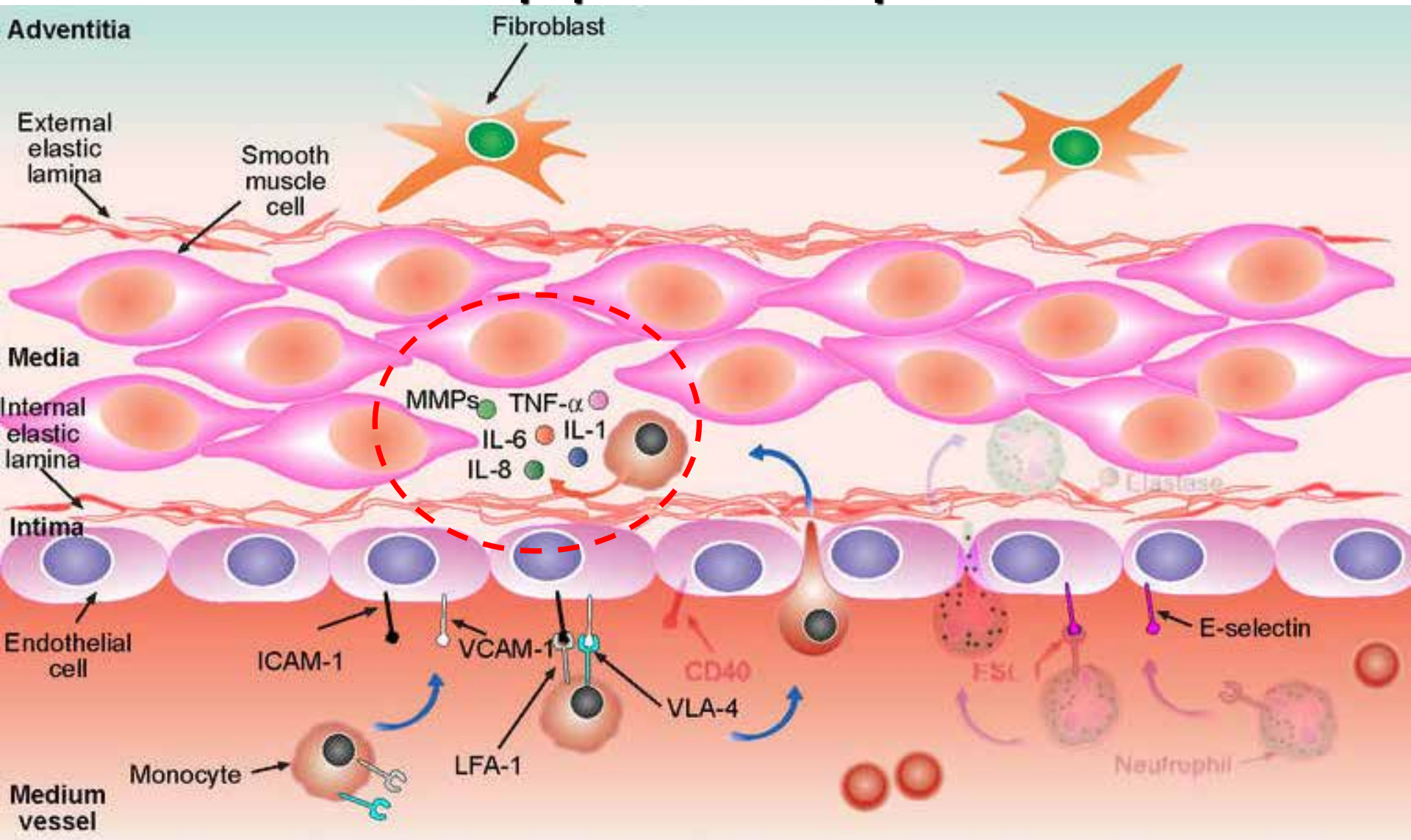
Νόσος Kawasaki (KD)

