



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ
& ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΙΚΗ ΕΝΩΣΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΩΝ ΕΛΛΑΔΟΣ

(Ε.Ρ.Ε.-ΕΠ.Ε.Ρ.Ε.)

Έτος Ιδρύσεως 1960

**Κατευθυντήριες οδηγίες
για τη θεραπεία των
Συστηματικών Αγγειιτίδων**

Μάρτιος 2015

Συγγραφείς:

Κωνσταντίνος Θωμάς¹, Χριστίνα Τσαλαπάκη², Χρήστος Κουτσιανάς, Δημήτριος Βασιλόπουλος⁴

¹ Παθολόγος, ² Ρευματολόγος, ³ Παθολόγος, ⁴ Ρευματολόγος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας - Ρευματολογίας

Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας, Β΄ Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο ΓΝΑ, Αθήνα

Με τη συμβολή των:

Κυριακής Μποκή: Ρευματολόγος, Δ/ντρια, Σισμανόγλειο Νοσοκομείο, Αθήνα

Δημητρίου Μπούμπα: Ρευματολόγος, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Δ΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο, Αθήνα

Πέτρου Π. Σφηκάκη: Ρευματολόγος, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Α΄ Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Λαϊκό ΓΝΑ, Αθήνα

ΑΡΤΗΡΙΤΙΔΑ TAKAYASU

Η αρτηρίτιδα Takayasu είναι μία αγγειΐτιδα μεγάλου μεγέθους αγγείων που εμφανίζεται συνήθως σε άτομα ηλικίας κάτω των 40 ετών και χαρακτηρίζεται από κοκκιοματώδη φλεγμονή του τοιχώματος της αορτής και των κλάδων της, ενώ μπορεί να προσβάλλει και τις πνευμονικές και στεφανιαίες αρτηρίες. Διακρίνονται 5 τύποι ανάλογα με την έκταση προσβολής της αορτής (μεμονωμένα στο αορτικό τόξο έως προσβολή όλης της αορτής και των κλάδων της) δικαιολογώντας την ποικιλία των συμπτωμάτων που σχετίζονται κυρίως με την μειωμένη αιματική ροή στους ιστούς που αρδεύονται από τα προσβαλλόμενα αγγεία (χωλότητα άκρων, παροδικά ισχαιμικά εγκεφαλικά επεισόδια, ρετινοπάθεια, αρτηριακή υπέρταση). Χαρακτηριστικό κλινικό εύρημα οι μειωμένες περιφερικές σφύξεις ή ακόμα και η απουσία αυτών, εξού και η ονομασία της ως «άσφυγμη νόσος».

Στην πλειοψηφία των ασθενών (80%) η νόσος διαδράμει με επαναλαμβανόμενα επεισόδια ενεργού φλεγμονής των αγγείων, οδηγώντας στην ανάγκη μακρόχρονης θεραπείας. Η φυσική ιστορία της νόσου δηλώνει ότι ο περιορισμός της φλεγμονώδους διαδικασίας στο αγγειακό τοίχωμα, πριν δημιουργηθεί σημαντική βλάβη σε αυτό, σχετίζεται με καλύτερη πρόγνωση. Ο αποτελεσματικός χειρισμός των ασθενών με αρτηρίτιδα Takayasu απαιτεί όχι μόνο έλεγχο της ενεργού βλάβης στα αγγεία αλλά και των χρόνιων εγκατεστημένων βλαβών που επηρεάζουν την πρόγνωση της νόσου (σοβαρή ανεπάρκεια αορτικής βαλβίδας, αρτηριακή υπέρταση). Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν το βασικό σκέλος του θεραπευτικού σχήματος, συχνά όμως σε περιπτώσεις σοβαρής προσβολής ή ανθεκτικής νόσου απαιτείται η προσθήκη και άλλων ανοσοκατασταλτικών παραγόντων.

Για την έναρξη της αγωγής προτείνεται η χορήγηση **πρεδνιζολόνης** (ή ανάλογη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης) 40-60 mg ημερησίως από το στόματος (pos, πίνακας 1). Η διάρκεια χορήγησης της συγκεκριμένης δόσης προτείνεται να είναι 1 μήνας και εως ότου υφεθούν τα συμπτώματα και στη συνέχεια συστήνεται σταδιακή μείωση της δόσης.

Σε περιπτώσεις ανθεκτικής νόσου ή εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση των στεροειδών, συστήνεται η προσθήκη ανοσοτροποποιητικού παράγοντα. Πρώτη επιλογή αποτελεί η **μεθοτρεξάτη** (15-25 mg/εβδομάδα pos ή υποδορίως-SC) με παράλληλη χορήγηση φυλλικού οξέος (5 mg/εβδομάδα pos) ή η **αζαθειοπρίνη** (2 mg/kg/ημέρα pos).

Σε περιπτώσεις αποτυχίας ή αντένδειξης χορήγησης των παραπάνω παραγόντων προτείνεται η χορήγηση **infliximab** (χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης): 3-10 mg/Kg ανά 4-8 εβδομάδες IV ή **tocilizumab** (χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης): 8 mg/Kg ανά μήνα IV ή **mycophenolate mofetil** (χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης): 2 gm/ημέρα pos ή **κυκλοφωσφαμίδης**: 2 mg/Kg/ημέρα pos.

Σε περίπτωση υποτροπής της νόσου μετά τη διακοπή των στεροειδών προτείνεται η επανέναρξη της αγωγής με αυτά και σε μη ανταπόκριση ακολουθείται το πρωτόκολλο της ανθεκτικής μορφής. Για τον προσδιορισμό της ενεργότητας της νόσου έχουν προταθεί τα

κριτήρια του Kerr (βλ. Παράρτημα 1). Η παρουσία των τυπικών αγγειογραφικών ευρημάτων σε περιοχές που προηγουμένως δεν είχαν προσβληθεί αποτελεί το πιο αξιόπιστο στοιχείο εξέλιξης και επιδείνωσης της νόσου.

Προκειμένου να περιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των στεροειδών συστήνεται τακτικός έλεγχος των επιπέδων της γλυκόζης ορού καθώς και των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης ενώ προτείνεται η ταυτόχρονη λήψη αντιοστεοπορωτικής αγωγής. Τέλος, σε επιλεγμένες περιπτώσεις συστήνεται η χειρουργική αντιμετώπιση σοβαρού βαθμού στενωμένων αγγείων με αγγειοπλαστική ή τοποθέτηση stents.

Πίνακας 1

ΑΡΘΗΡΙΤΙΔΑ ΤΑΚΑΥΑΣΟΥ

<i>Δραστική ουσία</i>	<i>Οδός Χορήγησης</i>	<i>Δόση</i>
ΑΡΧΙΚΗ ΑΓΩΓΗ		
Πρεδνιζολόνη	pos	40-60 mg/ημέρα
	ή	
Μεθυλπρεδνιζολόνη	pos	32-48 mg/ημέρα
ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ Η ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ ΣΤΑ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ		
1η επιλογή		
Μεθοτρεξάτη	pos ή sc	15-25 mg/εβδομάδα
Αζαθειοπρίνη	pos	2 mg/kg/ημέρα
2η επιλογή		
Infliximab*	iv	3-10 mg/kg ανά 4-8 εβδομάδες
Tocilizumab*	iv	8 mg/kg/μήνα
Mycophenolate mofetil*	pos	2 gm/ημέρα
Κυκλοφωσφαμίδη	pos	2 mg/kg/ημέρα
ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ (μετά τη διακοπή της αρχικής αγωγής)		
Πρεδνιζολόνη	pos	40-60 mg/ημέρα
	ή	
Μεθυλπρεδνιζολόνη	pos	32-48 mg/ημέρα

* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:318-23.
- Pipitone N, et al. Recommendations of the Italian Society of Rheumatology for the treatment of the primary large-vessel vasculitis with biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S139-S161.
- Unizony S, et al. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1720-9.
- Comarmond C, et al. Anti TNF-alpha in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2012;11:678-84.

ΓΙΓΑΝΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ (ΚΡΟΤΑΦΙΚΗ) ΑΡΘΗΡΙΤΙΔΑ

Η γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα είναι η συχνότερη μορφή συστηματικής αγγειίτιδας που προσβάλλει αρτηρίες μεσαίου και μεγάλου μεγέθους σε ενήλικες άνω των 50 ετών. Η χρόνια φλεγμονή αφορά την αορτή και τους κυρίως κλάδους της με ιδιαίτερη προτίμηση σε κλάδους της έξω καρωτίδας (επιπολής κροταφική αρτηρία, γλωσσική αρτηρία) και της έσω καρωτίδας αρτηρίας (οφθαλμική αρτηρία), οδηγώντας σε ποικίλης βαρύτητας κλινικά συμπτώματα. Η απώλεια της όρασης συμβαίνει στο 15-20% των περιπτώσεων και χρήζει επείγουσας θεραπευτικής αντιμετώπισης.