Ενεργοποίηση προσκολλητικών μορίων και έκκριση κυτταροκινών



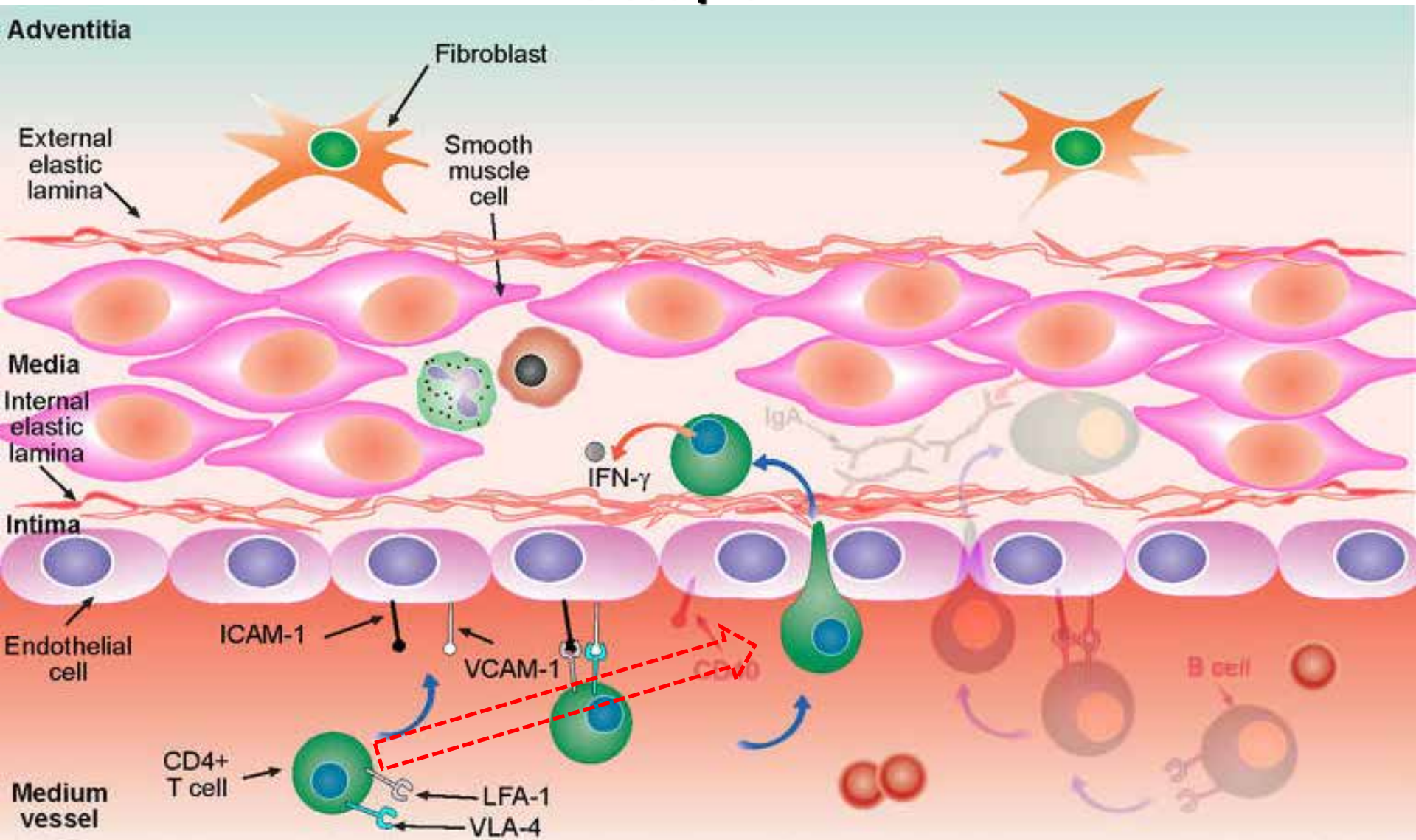
Νόσος Kawasaki (KD)

Προέλκυση μονοκυττάρων και ουδετερόφιλων στο ενδοθήλιο



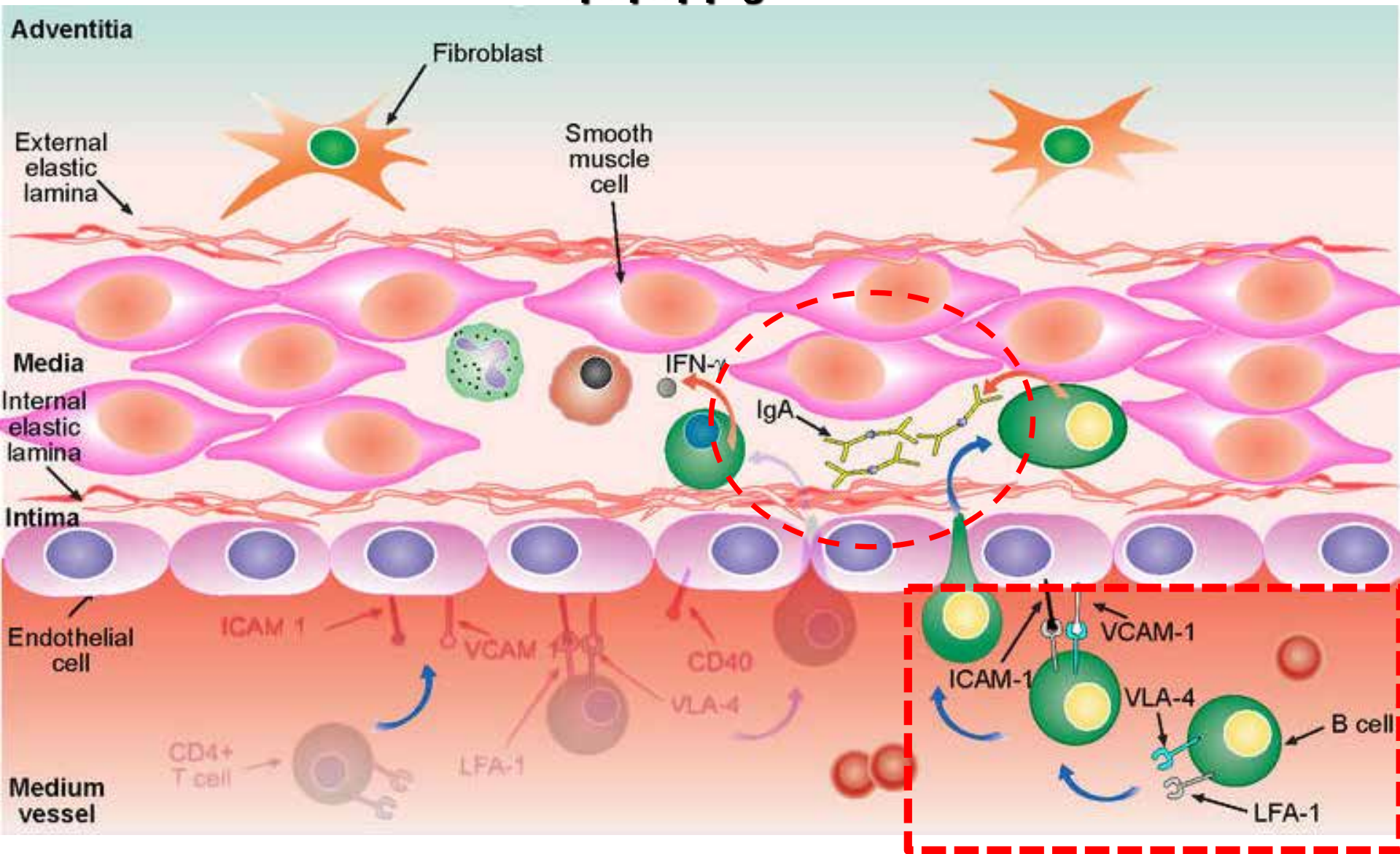
Νόσος Kawasaki (KD)