Η προσβολή της αορτής (γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα μεγάλων αγγείων) διαδράμει συνήθως υποκλινικά οδηγώντας στον σχηματισμό αρτηριακών ανευρυσμάτων με απότερη επιπλοκή τον διαχωρισμό και την ρήξη αυτών σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών.

Τα κορτικοστεροειδή αποτελούν τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπευτικής αγωγής της γιγαντοκυτταρικής αρτηρίτιδας ελέγχοντας αποτελεσματικά τα συμπτώματα της συστηματικής φλεγμονής αλλά και προλαμβάνοντας μόνιμες βλάβες στην πλειοψηφία των περιπτώσεων (πχ. απώλεια όρασης). Το θεραπευτικό σχήμα καθορίζεται από την παρουσία επιπλεγμένης ή μη προσβολής (πίνακας 2).

Σε **μη επιπλεγμένη γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα** προτείνεται η έναρξη αγωγής με πρεδνιζολόνη (ή ανάλογη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης) 40 – 60 mg ημερησίως από του στόματος (pos) για χρονικό διάστημα 1 μηνός έως ότου υφεθούν τα συμπτώματα και κατόπιν συνιστάται σταδιακή μείωση της δόσης.

Σε περιπτώσεις όπου έχουμε **επείγουσες και απειλητικές καταστάσεις**, όπως υπό εξέλιξη απώλεια όρασης ή παροδική αμαύρωση όρασης, προτείνεται η χορήγηση ώσεων μεθυλπρεδνιζολόνης 500-1000 mg ημερησίως IV για 3 ημέρες και στη συνέχεια πρεδνιζολόνη (ή ανάλογη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης) 1 mg/kg ημερησίως pos (με μέγιστη δόση 60 mg/ημ.). Με την επίτευξη ελέγχου των συμπτωμάτων συστήνεται προοδευτική μείωση της δόσης.

Η κλινική συμπτωματολογία σε συνδυασμό με την παρακολούθηση των εργαστηριακών παραμέτρων (TKE, CRP) καθορίζουν τον ρυθμό μείωσης της δόσης των στεροειδών, αν και στόχος, επί ελέγχου της νόσου, είναι η διακοπή της θεραπείας μετά το πέρας 18-24 μηνών.

Σε περιπτώσεις **ανθεκτικής νόσου ή εμφάνισης παρενεργειών** από τη χρήση των κορτικοστεροειδών, προτείνεται η προσθήκη ανοσοτροποποιητικού παράγοντα όπως οι κάτωθι:

- **μεθοτρεξάτη** (10-20 mg εβδομαδιαίως pos ή SC) με ταυτόχρονη χορήγηση φυλλικού οξέος 5 mg εβδομαδιαίως
- **αζαθειοπρίνη** (2mg/kg/ημερησίως pos)
- **tocilizumab** (χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης) 8 mg/kg IV μηνιαίως

Σε περίπτωση **υποτροπής της συμπτωματολογίας** προτείνεται η επανέναρξη ή η αύξηση της δόσης των χορηγούμενων κορτικοστεροειδών. Σε μη ανταπόκριση, ακολουθείται το πρωτόκολλο της ανθεκτικής μορφής (βλ. ανωτέρω).

Προκειμένου να περιοριστούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες των στεροειδών συστήνεται ο τακτικός έλεγχος των επιπέδων της γλυκόζης ορού καθώς και των επιπέδων της αρτηριακής πίεσης ενώ προτείνεται η ταυτόχρονη λήψη αντιοστεοπορωτικής αγωγής. Επιπλέον, η προσθήκη αντιαμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη 75-100mg/ημερησίως), εκτός των περιπτώσεων που υπάρχει αντένδειξη, φαίνεται ότι έχει επιπρόσθετα θετικά αποτελέσματα στην αντιφλεγμονώδη δράση των στεροειδών.

Πίνακας 2

ΓΙΓΑΝΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ (ΚΡΟΤΑΦΙΚΗ) ΑΡΘΗΡΙΤΙΑ

<i>Δραστική ουσία</i>	<i>Οδός Χορήγησης</i>	<i>Δόση</i>
Α. ΜΗ ΕΠΙΠΛΕΓΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ		
Πρεδνιζολόνη	pos	40-60 mg/ημέρα
	ή	
Μεθυλπρεδνιζολόνη	pos	32-48 mg/ημέρα
Β. ΝΟΣΟΣ ΑΠΕΙΛΗΤΙΚΗ ΓΙΑ ΤΗΝ ΟΡΑΣΗ (Υπό εξέλιξη απώλεια ή παροδική αμαύρωση όρασης)		
Μεθυλπρεδνιζολόνη	iv	1 gr ημερησίως για 3 ημέρες
	ΚΑΙ	
Πρεδνιζολόνη	pos	1 mg/kg/ημέρα
Γ. ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ Η ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ ΣΤΑ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ		
Μεθοτρεξάτη	pos ή sc	15-25 mg/εβδομάδα
Αζαθειοπρίνη	pos	2 mg/kg/ημέρα
Tocilizumab*	iv	8 mg/kg/μήνα
Δ. ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ (μετά τη διακοπή της αρχικής αγωγής, Α)		
Πρεδνιζολόνη	pos	40-60 mg/ημέρα
	ή	
Μεθυλπρεδνιζολόνη	pos	32-48 mg/ημέρα

* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Dasgupta B, et al. BSR and BHRP guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:1594-7.
- Mukhtyar C, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:318-23.
- Pipitone N, et al. Recommendations of the Italian Society of Rheumatology for the treatment of the primary large-vessel vasculitis with biological agents. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30:S139-S161.
- Unizony S, et al. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64:1720-9.

ANCA ΑΓΓΕΙΪΤΙΔΕΣ (GPA, MPA)

Οι σχετιζόμενες με ANCA αγγειΐτιδες αποτελούν νοσήματα με πολυσυστηματική προσβολή που χαρακτηρίζονται από νέκρωση και φλεγμονή των μικρών κυρίως αγγείων. Περιλαμβάνουν την **κοκκιωμάτωση με πολυαγγειΐτιδα** (πρώην νόσος Wegener, GPA), τη **μικροσκοπική πολυαγγειΐτιδα (MPA)** και την **ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειΐτιδα** (πρώην σύνδρομο Churg-Strauss. EGPA). Αφορούν άτομα και των δύο φύλων με μεγαλύτερη επίπτωση στις ηλικίες 65-75 ετών. Τα όργανα που προσβάλλονται συχνότερα είναι το ανώτερο και κατώτερο αναπνευστικό, οι νεφροί, το δέρμα, οι οφθαλμοί και τα περιφερικά νεύρα. Χαρακτηρίζονται από υψηλό ποσοστό υποτροπών ακόμη και μετά την επίτευξη πλήρους ύφεσης. Η πρόγνωση καθορίζεται κυρίως από την ηλικία του ασθενούς και τη παρουσία ή μη νεφρικής προσβολής.

Η εκτίμηση της ενεργότητας και βαρύτητας της νόσου γίνεται με τα εργαλεία BVAS (Βλ. Παράρτημα 2).

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

Η θεραπεία ασθενών με περιορισμένη νόσο περιλαμβάνει το συνδυασμό κορτικοστεροειδών και ενός ανοσοτροποποιητικού φαρμάκου (πίνακας 3). Η **πρεδνιζολόνη** (ή ανάλογη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης) χορηγείται αρχικά από του στόματος (1 mg/kg/ημέρα και μέγιστη δόση τα 60 mg/ημέρα), με σταδιακή μείωση. Στόχος της θεραπείας θα πρέπει να είναι η μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών στα 15 mg/ημέρα στους 3 μήνες, και στα 5-10 mg στους 6 μήνες.

Από πλευράς των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων, πρώτη επιλογή είναι η **μεθοτρεξάτη** (σε δόση 15-25 mg/εβδομάδα, pos ή SC,) με παράλληλη χορήγηση φυλλικού οξέος (5 mg/εβδομάδα, pos). Δεύτερη επιλογή είναι η χορήγηση του **mycophenolate mofetil** (εκτός επίσημης ένδειξης, 2-3 gm ημερησίως pos).

Πίνακας 3

ANCA αγγειΐτιδες (GPA/MPA)		
Δραστική ουσία	Οδός Χορήγησης	Δόση
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ		
Πρεδνιζολόνη	pos	1 mg/kg/ημέρα
ΚΑΙ ένα από τα παρακάτω:		
	1η επιλογή	
Μεθοτρεξάτη	pos ή sc	15-25 mg/εβδομάδα
	2η επιλογή	
Mycophenolate mofetil*	pos	2 gm/ημέρα

* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

ΣΟΒΑΡΗ/ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ

Η θεραπεία ασθενών με σοβαρή/γενικευμένη ANCA αγγειίτιδα περιλαμβάνει δύο φάσεις, την αρχική **θεραπεία εφόδου/επαγωγής** και τη **θεραπεία συντήρησης** που ακολουθεί (πίνακας 4).

Η πρώτη φάση περιλαμβάνει ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης (7-15 mg/kg/ημέρα ενδοφλεβίως για 3 ημέρες), και ακολούθως χορήγηση πρεδνιζολόνης από του στόματος ή ενδοφλεβίως σε δόση 1 mg/kg ημερησίως. Για τη σταδιακή ελάττωση της δόσης των κορτικοστεροειδών, ισχύει ότι και στην περιορισμένη νόσο. Στη φάση αυτή, η χορήγηση των κορτικοστεροειδών οφείλει να συνδυάζεται με **κυκλοφωσφαμίδη** ή **rituximab**. Αναλυτικότερα, η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να χορηγηθεί σε ενδοφλέβιες ώσεις σε δόση 15 mg/kg ανά 2-3 εβδομάδες ή 0.75 g/m² ανά 3-4 εβδομάδες. Όταν επιλέγεται η ενδοφλέβια χορήγηση συνιστάται η συμπληρωματική χορήγηση ενδοφλεβίως MESNA ως προφύλαξης έναντι της αιμορραγικής κυστίτιδας. Εναλλακτικά, η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος σε δόση 1.5 – 2 mg/kg/ημέρα. Η δόση της κυκλοφωσφαμίδης τροποποιείται αναλόγως της ηλικίας, της νεφρικής λειτουργίας και του αριθμού των λευκών (βλ. Παράρτημα). Η διάρκεια της αγωγής εφόδου με κυκλοφωσφαμίδη είναι 3 - 6 μήνες.

Εναλλακτική επιλογή πρώτης γραμμής για την αρχική θεραπεία εφόδου/επαγωγής είναι η χορήγηση **Rituximab**, το οποίο χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 375 mg/m² εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες ή 1 gm με επανάληψη της ίδιας δόσης μετά από 2 εβδομάδες. Δεύτερεύουσα επιλογή για τη θεραπεία εφόδου/επαγωγής είναι η χορήγηση **mycophenolate mofetil** (pos, 2-3 gm ημερησίως). Η συγκεκριμένη θεραπεία χορηγείται εκτός επίσημης ένδειξης του σκευάσματος.

Κατά τη θεραπεία εφόδου/επαγωγής και σε ασθενείς που πληρούν συγκεκριμένες ενδείξεις, συνιστάται η έναρξη πλασμαφαίρεσης. Οι ενδείξεις αυτές είναι:

- ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα (κρεατινίνη ορού > 5.6 mg/dl)
- κυψελιδική αιμορραγία
- επικαλυπτόμενη νόσος με σύνδρομο έναντι βασικής μεμβράνης (anti-GBM)

Η δόση της πλασμαφαίρεσης είναι 1 - 1.5 ολικού όγκου πλάσματος (TPV) ανά συνεδρία και η συχνότητά της μία συνεδρία ημερησίως ή μέρα παρ' ημέρα (αναλόγως ένδειξης). Η πλασμαφαίρεση πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα νοσηλευτικά κέντρα με εμπειρία στην εφαρμογή της μεθόδου.

Συμπληρωματικά, οι ασθενείς συνιστάται να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη έναντι *Pneumocystis jirovecii* με Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη από του στόματος σε δόση 800/160 mg τρεις φορές την εβδομάδα καθώς και αντιοστεοπορωτική αγωγή.

Η δεύτερη φάση περιλαμβάνει τη θεραπεία συντήρησης. Ως γενική αρχή, η θεραπεία συντήρησης πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 18-24 μήνες μετά την επίτευξη ύφεσης. Πρώτη επιλογή είναι η **αζαθειοπρίνη** από του στόματος σε δόση 2mg/kg ημερησίως. Εναλλακτικά,

μπορούν να χορηγηθούν **mycophenolate mofetil** από του στόματος σε δόση 2-3 gm ημερησίως, **rituximab** ενδοφλεβίως σε δόση 500-1000 mg κάθε 6 μήνες ή **μεθοτρεξάτη** από του στόματος ή υποδορίως σε δόση 15- 25 mg/εβδομάδα.

Οι μείζονες υποτροπές (βλ. Παράρτημα 2) αντιμετωπίζονται με τα σχήματα που προτείνονται στη θεραπεία εφόδου. Ειδικά στους ασθενείς με υποτροπή και με τα μέχρι τώρα δεδομένα από τις τυχαιοποιημένες μελέτες, το rituximab υπερτερεί της κυκλοφωσφαμίδης. Οι ελάσσονες υποτροπές (βλ. Παράρτημα 2) αντιμετωπίζονται με τροποποίηση της δόσης των ήδη λαμβανομένων κορτικοστεροειδών και ανοσοκατασταλτικών.

Πίνακας 4

ANCA αγγειϊτίδες (GPA/MPA)		
Δραστική ουσία	Οδός Χορήγησης	Δόση
ΣΟΒΑΡΗ/ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΗ ΝΟΣΟΣ		
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ/ΕΠΑΓΩΓΗΣ		
Μεθυλπρεδνιζολόνη	iv	7-15 mg/kg ημερησίως για 3 ημέρες
Πρεδνιζολόνη	pos	1 mg/kg/ημέρα
<i>ΚΑΙ ένα από τα παρακάτω:</i>		
1η επιλογή		
Κυκλοφωσφαμίδη	pos	1,5-2 mg/kg/ημέρα ή
Κυκλοφωσφαμίδη	iv	15 mg/kg ανά 2-3 εβδομάδες
Rituximab	iv	375 mg/m ² ανά εβδομάδα για 4 εβδομάδες ή
Rituximab	iv	1 gm και επανάληψη μετά 2 εβδομάδες
2η επιλογή		
Mycophenolate mofetil*	pos	2 gm/ημέρα
Εάν συνυπάρχει ένα από τα κάτωθι:		
1. Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα		
2. Κυψελιδική αιμορραγία		
3. Παρουσία anti-GBM αντισωμάτων		
<i>Τότε, επιπλέον:</i>		
Πλασμαφαίρεση		
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ		
1η επιλογή		
Αζαθειοπρίνη	pos	2 mg/kg/ημέρα
2η επιλογή		
Μεθοτρεξάτη	pos ή sc	15-25 mg/εβδομάδα
Mycophenolate mofetil*	pos	2 gm/ημέρα
Rituximab	iv	500-1000 mg καθε 6 μήνες

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΥΠΟΤΡΟΠΗΣ

Μείζων υποτροπή

Μεθυλπρεδνιζολόνη	iv	7-15 mg/kg ημερησίως για 3 ημέρες
Πρεδνιζολόνη	pos	1 mg/kg/ημέρα

ΚΑΙ ένα από τα παρακάτω:**1η επιλογή**

Rituximab	iv	375 mg/m ² ανά εβδομάδα για 4 εβδομάδες ή
Rituximab	iv	1 gm και επανάληψη μετά 2 εβδομάδες

2η επιλογή

Κυκλοφωσφαμίδη	pos	1,5-2 mg/kg/ημέρα ή
Κυκλοφωσφαμίδη	iv	15 mg/kg ανά 2-3 εβδομάδες

3η επιλογή

Mycophenolate mofetil*	pos	2 g/ημέρα
------------------------	-----	-----------

* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΣΗ ΜΕ ΠΟΛΥΑΓΓΕΙΪΤΙΑ**(Σύνδρομο Churg Strauss, EGPA)**

Η ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα είναι η πλέον σπάνια από τις ANCA αγγειίτιδες. Πρόκειται για αγγειίτιδα μικρού και μεσαίου εύρους αγγείων και χαρακτηρίζεται από νεκρωτική κοκκιωματώδη φλεγμονή με ηωσινοφιλική διήθηση σε ασθενείς με άσθμα και ηωσινοφιλία ενώ συχνή είναι και η παρουσία ρινικών πολυπόδων. Τα ANCA αντισώματα είναι θετικά κυρίως σε ασθενείς με νεφρική προσβολή.