Προσέλκυση CD4 T+ λεμφοκυττάρων στο ενδοθήλιο



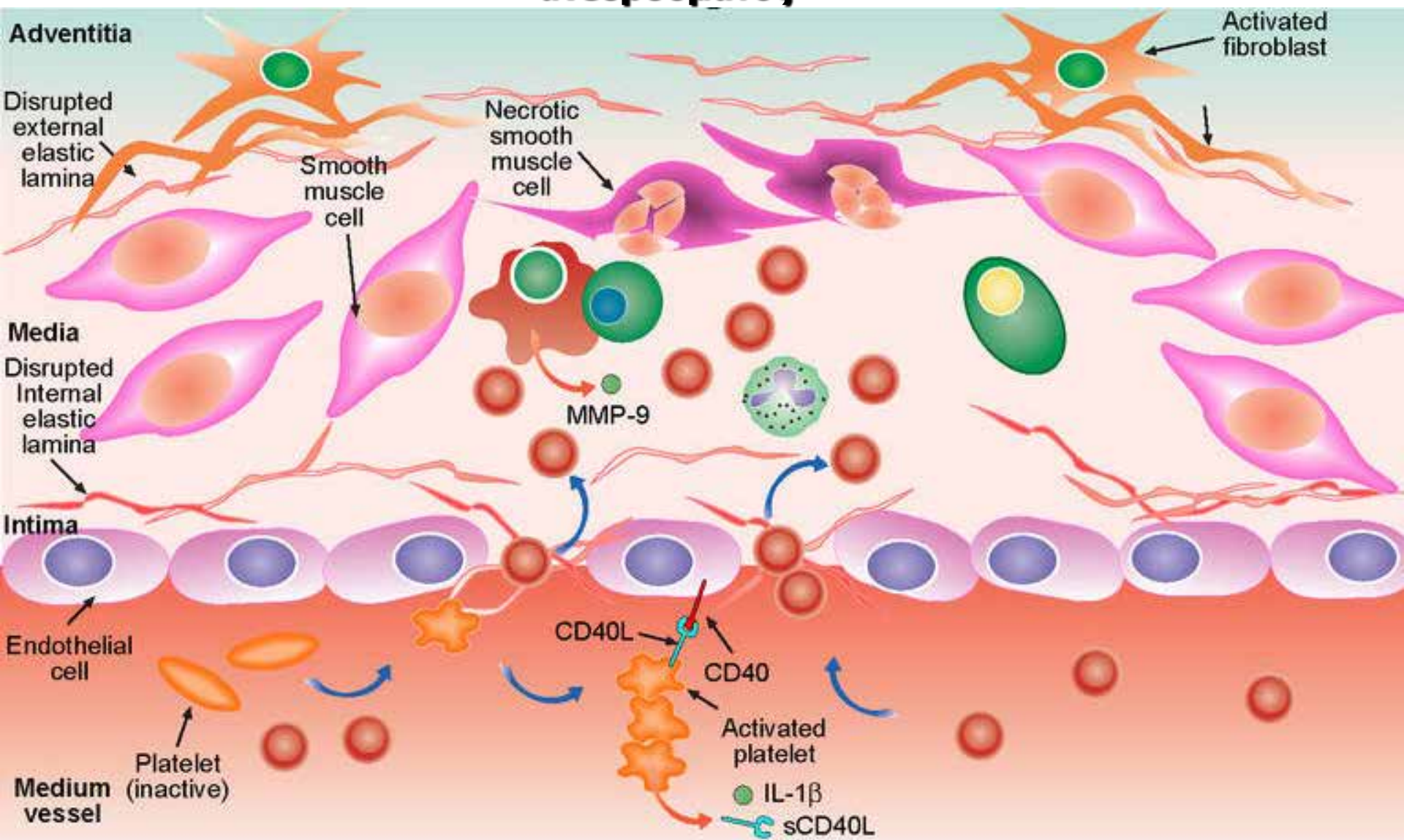
Νόσος Kawasaki (KD)

Ενεργοποίηση των Β λεμφοκυττάρων και παραγωγή IgA



Νόσος Kawasaki (KD)

Βλάβη στο υπενδοθήλιο και δημιουργία ανευρύσματος



Αγγειίτιδες ANCA (+)

- Μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα
- Κοκκιωμάτωση Wegener.
- Churg–Strauss syndrome.