Όπως και στις υπόλοιπες ANCA αγγειίτιδες, η θεραπεία ασθενών με ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα καθορίζεται από τη βαρύτητα της νόσου (πίνακας 5). Με βάση αυτή, οι ασθενείς διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

- Σε ασθενείς με **εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή ή τη λειτουργία οργάνων-στόχων** (π.χ. κυψελιδική αιμορραγία, λευκοματουρία >1 gm/24h ή κρεατινίνη >1.57 mg/dl, μυοκαρδιοπάθεια, σοβαρή προσβολή κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος, αιμορραγία/ισχαιμία γαστρεντερικού ή παγκρεατίτιδα)

- Σε ασθενείς **χωρίς εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή ή τη λειτουργία οργάνων-στόχων**

Στην πρώτη κατηγορία (ασθενείς με εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή ή τη λειτουργία οργάνων-στόχων), η θεραπεία διακρίνεται σε δύο φάσεις, την αρχική θεραπεία εφόδου/επαγωγής και τη θεραπεία συντήρησης που ακολουθεί. Η θεραπεία εφόδου/επαγωγής περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή και συγκεκριμένα πρεδνιζολόνη σε δόση 0.5-1.0 mg/Kg/ημέρα (ή ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης), με στόχο την ελάττωση της δόσης

στα 15 mg/ημέρα στους 2-3 μήνες σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη. Αναλυτικότερα, η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να χορηγηθεί σε ενδοφλέβιες ώσεις σε δόση 15 mg/kg ανά 2-3 εβδομάδες ή 0.75 g/m² ανά 3-4 εβδομάδες. Όταν επιλέγεται η ενδοφλέβια χορήγηση συνιστάται η συμπληρωματική χορήγηση ενδοφλεβίως MESNA ως προφύλαξης έναντι της αιμορραγικής κυστίτιδας. Εναλλακτικά, η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος σε δόση 1.5 – 2 mg/kg/ημέρα. Η δόση της κυκλοφωσφαμίδης τροποποιείται αναλόγως της ηλικίας, της νεφρικής λειτουργίας και του αριθμού των λευκών, όπως περιγράφεται στο Παράρτημα 3. Η διάρκεια της αγωγής εφόδου με κυκλοφωσφαμίδη είναι 3 - 6 μήνες.

Η δεύτερη φάση περιλαμβάνει τη θεραπεία συντήρησης. Πρώτη επιλογή είναι η αζαθειοπρίνη σε δόση 2mg/kg/ημέρα. Εναλλακτικά, μπορούν να χορηγηθούν mycophenolate mofetil από του στόματος σε δόση 2-3 gm ημερησίως ή μεθοτρεξάτη από του στόματος ή υποδορίως σε δόση 15- 25 mg/εβδομάδα.

Σε ανθεκτικές περιπτώσεις ή σε περιπτώσεις όπου αντεδεικνύεται η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης, μπορεί να χορηγηθεί rituximab, το οποίο χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 375 mg/m² εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες ή 1 gm με επανάληψη της ίδιας δόσης μετά από 2 εβδομάδες.

Στη δεύτερη κατηγορία (ασθενείς χωρίς εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή ή τη λειτουργία οργάνων-στόχων), η θεραπεία είναι τα κορτικοστεροειδή και συγκεκριμένα από του στόματος πρεδνιζολόνη (0.5-1.0 mg/Kg) ή ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης με σταδιακή ελάττωση της δόσης. Σε περιπτώσεις αδυναμίας ελάττωσης της δόσης, εμφάνισης παρενεργειών από τη χορήγηση κορτικοστεροειδών ή υποτροπής της νόσου συνιστάται η προσθήκη αζαθειοπρίνης σε δόση 2 mg/kg/ημέρα, mycophenolate mofetil από του στόματος σε δόση 2-3 gm ημερησίως ή μεθοτρεξάτης από του στόματος ή υποδορίως σε δόση 15- 25 mg/εβδομάδα.

Πίνακας 5

Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (EGPA)

<i>Δραστική ουσία</i>	<i>Οδός Χορήγησης</i>	<i>Δόση</i>
Χωρίς εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή ή τη λειτουργία οργάνων*		
Πρεδνιζολόνη	pos	40-60 mg/ημέρα
	ή	
Μεθυλπρεδνιζολόνη	pos	32-48 mg/ημέρα
ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ Η ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ ΣΤΑ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ		
Μεθοτρεξάτη	pos ή sc	15-25 mg/εβδ.
Αζαθειοπρίνη	pos	2 mg/kg/ημέρα
Mycophenolate mofetil**	pos	2 g/ημέρα

Πίνακας 6

Ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα (EGPA)

Με εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή ή τη λειτουργία οργάνων*

Αντενδείκνυται η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης;

OXI

ΝΑΙ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΛΟΥ/ΕΠΑΓΩΓΗΣ

<i>Δραστική ουσία</i>	<i>Οδός Χορήγησης</i>	<i>Δόση</i>	<i>Δραστική ουσία</i>	<i>Οδός Χορήγησης</i>	<i>Δόση</i>
Μεθυλπρεδνιζολόνη	iv	7-15 mg/kg ημερησίως για 3 ημέρες	Μεθυλπρεδνιζολόνη	iv	7-15 mg/kg ημερησίως για 3 ημέρες
Πρεδνιζολόνη	pos	0,5-1 mg/kg/ημέρα	Πρεδνιζολόνη	po	0,5-1 mg/kg/ημέρα
<i>ΚΑΙ ένα από τα παρακάτω:</i>			<i>ΚΑΙ ένα από τα παρακάτω:</i>		
Κυκλοφωσφαμίδη	pos	1,5-2 mg/kg/ημέρα	Rituximab**	iv	375 mg/m ² ανά εβδομάδα για 4 εβδομάδες
Κυκλοφωσφαμίδη	iv	15 mg/kg ανά 2-3 εβδ.	Rituximab**	iv	1 gm και επανάληψη μετά 2 εβδομάδες

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ

<i>Δραστική ουσία</i>	<i>Οδός Χορήγησης</i>	<i>Δόση</i>
Αζαθειοπρίνη	pos	1-2 mg/kg/ημέρα
Μεθοτρεξάτη	pos ή sc	15-25 mg/εβδ.
Mycophenolate mofetil**	pos	2-3 g/ημέρα

ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ

Rituximab**	iv	375 mg/m ² ανά εβδομάδα για 4 εβδομάδες
Rituximab**	iv	1 gm και επανάληψη μετά 2 εβδομάδες

* κυψελιδική αιμορραγία, λευκοματουρία > 1 gm/24h ή κρεατινίνη > 1.57 mg/dl, μυοκαρδιοπάθεια, σοβαρή προσβολή κεντρικού ή περιφερικού νευρικού συστήματος, αιμορραγία/ισχαιμία γαστρεντερικού ή παγκρεατίτιδα

** Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Mukhtyar C et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:310-7.
- KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, διαθέσιμο στο: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf
- European Vasculitis Study Group (EUVAS): CLINICAL TRIAL PROTOCOL – CYCLOPS Randomised trial of daily oral versus pulse Cyclophosphamide as therapy for ANCA-associated Systemic Vasculitis. Διαθέσιμο στο: <http://www.vasculitis.nl/media/documents/cyclops.pdf>
- Ntatsaki E et al. BSR and BHRP guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford)*. 2014 Apr 24. [Epub ahead of print]
- Specks U et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369:417-27.
- Stone JH et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221-32.
- Smith RM et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3760-9.
- Jones RB et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211-20.
- Ribi C. et al. Treatment of Churg-Strauss syndrome without poor-prognosis factors: a multicenter, prospective, randomized, open-label study of seventy-two patients. *Arthritis Rheum.* 2008;58:586-94.
- Hu W, Liu C, Xie H, Chen H, Liu Z, Li L. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for inducing remission of ANCA vasculitis with moderate renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2008;23(4):1307-12.
- Stassen PM, Cohen Tervaert JW, Stegeman CA. Induction of remission in active anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis with mycophenolate mofetil in patients who cannot be treated with cyclophosphamide. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:798-802.
- Cartin-Ceba R, Keogh KA, Specks U, Sethi S, Fervenza FC. Rituximab for the treatment of Churg-Strauss syndrome with renal involvement. *Nephrol Dial Transplant.* 2011;26:2865-71.
- Pepper RJ, Fabre MA, Pavesio C, Gaskin G, Jones RB, Jayne D, Pusey CD, Salama AD. Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:1104.

IgA ΑΓΓΕΙΪΤΙΑ

(πρώην πορφύρα Henoch-Schönlein)

Η IgA αγγειΐτιδα είναι η συχνότερη μορφή αγγειΐτιδας στην παιδική ηλικία, ενώ πλέον συχνά αναγνωρίζεται και ως συχνό αίτιο αγγειΐτιδας και στους ενήλικους. Πρόκειται για αγγειΐτιδα μικρών αγγείων που χαρακτηρίζεται από εναπόθεση IgA ανοσοσυμπλεγμάτων στο τοίχωμα των αγγείων. Τα πλέον συχνά προσβεβλημένα όργανα είναι το δέρμα, το γαστρεντερικό, οι νεφροί και οι αρθρώσεις. Σε ποσοστό έως και 30% αναγνωρίζεται εκλυτικός παράγοντας, όπως προηγηθείσα λοίμωξη ή λήψη φαρμάκων. Η πρόγνωση της νόσου καθορίζεται από τη βαρύτητα της νεφρικής προσβολής (λευκωματουρία, επιβαρυσμένη νεφρική λειτουργία ή παρουσία μηνοειδών σχηματισμών στη βιοψία νεφρού).

Η θεραπεία ασθενών με IgA αγγειΐτιδα καθορίζεται από τη βαρύτητα της νόσου (πίνακας 7). Με βάση αυτή, οι ασθενείς διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

- **Χωρίς εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή ή τη λειτουργία οργάνων-στόχων:** πορφύρα, αρθραλγίες ή αρθρίτιδα, νεφρίτιδα με φυσιολογική λειτουργία ή πρωτεϊνουρία έως 0.5-1 gm/24h.

- **Με εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή ή τη λειτουργία οργάνων -στόχων:** νεφρίτιδα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, πρωτεϊνουρία > 1 gm/ 24h, ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα (μηνοειδείς σχηματισμοί σε > 50% των σπειραμάτων), νεφρωσικό σύνδρομο, αιμορραγία πεπτικού, κυψελιδική αιμορραγία, εγκεφαλική αιμορραγία

Στην πρώτη κατηγορία (ασθενείς χωρίς εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή ή τη λειτουργία οργάνων-στόχων), η θεραπεία είναι κυρίως υποστηρικτική με απλά αναλγητικά. Σε περιπτώσεις με εντονότερα συμπτώματα που επιλέγεται η χορήγηση κορτικοστεροειδών, συνιστώνται χαμηλές έως μέτριες δόσεις πρεδνιζολόνης (<30 mg/ημέρα) ή ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης με γρήγορη μείωση της δόσης.

Στη δεύτερη κατηγορία (ασθενείς με εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή ή τη λειτουργία οργάνων-στόχων), η βάση της θεραπείας είναι τα κορτικοστεροειδή και συγκεκριμένα πρεδνιζολόνη (1 mg/kg/ημέρα - μέγιστη δόση: 60 mg/ημέρα) ή ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης με σταδιακή μείωση της δόσης. Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να συνδυαστούν και σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά. Πρώτη επιλογή αποτελεί η χορήγηση **κυκλοφωσφαμίδης** είτε σε ενδοφλέβιες ώσεις σε δόση 15 mg/kg ανά 2-3 εβδομάδες ή 0.75 g/m² κάθε 3-4 εβδομάδες, είτε από του στόματος σε δόση 1.5 - 2 mg/kg/ημέρα. Όταν επιλέγεται η ενδοφλέβια θεραπεία, συνιστάται η συμπληρωματική χορήγηση ενδοφλεβίως MESNA ως προφύλαξης έναντι της αιμορραγικής κυστίτιδας. Δεύτερη επιλογή αποτελούν η **αζαθειοπρίνη** από του στόματος σε δόση 1-2 mg/kg/ημέρα, η **κυκλοσπορίνη** από του στόματος σε δόση 3-5 mg/Kg/ημέρα ή **το mycophenolate mofetil** από του στόματος (χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης) σε δόση 2-3 gm/ημέρα. Η αζαθειοπρίνη, η κυκλοσπορίνη και το mycophenolate mofetil μπορούν επίσης να χορηγηθούν

σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο στα κορτικοστεροειδή ή αδυναμία ελάττωσης της δόσης τους. Τέλος, ασθενείς με βαρεία κλινική εικόνα και απειλητικές εκδηλώσεις για τη ζωή μπορούν να υποβληθούν σε συνεδρίες πλασμαφαίρεσης.

Πίνακας 7

IgA ΑΓΓΕΙΠΤΙΑΔΑ

Δραστική ουσία	Οδός Χορήγησης	Δόση
Χωρίς εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή ή τη λειτουργία οργάνων-στόχων*		
Πρεδνιζολόνη	pos	έως 30 mg/ημ.
Μεθυλπρεδνιζολόνη	pos	ή έως 24 mg/ημ.
ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ Η ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΕΛΑΤΤΩΣΗΣ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ		
Αζαθειοπρίνη	pos	1-2 mg/kg/ημ.
Mycophenolate mofetil***	pos	2-3 g/ημ.
Κυκλοσπορίνη	pos	3-5 mg/kg/ημ.
Με εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή ή τη λειτουργία οργάνων-στόχων		
Μεθυλπρεδνιζολόνη	iv	7-15 mg/kg ημερησίως για 3 ημέρες
Πρεδνιζολόνη	pos	1 mg/kg/ημ. ΚΑΙ ένα από τα παρακάτω:
Κυκλοφωσφαμίδη	pos	1η επιλογή 1.5-2 mg/kg/ημ.
	iv	15 mg/kg ανά 2-3 εβδ. 2η επιλογή
Αζαθειοπρίνη	pos	1-2 mg/kg/ημ.
Mycophenolate mofetil***	pos	2-3 g/ημ.
Κυκλοσπορίνη	pos	3-5 mg/kg/ημ.
Συμπληρωματικά:		
Πλασμαφαίρεση		

* πορφύρα, αρθραλγίες ή αρθρίτιδα, νεφρίτιδα με φυσιολογική λειτουργία ή πρωτεϊνουρία έως 0.5-1 gm/24h.

** νεφρίτιδα με επηρεασμένη νεφρική λειτουργία, πρωτεϊνουρία >1 gm/24h, ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα (μηνοειδείς σχηματισμοί σε >50% των σπειραμάτων), νεφρωσικό σύνδρομο, αιμορραγία πεπτικού, κυψελιδική αιμορραγία, εγκεφαλική αιμορραγία

*** Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis, (διαθέσιμο στο: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/pdf/KDIGO-GN-Guideline.pdf)
- Floege J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. Nat Rev Nephrol. 2013;9:320-7
- Nikibakhsh AA et al. Treatment of complicated henoch-schönlein purpura with mycophenolate mofetil: a retrospective case series report. Int J Rheumatol. 2010;2010:254316
- Ren P et al. The combination of mycophenolate mofetil with corticosteroids induces remission of Henoch-Schönlein purpura nephritis. Am J Nephrol. 2012;36:271-7

ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-BEHCEΤ

Η νόσος Αδαμαντιάδη-Behcet είναι μία πολυστηματική φλεγμονώδης νόσος άγνωστης αιτιολογίας που ιστολογικά χαρακτηρίζεται από αγγειίτιδα που προσβάλλει όλων των μεγεθών αγγεία (αρτηρίες ή φλέβες). Τα πλέον συχνά προσβεβλημένα όργανα είναι το δέρμα, οι βλενογόνοι και οι οφθαλμοί. Ο επιπολασμός της νόσου είναι υψηλότερος στη Μέση Ανατολή, τη Μεσόγειο και την Ασία και η μέση ηλικία εμφάνισης είναι τα 30 έτη. Λόγω της σημαντικής ετερογένειας της νόσου και της απουσίας ειδικών δοκιμασιών για τη διάγνωσή της, έχουν θεσπιστεί διεθνώς διαγνωστικά κριτήρια που περιλαμβάνουν εμφάνιση στοματικών ελκών τουλάχιστον 3 φορές σε ένα έτος και δύο από τα εξής ακόλουθα: υποτροπιάζοντα έλκη γεννητικών οργάνων, οφθαλμική προσβολή με απώλεια της όρασης, χαρακτηριστική δερματική προσβολή, θετική δοκιμασία παθήργειας. Η θεραπευτική προσέγγιση επιλέγεται με βάση τη προσβολή οργάνων-στόχων.

ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ

Σε περιπτώσεις ασθενών με *προσβολή του οπισθίου θαλάμου (οπίσθια ραγοειδίτιδα)*, η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση συνδυασμού κορτικοστεροειδών και αζαθειοπρίνης (πίνακας 8). Τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται αρχικά σε ενδοφλέβιες ώσεις (1gm μεθυλπρεδνιζολόνης ημερησίως για 3 ημέρες) και ακολούθως από του στόματος (πρεδνιζολόνη σε δόση 1 mg/kg/ημέρα από του στόματος ή ενδοφλεβίως). Η αζαθειοπρίνη χορηγείται από του στόματος σε δόση 2-2.5 mg/kg ημερησίως. Σε περίπτωση υποτροπής, χρησιμοποιούνται τα θεραπευτικά σχήματα της σοβαρής οφθαλμικής προσβολής, όπως παρατίθενται στη συνέχεια.

Σε περιπτώσεις **σοβαρής οφθαλμικής προσβολής**, δηλαδή όταν η οπτική οξύτητα είναι <2/10 σε κλίμακα 10/10 ή/και προσβάλλεται ο αμφιβληστροειδής, προτείνεται η χορήγηση Infliximab (χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης) ενδοφλεβίως σε δόση 5 mg/kg τις εβδομάδες 0, 2 και 4 και ακολούθως ανά 6-8 εβδομάδες. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, χρησιμοποιείται ο συνδυασμός κορτικοστεροειδών και αζαθειοπρίνης, όπως περιγράφηκε ανωτέρω. Σε περιπτώσεις δυσανεξίας στην αζαθειοπρίνη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κυκλοσπορίνη από του στόματος σε δόση 2-5 mg/kg ημερησίως. Όσο αφορά τους αντι-TNF παράγοντες, εναλλακτικά του Infliximab μπορεί να χρησιμοποιηθεί Adalimumab (χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης) σε δόση 40 mg υποδορίως ανά 2 εβδομάδες.