Schindlhelm RK, VanDerZwanLP, et al. Clin Chem 2009; 55:1462–1470

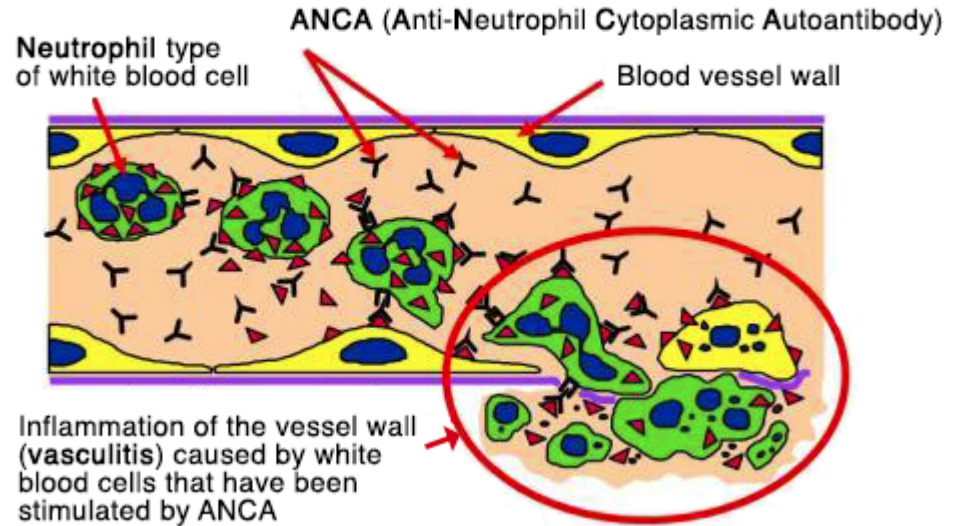
1. Νεκρωτικές αγγειίτιδες
2. Χωρίς ή με μικρή εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων.
3. Προσβολή των μικρών αγγείων.
4. Ανευρυσματικές διατάσεις, ισχαιμία, OEM
5. Ασθενείς με PR3 ANCA λιγότερο ευάλωτοι
6. Ασθενείς με MPO ANCA περισσότερο ευάλωτοι (η MPO σχετίζεται με πρώιμες αθηρωματικές βλάβες)

Hong J, Marson D, et al. Int J Clin Rheumtol 2015; 10:365–381

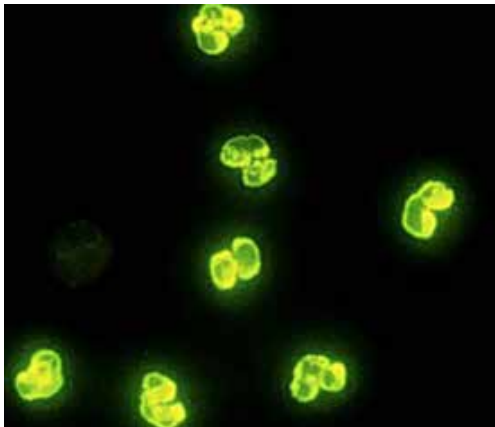
Schindlhelm RK, VanDerZwanLP, et al. Clin Chem 2009; 55:1462–1470

Αγγειίτιδες ANCA (+)

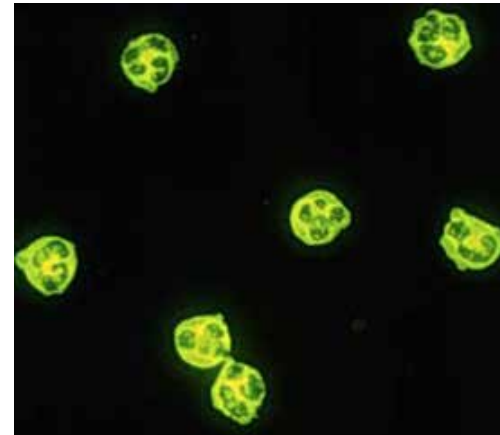
Όταν τα ANCA συνδέονται με τα ουδετερόφιλα, επιτίθενται στο ενδοθήλιο των μικρών αιμοφόρων αγγείων, τα οποία διογκώνονται και φλεγμαίνουν.



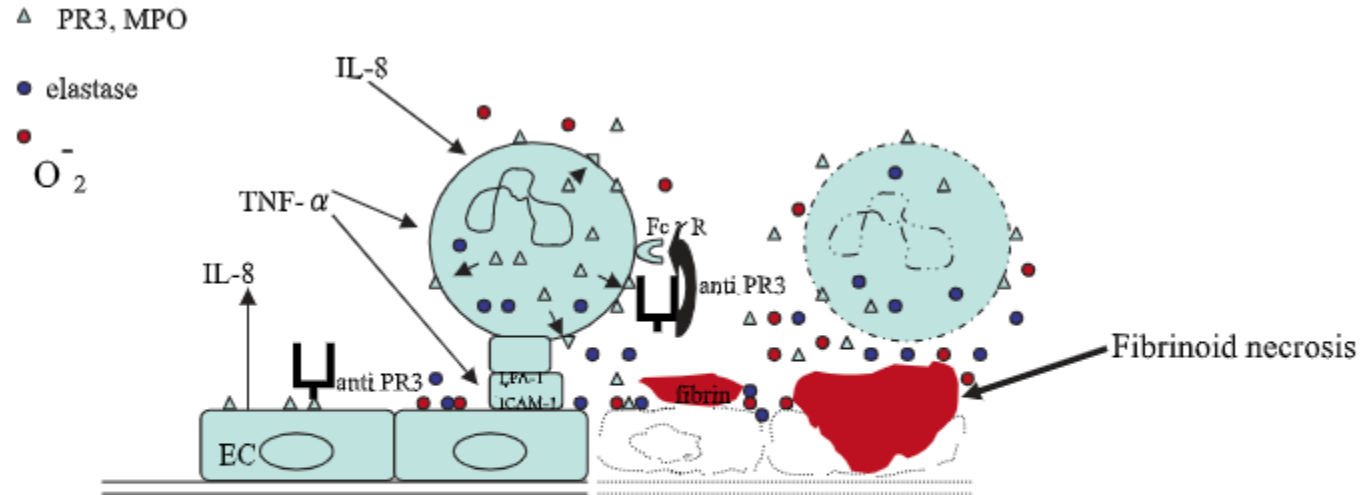
P-ANCA
(MPO)



C-ANCA
(PR-3)



Αγγειίτιδες ANCA (+)



- t-PA (fibrinolysis) ↓
- PGI₂, NO (reduce platelet activation) ↓
- TM-thrombin, Heparin sulfate-AT III (anticoagulant) ↓

Thrombogenicity ↑

□ Τα κατεστραμμένα ενδοθηλιακά κύτταρα χάνουν την αντι-θρομβωτική τους ιδιότητα, την ικανότητα ινοδόλυσης και ενεργοποιούνται τα PLTs.