Πίνακας 8

ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ Ν. ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

<i>Δραστική ουσία</i>	<i>Οδός Χορήγησης</i>	<i>Δόση</i>
Φλεγμονή οπίσθιου θαλάμου (οπίσθια ραγοειδίτιδα)		
Μεθυλπρεδνιζολόνη	iv	7-15 mg/kg/ημ. για 3 ημέρες
Πρεδνιζολόνη	pos ή iv <i>και</i>	1 mg/kg/ημέρα
Αζαθειοπρίνη	pos	2-2.5 mg/kg/ημέρα
ΥΠΟΤΡΟΠΗ		
Βλ. Θεραπεία σοβαρής οφθαλμικής προσβολής		

<i>Δραστική ουσία</i>	<i>Οδός Χορήγησης</i>	<i>Δόση</i>
Σοβαρή οφθαλμική προσβολή (οπτική οξύτητα < 2/10 σε κλίμακα 10/10) ή/και προσβολή του αμφιβληστροειδούς		
1η επιλογή		
Infliximab*	iv	5 mg/kg ανά 4-8 εβδομάδες
<i>ή</i>		
Adalimumab*	sc	40mg ανά 2 εβδομάδες
2η επιλογή		
Πρεδνιζολόνη	pos ή iv	1 mg/kg/ημέρα
<i>και</i>		
Αζαθειοπρίνη	pos	2-2.5 mg/kg/ημέρα
<i>ή επί δυσανεξίας στην αζαθειοπρίνη</i>		
Κυκλοσπορίνη	pos	2-5 mg/kg/ημέρα

* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ

Η θεραπεία των ασθενών με νόσο Αδαμαντιάδη-Bechet που εμφανίζουν αγγειακή συμμετοχή καθορίζεται από τη θέση των αγγείων που προσβάλλονται. Σε περιπτώσει *εν τω βάθει φλεβοθρόμβωσης των άκρων* προτείνεται η θεραπεία με κορτικοστεροειδή και αζαθειοπρίνη (πίνακας 9). Τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται από του στόματος ή ενδοφλεβίως σε δόση 1 mg/kg πρεδνιζολόνης ημερησίως. Η αζαθειοπρίνη χορηγείται από του στόματος σε δόση 2-2.5 mg/kg ημερησίως.

Η πλέον σοβαρή αγγειακή προσβολή περιλαμβάνει την *εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση της κάτω κοιλίας φλέβας ή των ηπατικών φλεβών (σύνδρομο Budd-Chiari) και την εμφάνιση αρτηριακών ή πνευμονικών ανευρυσμάτων*. Στις περιπτώσεις αυτές, η θεραπεία

περιλαμβάνει δύο φάσεις, αυτή της θεραπείας εφόδου και αυτή της θεραπείας συντήρησης που ακολουθεί. Ως πρώτη επιλογή για τη θεραπεία εφόδου προτείνεται η χορήγηση κορτικοστεροειδών αρχικά σε ενδοφλέβιες ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης (1 gm ημερησίως για 3 ημέρες) και ακολούθως από του στόματος ή ενδοφλέβια πρεδνιζολόνη σε δόση 1 mg/kg ημερησίως και κυκλοφωσφαμίδης σε ενδοφλέβιες ώσεις σε δόση 1 gm ανά μήνα. Συμπληρωματικά συνιστάται η χορήγηση ενδοφλεβίως MESNA ως προφύλαξη έναντι της αιμορραγικής κυστίτιδας. Η δόση της κυκλοφωσφαμίδης τροποποιείται αναλόγως της ηλικίας, της νεφρικής λειτουργίας και του αριθμού των λευκών (βλ. Παράρτημα 3). Ως δεύτερη επιλογή προτείνεται η χορήγηση Infliximab (χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης) σε δόση 5 mg/kg ενδοφλεβίως τις εβδομάδες 0, 2 και 4 και ακολούθως ανά 6-8 εβδομάδες σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη από του στόματος σε δόση 2-2.5 mg/kg.

Ως θεραπεία συντήρησης προτείνεται η χορήγηση αζαθειοπρίνη από του στόματος σε δόση 2-2.5 mg/kg ημερησίως.

Ως γενική αρχή στη θεραπεία ασθενών με νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet και εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, η χρήση αντιπηκτικής, αντιαιμοπεταλιακής ή αντινωδολυτικής αγωγής αντενδείκνυται αφενός λόγω του χαμηλού κινδύνου για αποκόλληση του θρόμβου και εμφάνιση πνευμονικής εμβολής και αφεταίρου λόγω της πιθανότητας να συνυπάρχουν αγγειακά ανευρυσμάτα, η ρήξη των οποίων μπορεί να αποβεί μοιραία.

Πίνακας 9

ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ Ν. ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

<i>Δραστική ουσία</i>	<i>Οδός Χορήγησης</i>	<i>Δόση</i>
Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση άκρων		
Πρεδνιζολόνη	pos	0,5-1 mg/kg/ημέρα
<i>και</i>		
Αζαθειοπρίνη	pos	2-2.5 mg/kg/ημέρα
Θρόμβωση κάτω κοίλης φλέβας ή ηπατικών φλεβών Αρτηριακά ή πνευμονικά ανευρύσματα		
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ		
1η επιλογή		
Μεθυλπρεδνιζολόνη	iv	7-15 mg/kg ημ. για 3 ημέρες
Πρεδνιζολόνη	pos	1 mg/kg/ημέρα
<i>και ένα από τα παρακάτω:</i>		
Κυκλοφωσφαμίδη	pos	1,5-2 mg/kg/ημέρα
	iv	15 mg/kg ανά 2-3 εβδ.
2η επιλογή		
Infliximab*	iv	5 mg/kg ανά 4-8 εβδομάδες
<i>και</i>		
Αζαθειοπρίνη	pos	2-2.5 mg/kg/ημέρα
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ		
Αζαθειοπρίνη	pos	2-2.5 mg/kg/ημέρα

* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ

Σε ασθενείς με προσβολή γαστρεντερικού, οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τα κορτικοστεροειδή (πρεδνιζολόνη από του στόματος ή ενδοφλεβίως 0.5-1 mg/kg ημερησίως ή μεθυλπρεδνιζολόνη σε ισοδύναμη δόση), αζαθειοπρίνη από του στόματος σε δόση 2-2.5 mg/kg ημερησίως ή σουλφασαλαζίνη από του στόματος σε δόση 3-4 gm ημερησίως (πίνακας 10).

Σε ανθεκτικές περιπτώσεις ή σε αδυναμία ελάττωσης κορτικοειδών σε δόση <7.5 mg/ημέρα, προτείνεται η χορήγηση mycophenolate mofetil (χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης) από του στόματος σε δόση 2-3 gm ημερησίως, κυκλοσπορίνη από του στόματος σε δόση 3-5 mg/kg/ ημερησίως ή αζαθειοπρίνη από του στόματος σε δόση 1-2mg/kg ημερησίως. Εναλλακτικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν εκτός επίσημης ένδειξης το infliximab ενδοφλεβίως σε δόση 5 mg/kg τις εβδομάδες 0, 2 και 4 και ακολούθως ανά 6-8 εβδομάδες ή adalimumab υποδορίως 40 mg ανά 2 εβδομάδες.

Πίνακας 10

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ Ν. ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ

<i>Δραστική ουσία</i>	<i>Οδός Χορήγησης</i>	<i>Δόση</i>
ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ		
Πρεδνιζολόνη	pos ή	έως 60 mg/ημέρα
Μεθυλπρεδνιζολόνη	pos ή	έως 48 mg/ημέρα
Σουλφασαλαζίνη	pos ή	3-4 g/ημέρα
Αζαθειοπρίνη	pos	2-2.5 mg/kg/ημέρα
ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ Η ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΕΛΑΤΤΩΣΗΣ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ		
Αζαθειοπρίνη	pos	1-2 mg/kg/ημέρα
Mycophenolate mofetil*	pos	2-3 g/ημέρα
Κυκλοσπορίνη	pos	3-5 mg/kg/ημέρα
Infliximab*	iv	5 mg/kg ανά 4-8 εβδομάδες
Adalimumab*	sc	40mg ανά 2 εβδομάδες

* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ

Σε ασθενείς με προσβολή αρθρώσεων, ως θεραπεία πρώτης γραμμής προτείνεται η **κολχικίνη** από του στόματος σε δόση 1-2 mg ημερησίως (πίνακας 11). Σε **ανθεκτικές, υποτροπιάζουσες μορφές** προτείνεται η χορήγηση_κορτικοστεροειδών (πρεδνιζολόνη από του στόματος 5-30 mg ημερησίως ή μεθυλπρεδνιζολόνη σε ισοδύναμη δόση), **αζαθειοπρίνη** από του στόματος σε δόση 1-2.5 mg/kg ημερησίως ή μεθοτρεξάτη από του στόματος ή υποδορίως σε δόση 15-25 mg/εβδομάδα με παράλληλη χορήγηση φυλλικού οξέος (5 mg άπαξ εβδομαδιαίως). Σε ασθενείς με **ανθεκτική νόσο μετά και τη χρήση δύο ανοσοκατασταλτικών παραγόντων και αδυναμία ελάττωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών σε <7.5 mg/ημέρα**, προτείνεται η εκτός επίσημης ένδειξης χορήγηση infliximab ενδοφλεβίως σε δόση 5 mg/kg τις εβδομάδες 0, 2 και 4 και ακολούθως ανά 6-8 εβδομάδες ή adalimumab υποδορίως 40 mg ανά 2 εβδομάδες ή etanercept υποδορίως σε δόση 50 mg εβδομαδιαίως.