□ Σχηματίζονται θρόμβοι και ινιδιοειδής νέκρωση στην πλευρά του κατεστραμμένου ενδοθηλίου.

Environment

S. aureus
Vitamin D

Clinical

More organs involved
Relapsing

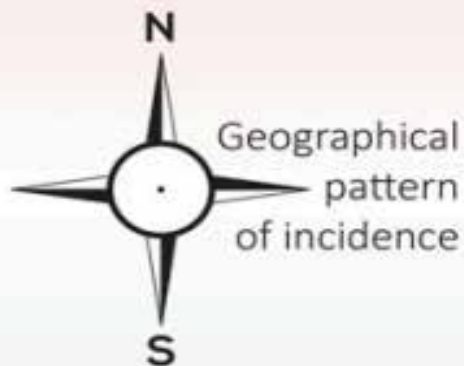
Histology

Fibrinoid necrosis
More normal glomeruli

Genetics

HLA-DPB1
PRTN3
SERPINA1

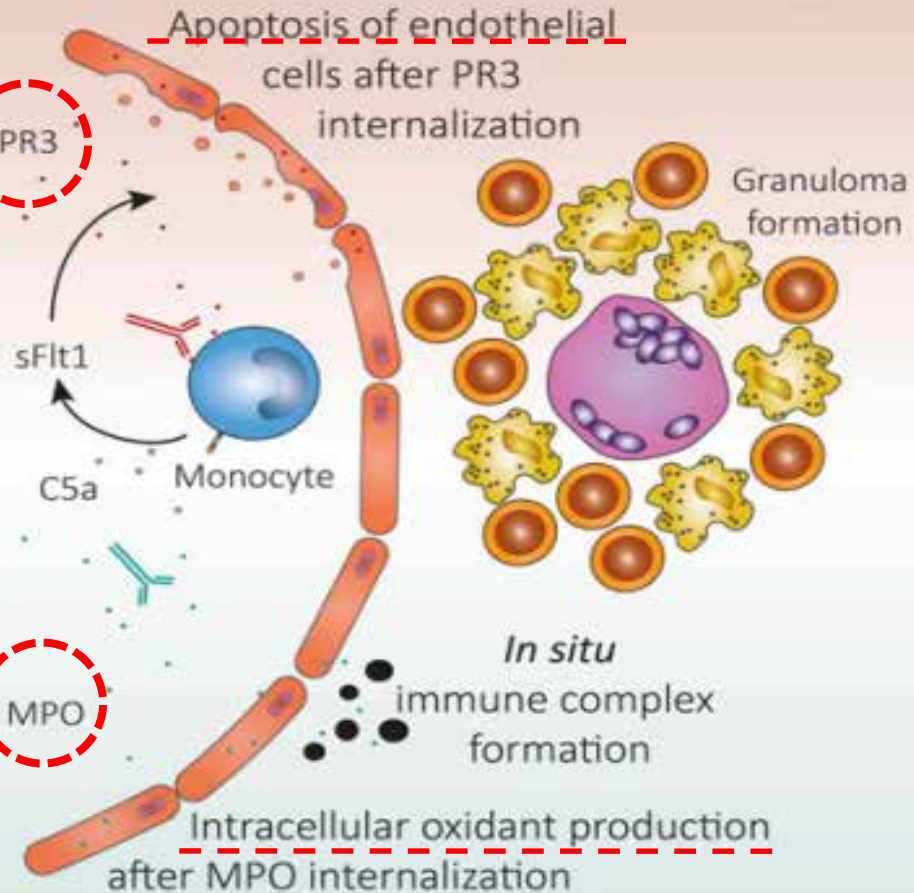
PR3-ANCA



Geographical pattern of incidence



Neutrophil



Genetics

HLA-DQ
CTLA-4

MPO-ANCA



Environment

Silica

Clinical

Renal-limited
Cardiovascular disease
Worse survival

Histology

Fibrotic lesions

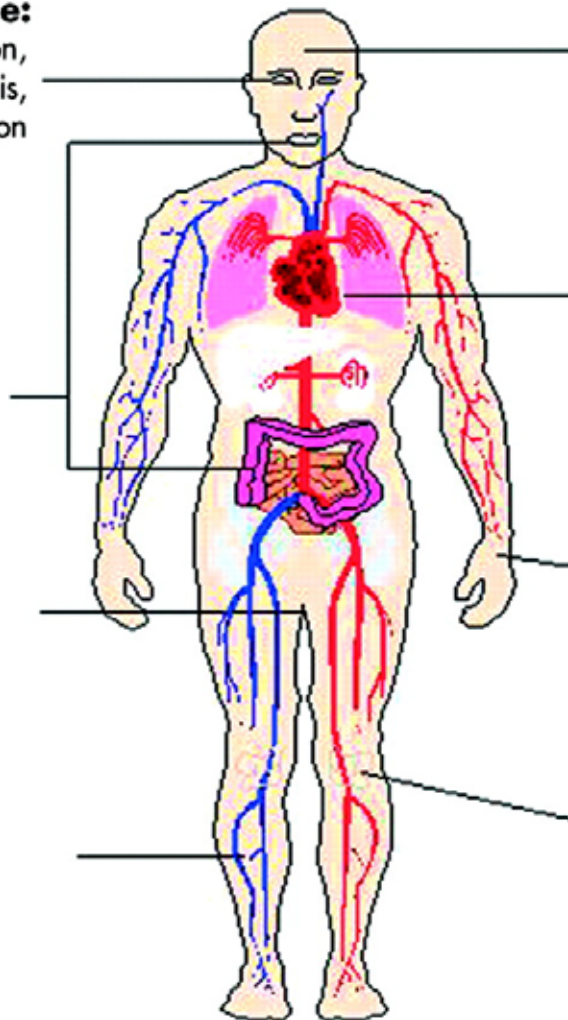
Νόσος Behçet

Ocular disease:
Anterior uveitis, relapsing hypopyon, vitritis, retinal infiltrates, retinal vasculitis, retinal vascular occlusion