Πίνακας 11

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ Ν. ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-BEHCET

<i>Δραστική ουσία</i>	<i>Οδός Χορήγησης</i>	<i>Δόση</i>
Κολχικίνη	pos	1-2 mg/ημέρα
ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ		
Πρεδνιζολόνη	pos	έως 30 mg/ημέρα
	<i>ή</i>	
Μεθυλπρεδνιζολόνη	pos	έως 24 mg/ημέρα
	<i>ή</i>	
Αζαθειοπρίνη	pos	1-2.5 mg/kg/ημέρα
	<i>ή</i>	
Μεθοτρεξάτη	pos ή sc	15-25 mg/εβδομάδα
Ανθεκτική νόσος μετά και τη χρήση δύο ανοσοκατασταλτικών παραγόντων και αδυναμία ελάττωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών σε <7.5 mg/ημέρα		
Infliximab*	iv	5 mg/kg ανά 4-8 εβδομάδες
	<i>ή</i>	
Etanercept*	sc	50 mg/εβδομάδα
	<i>ή</i>	
Adalimumab*	sc	40 mg ανά 2 εβδομάδες

* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (NEURO-BEHCET)

Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος στη νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet μπορεί να λάβει παρεγχυματική και μη παρεγχυματική μορφή, με τη δεύτερη να αφορά τη θρόμβωση φλεβών ή σηραγγωδών κόλπων (πίνακας 12).

Στη **παρεγχυματική μορφή**, προτείνεται η χορήγηση συνδυασμού που περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή και ανοσοκατασταλτική/ανοσοτροποποιητική θεραπεία. Τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται ως ενδοφλέβιες ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης σε δόση 1gm ημερησίως για 3 ημέρες και ακολούθως χορήγηση πρεδνιζολόνης από του στόματος ή ενδοφλεβίως σε δόση 1mg/kg ημερησίως. Επιπλέον των κορτικοστεροειδών, ως πρώτη επιλογή προτείνεται η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης σε ενδοφλέβιες ώσεις σε δόση (1gm ενδοφλεβίως ανά μήνα). Εναλλακτικά ως δεύτερη επιλογή, προτείνεται η χορήγηση αζαθειοπρίνης από του στόματος σε δόση 1-2.5 mg/kg ημερησίως ή μεθοτρεξάτης από του στόματος ή υποδορίως σε δόση 15-25 mg/εβδομάδα με παράλληλη χορήγηση φυλλικού οξέος σε δόση 5 mg άπαξ εβδομαδιαίως. Σε **ανθεκτικές περιπτώσεις ή σε υποτροπή υπό θεραπεία συντήρησης**, προτείνεται η εκτός επίσημης ένδειξης χορήγηση infliximab

ενδοφλεβίως σε δόση 5 mg/kg τις εβδομάδες 0, 2 και 4 και ακολούθως ανά 6-8 εβδομάδες ή adalimumab υποδορίως 40 mg ανά 2 εβδομάδες.

Στη **μη παρεγχυματική μορφή**, προτείνεται η χορήγηση κορτικοστεροειδών (πρεδνιζολόνη από του στόματος ή ενδοφλεβίως σε δόση 0.5-1 mg/kg ημερησίως ή μεθυλπρεδνιζολόνη σε ισοδύναμη δόση. Η χρήση κυκλοσπορίνης αντενδείκνυται στην προσβολή του ΚΝΣ λόγω νευροτοξικότητας, εκτός αν συνυπάρχει οφθαλμική προσβολή και αντένδειξη στη χρήση των υπόλοιπων θεραπευτικών επιλογών.

Πίνακας 12

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΚΝΣ Ν. ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗCΕΤ		
<i>Δραστική ουσία</i>	<i>Οδός Χορήγησης</i>	<i>Δόση</i>
Παρεγχυματική μορφή		
Μεθυλπρεδνιζολόνη	iv	7-15 mg/kg/ημ.για 3 ημέρες
Πρεδνιζολόνη	pos	1 mg/kg/ημέρα
ΚΑΙ ένα από τα παρακάτω:		
1η επιλογή		
Κυκλοφωσφαμίδη	iv	15 mg/kg ανά 2-3 εβδ.
2η επιλογή		
Αζαθειοπρίνη	pos	2-2.5 mg/kg/ημέρα
Μεθοτρεξάτη	pos ή sc	15-25 mg/εβδομάδα
ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ Η ΥΠΟΤΡΟΠΗ ΥΠΟ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ		
Infliximab*	iv	5 mg/kg ανά 4-8 εβδομάδες
ή εναλλακτικά		
Adalimumab*	sc	40 mg ανά 2 εβδομάδες
Μη παρεγχυματική μορφή (θρόμβωση φλεβών ή σηραγγωδών κόλπων)		
Πρεδνιζολόνη	pos	έως 60 mg/ημέρα
Μεθυλπρεδνιζολόνη	pos	έως 48 mg/ημέρα

* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΔΕΡΜΑΤΟΣ - ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΩΝ

Η προσβολή του δέρματος και των βλενογόνων στη νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet είναι εξαιρετικά συχνή και μπορεί να λάβει τη μορφή των μεμονωμένων ελκών στόματος και γεννητικών οργάνων, ακμόμορφου εξανθήματος ή οζώδους ερυθήματος (πίνακας 13). Πέραν της εφαρμογής τοπικής θεραπείας, προτείνεται η χορήγηση κολχικίνης από του στόματος σε δόση 1-2 mg ημερησίως ή κορτικοστεροειδών (πρεδνιζολόνη από του στόματος σε δόση 5-30 mg ημερησίως ή μεθυλπρεδνιζολόνης σε ισοδύναμη δόση). Σε ανθεκτικές περιπτώσεις, προτείνεται η χορήγηση αζαθειοπρίνης από του στόματος σε δόση 1-2.5 mg/kg ημερησίως, κυκλοσπορίνης από του στόματος σε δόση 2-5 mg/kg ημερησίως ή μεθοτρεξάτης από του

στόματος ή υποδορίως σε δόση 15-25 mg εβδομαδιαίως με παράλληλη χορήγηση φυλικού οξέος σε δόση 5 mg άπαξ εβδομαδιαίως.

Σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο μετά και τη χρήση αζαθειοπρίνης και κολχικίνης και αδυναμία ελάττωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών σε <7.5 mg/ημέρα, προτείνεται η εκτός επίσημης ένδειξης χορήγηση infliximab ενδοφλεβίως σε δόση 5 mg/kg τις εβδομάδες 0, 2 και 4 και ακολούθως ανά 6-8 εβδομάδες ή adalimumab υποδορίως 40 mg ανά 2 εβδομάδες ή etanercept υποδορίως σε δόση 50 mg εβδομαδιαίως.