Aphthous ulcers:
Affecting entire GI tract

Genitourinary lesions:
Ulcers, epididymitis

Deep venous occlusions



Neuro Behçet
Parenchymal disease in addition to cerebral sinus thrombosis

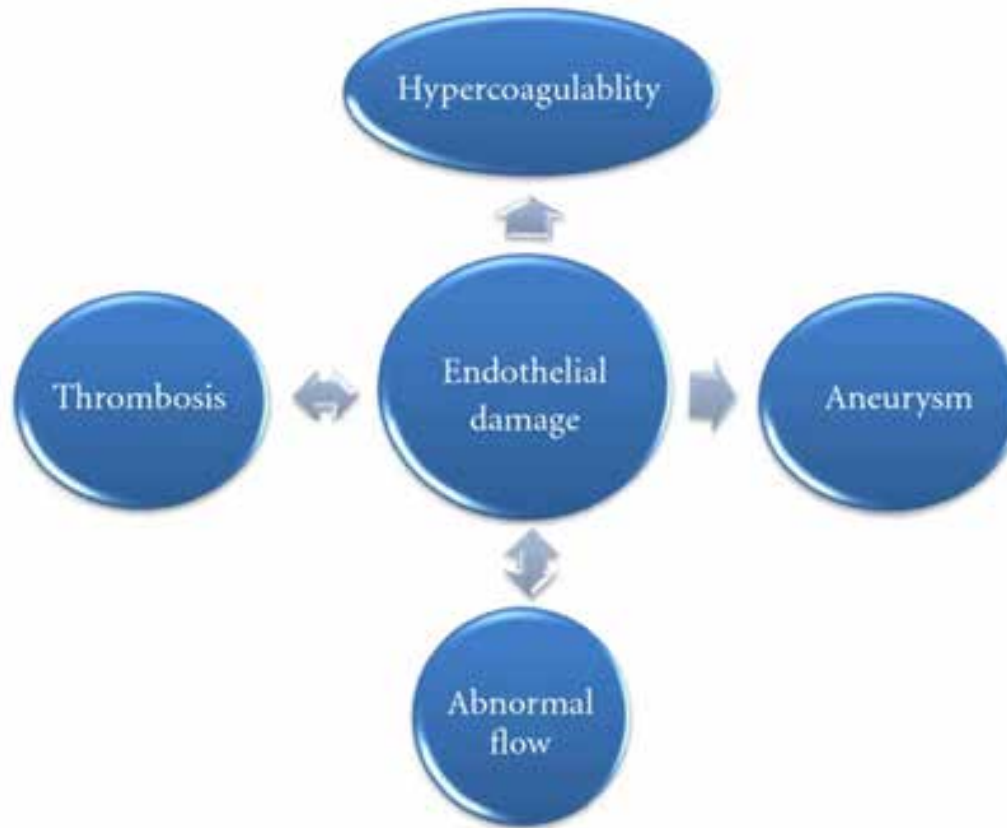
Angio Behçet:
Ischaemic heart disease, cardiac, pulmonary, and peripheral vessel aneurysms

Skin lesions:
Folliculitis, erythema nodosum, pathergy response

Arthritis:
Non-obliterative, usually large joints

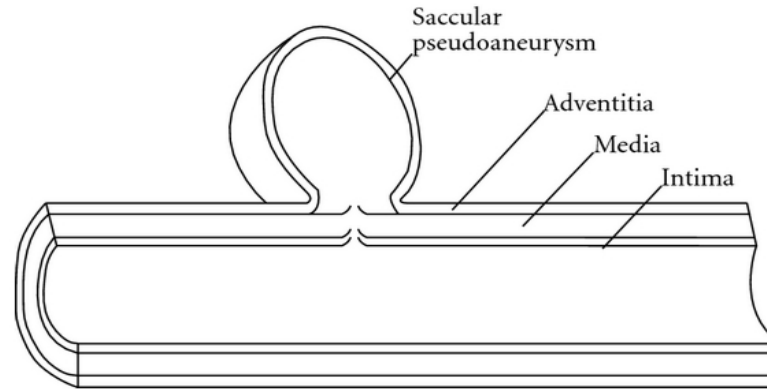
Νόσος Behcet

Παθοφυσιολογικός μηχανισμός αγγειακής βλάβης

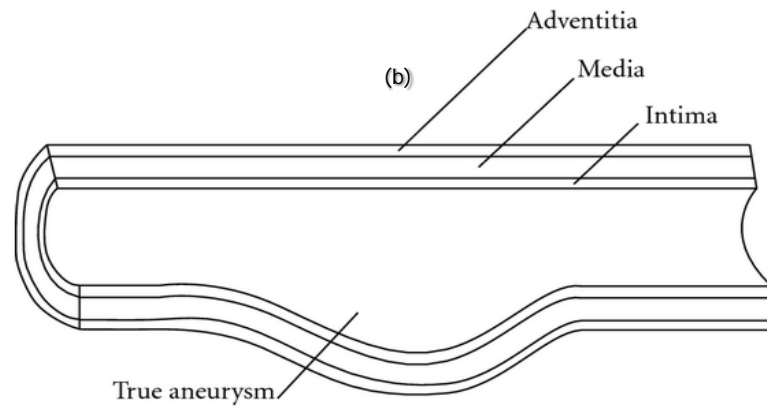


Συσχέτιση μεταξύ υπερπηκτικότητας, ενδοθηλιακής βλάβης, θρόμβωσης, ανευρύσματος και παθολογικής αιματικής ροής στον αυλό των αγγείων

Ψευδοανεύρυσμα και ανεύρυσμα στη νόσο Behcet.



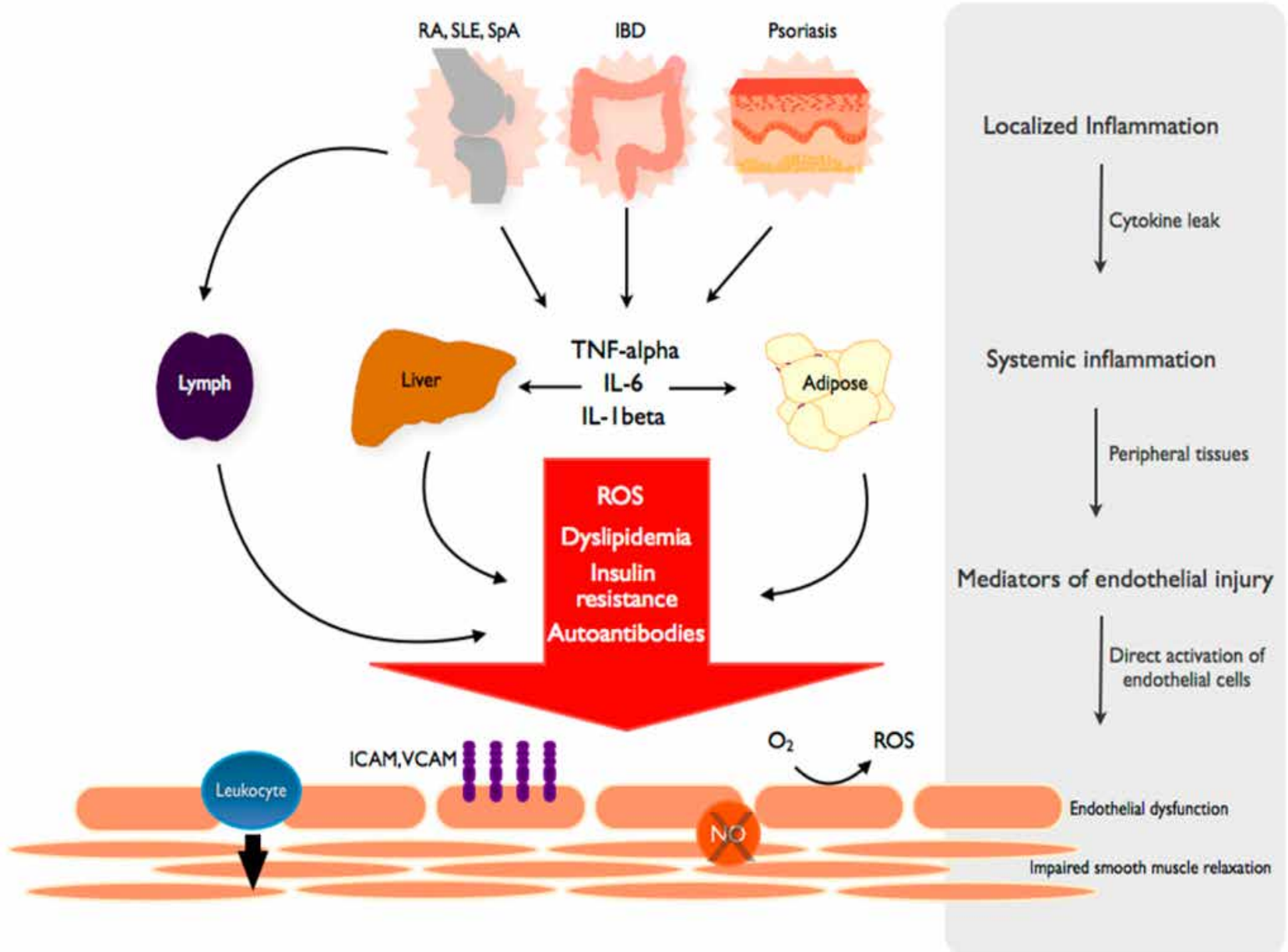
(a)



True aneurysm

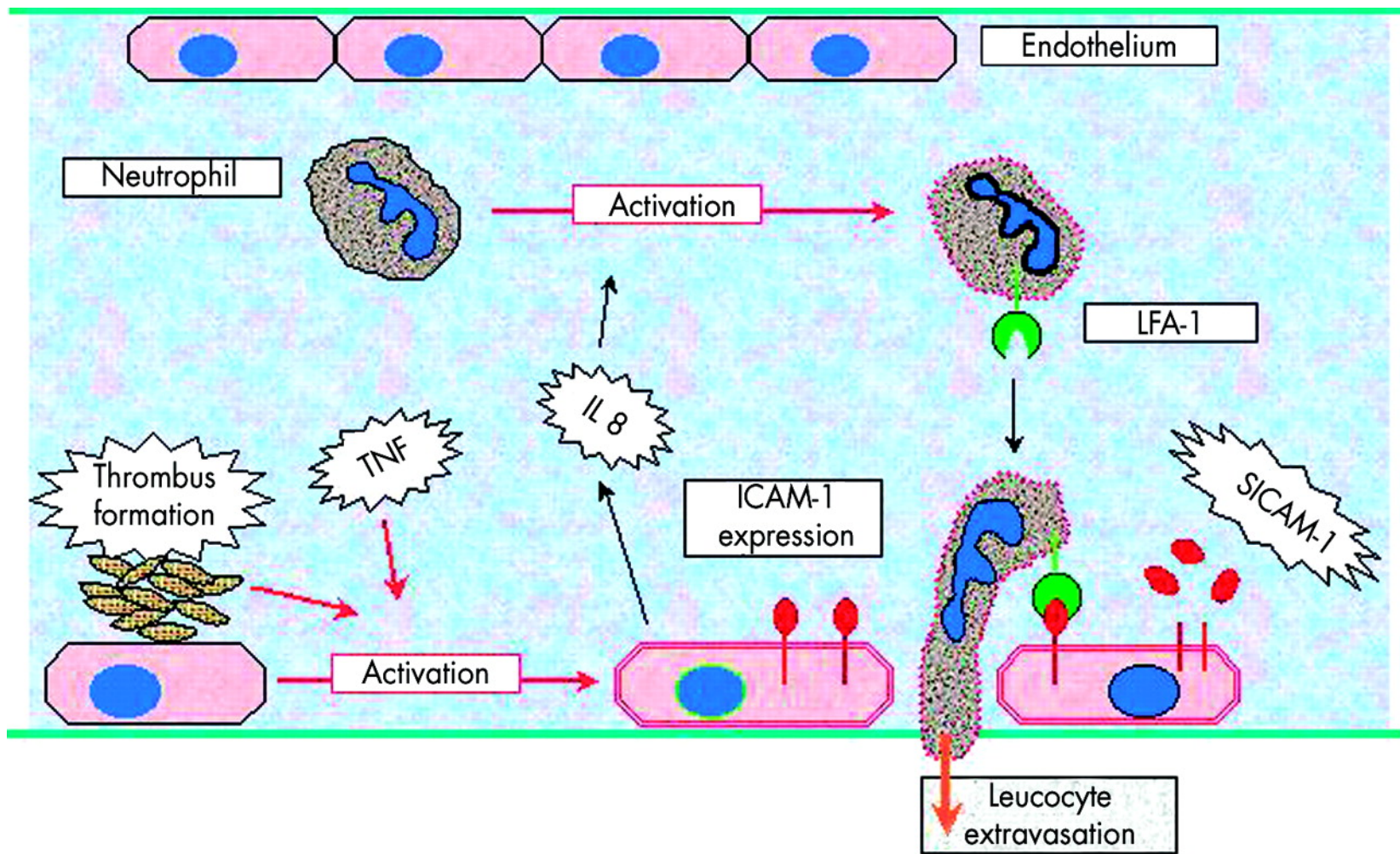
Νόσος Behcet

Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου



Νόσος Behcet

Δυσλειτουργία του ενδοθηλίου



Ενεργοποίηση προσκολλητικών μορίων έναρξη προφλεγμονώδους και προθρομβωτικής κατάστασης με επίδραση στη λειτουργία του ενδοθηλίου

Νόσος Behcet

Αθηρωματική νόσος

- **Η παρουσία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, αρτηριακής δυσκαμψίας και υπεροξειδωσης των λιπιδίων συνηγορούν υπέρ της αθηρωματικής νόσου.**
- **Ωστόσο, δεδομένα από κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η πάχυνση του IMT και η αθηρωματική νόσος δεν επιταχύνεται στο BS.**
- **Και αυτό εξηγείται διότι :**
- ∅ **Η φύση της φλεγμονής είναι περιστασιακή, με συνήθως μέτρια αύξηση των φλεγμονωδών δεικτών**
- ∅ **Η τάση της νόσου είναι μειούμενη (ελάττωση της δραστηριότητας με την πάροδο του χρόνου)**
- ∅ **Μεγαλύτερη επιβάρυνση της νόσου στην φλεβική, παρά στην αρτηριακή πλευρά**

Möftoğlu AU, Yazici H, Yurdakul S et al (1986) Behçet's disease. Relation of serum C-reactive protein and erythrocyte sedimentation rates to disease activity. Int J Dermatol 25:235–239

Kural-Seyahi E, Fresko I, Seyahi N et al (2003) The long-term mortality and morbidity of Behçet's syndrome: a 2-decade outcome survey of 387 patients followed at a dedicated center. Medicine (Baltimore) 82:60–76

Βασικά σημεία

- α Περιορισμένος αριθμός ασθενών, με πρωτοπαθή συστηματική αγγειίτιδα (PSV)
- α Περιορισμοί μεθοδολογίας (έλλειψη προοπτικών δεδομένων, αδυναμία της ερμηνείας των αγγειακών βιοδεικτών)
- α Ισχυρά δεδομένα, σχετικά με την επιταχυνόμενη αθηρωμάτωση και την αρτηριακή δυσκαμψία (stiffness), στην αρτηρίτιδα Takayasu και Kawasaki
- α Αμφιλεγόμενα δεδομένα για τη νόσο Αδαμαντιάδη- Behcet.
- α Η συσχέτιση της αθηρωμάτωσης και της αρτηριοσκλήρυνσης, με την οζώδη πολυαρτηρίτιδα και την αγγειίτιδα των μικρών αγγείων παραμένει μέχρι στιγμής η λιγότερο εδραιωμένη.
- α Πιθανή η κλινική αξία των μη επεμβατικών αγγειακών βιοδεικτών όπως η μέτρηση της (IMT) των καρωτίδων και μηριαίων αρτηριών και η ταχύτητα παλμικού κύματος (PSV).