Πίνακας 13

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΔΕΡΜΑΤΟΣ-ΒΛΕΝΟΓΟΝΩΝ Ν. ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗCET		
<i>Δραστική ουσία</i>	<i>Οδός Χορήγησης</i>	<i>Δόση</i>
Μεμονωμένα έλκη στόματος και γεννητικών οργάνων και ακμόμορφο εξάνθημα Οζώδες ερύθημα		
Κολχικίνη	pos	1-2 mg/ημέρα
	<i>ή</i>	
Πρεδνιζολόνη	pos	έως 30 mg/ημέρα
	<i>ή</i>	
Μεθυλπρεδνιζολόνη	pos	έως 24 mg/ημέρα
ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ		
<i>Δραστική ουσία</i>	<i>Οδός Χορήγησης</i>	<i>Δόση</i>
Αζαθειοπρίνη	pos	1-2.5 mg/kg/ημέρα
Κυκλοσπορίνη	pos	2-5 mg/kg/ημέρα
Μεθοτρεξάτη	pos ή sc	15-25 mg/εβδομάδα
Σε ασθενείς με ανθεκτική νόσο μετά και τη χρήση αζαθειοπρίνης και κολχικίνης και αδυναμία ελάττωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών σε <7.5 mg/ημέρα		
<i>Δραστική ουσία</i>	<i>Οδός Χορήγησης</i>	<i>Δόση</i>
Infliximab*	iv	5 mg/kg ανά 4-8 εβδομάδες
	<i>ή</i>	
Adalimumab*	sc	40 mg ανά 2 εβδομάδες
	<i>ή</i>	
Etanercept*	sc	50 mg/εβδομάδα

* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Hatemi G et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. [Ann Rheum Dis.](#) 2008 Dec;67(12):1656-62.
- Hatemi G et al. Management of Behçet disease: a systematic literature review for the European League Against Rheumatism evidence-based recommendations for the management of Behçet disease. [Ann Rheum Dis.](#) 2009 Oct;68(10):1528-34
- Sfikakis PP et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease--review and basis for recommendations. [Rheumatology \(Oxford\).](#) 2007 May;46(5):736-41.
- Levy-Clarke G et al. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. [Ophthalmology.](#) 2014 Mar;121(3):785-96.e3
- Perra D et al. Adalimumab for the treatment of Behçet's disease: experience in 19 patients. [Rheumatology \(Oxford\).](#) 2012 Oct;51(10):1825-31
- Arida A, Fragiadaki K, Giavri E, Sfikakis PP. Anti-TNF agents for Behçet's disease: analysis of published data on 369 patients. [Semin Arthritis Rheum.](#) 2011 Aug;41(1):61-70
- Saleh Z, Arayssi T. Update on the therapy of Behçet disease. [Ther Adv Chronic Dis.](#) 2014 May;5(3):112-134.
- Yamada Y, Sugita S, Tanaka H, Kamoi K, Kawaguchi T, Mochizuki M. Comparison of infliximab versus ciclosporin during the initial 6-month treatment period in Behçet disease. [Br J Ophthalmol.](#) 2010 Mar;94(3):284-8

ΚΡΥΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΚΗ ΑΓΓΕΙΪΤΙΔΑ

Ως **κρυοσφαιρίνες** ορίζονται οι ανοσοσφαιρίνες που καθιζάνουν *in vitro* σε θερμοκρασίες μικρότερες των 37°C και διαλύονται όταν επαναθερμανθούν.

Κρυοσφαιριναιμία είναι η παρουσία κρυοσφαιρινών στον ορό και διακρίνεται σε:

- Απλή κρυοσφαιριναιμία (τύπου I): δημιουργείται από μονοκλωνικές ανοσοσφαιρίνες ενός ισοτύπου (συνήθως IgM, σπανιότερα IgG, IgA, ελαφρές αλυσίδες)
- Μεικτή κρυοσφαιριναιμία (τύπου II και τύπου III): δημιουργείται από δύο ή περισσότερων ισοτύπων ανοσοσφαιρίνες, είτε μονοκλωνικές (τύπου II) είτε πολυκλωνικές (τύπου III). Οι κρυοσφαιρίνες αυτές έχουν δραστηριότητα ρευματοειδούς παράγοντα (RF) και είναι συνήθως IgM.

Ο όρος **κρυοσφαιριναιμική αγγειΐτιδα** αφορά μια αγγειΐτιδα μικρών αγγείων με προσβολή πολλαπλών οργάνων που οφείλεται στην εναπόθεση κρυοσφαιρινών στο τοίχωμα των αγγείων. Το φάσμα των εκδηλώσεων της είναι ευρύ και κυμαίνεται από ήπια (πχ. περιοδική πορφύρα) μέχρι και προσβολή απειλητική για τη ζωή.

Η επιλογή της θεραπείας σε ασθενείς με κρυοσφαιριναιμική αγγειΐτιδα βασίζεται στη βαρύτητα της νόσου.

Ως **ήπια νόσος** ορίζεται η παρουσία περιοδικής πορφύρας, αρθραλγιών/αρθρίτιδας, γενικών συμπτωμάτων, ήπιας νευροπάθειας, ήπιας σπειραματονεφρίτιδας (φυσιολογική κρεατινίνη, απουσία σοβαρής λευκωματουρίας)

Στη **σοβαρή/γενικευμένη νόσο** κατατάσσονται όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς, πλην αυτών που περιγράφονται στην περιορισμένη νόσο, δηλαδή ασθενείς με δερματικά έλκη ή ισχαιμία, σοβαρή νευροπάθεια, σπειραματονεφρίτιδα με νεφρική ανεπάρκεια ή νεφρωσικό σύνδρομο και η συμμετοχή του γαστρεντερικού συστήματος.

Στην *απειλητική για τη ζωή* νόσο κατατάσσονται ασθενείς με ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα, συμμετοχή του ΚΝΣ, μεσεντέριο ισχαιμία και κυψελιδική αιμορραγία.

ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Αρχική ανοσοκατασταλτική θεραπεία: Ανοσοκατασταλτική θεραπεία πρέπει να δίνεται αρχικά σε ασθενείς με κλινικές εκδηλώσεις κρυσφαιριναιμικής αγγειίτιδας, ανεξάρτητα από το υποκείμενο αίτιο. Η θεραπεία συνίσταται σε χορήγηση κορτικοστεροειδών σε συνδυασμό ή όχι με rituximab ή κυκλοφωσφαμίδη και, σε κάποιους ασθενείς, πλασμαφαίρεση.

Θεραπεία του υποκείμενου αιτίου: Όλοι οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν θεραπεία που να κατευθύνεται στο υποκείμενο αίτιο. Για παράδειγμα ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C οφείλουν να λάβουν αντική αγωγή, ενώ ασθενείς με υποκείμενο λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα οφείλουν να λάβουν αντίστοιχη θεραπεία.

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΡΥΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΓΕΙΠΤΙΔΑΣ (ΤΥΠΟΣ II/III)

ΜΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΗCV ΛΟΙΜΩΞΗ

ΗΠΙΑ ΝΟΣΟΣ (Πορφύρα, αρθραλγίες, ήπια πολυνευροπάθεια, σπειραματονεφρίτιδα χωρίς επηρεασμό της νεφρικής λειτουργίας)

Πρεδνιζολόνη (ή ανάλογη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης) από του στόματος, σε δόση από 5 έως 30mg/ημέρα. Όταν επιτευχθεί έλεγχος της νόσου πρέπει να γίνει σταδιακή μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών και να διακοπούν όταν αυτό είναι δυνατό.

ΜΕΤΡΙΑ/ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟΣ (Δερματικά έλκη, αισθητικοκινητική νευροπάθεια, σπειραματονεφρίτιδα με νεφρική ανεπάρκεια ή/και σημαντική λευκωματουρία, προσβολή πνευμόνων, γαστρεντερικού, ΚΝΣ)

Για τους ασθενείς με μέτρια προς σοβαρή νόσο η θεραπεία θα πρέπει να περιλαμβάνει κορτικοστεροειδή σε συνδυασμό με rituximab ή κυκλοφωσφαμίδη (πίνακας 14). Αναλυτικότερα, αρχικά χορηγείται **μεθυλπρεδνιζολόνη** (ενδοφλέβιες ώσεις 0.5-1.0 gr ημερησίως για 3 ημέρες) και ακολούθως χορηγείται πρεδνιζολόνη (1 mg/kg/ημέρα, όχι περισσότερο από 80 mg/ημέρα). Σε ασθενείς με ηπιότερου βαθμού εκδηλώσεις από αυτές που προαναφέρονται μπορούν να παραλειφθούν οι ενδοφλέβιες ώσεις κορτικοστεροειδών.

Επίσης, επιλογή πρώτης γραμμής για τη συνδυαστική θεραπεία είναι η χορήγηση **Rituximab**, το οποίο χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 375 mg/m² εβδομαδιαίως για 4 εβδομάδες ή 1 gm με επανάληψη της ίδιας δόσης μετά από 2 εβδομάδες. Η συγκεκριμένη θεραπεία χορηγείται εκτός επίσημης ένδειξης του σκευάσματος.

Εναλλακτική επιλογή πρώτης γραμμής είναι η **κυκλοφωσφαμίδη**, η οποία μπορεί να χορηγηθεί σε ενδοφλέβιες ώσεις σε δόση 15 mg/kg ανά 2-3 εβδομάδες ή 0.75 g/m² ανά 3-4 εβδομάδες. Όταν επιλέγεται η ενδοφλέβια χορήγηση συνιστάται η συμπληρωματική χορήγηση ενδοφλεβίως MESNA ως προφύλαξης έναντι της αιμορραγικής κυστίτιδας. Εναλλακτικά, η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος σε δόση 1.5 - 2

mg/kg/ημέρα. Η δόση της κυκλοφωσφαμίδης τροποποιείται αναλόγως της ηλικίας, της νεφρικής λειτουργίας και του αριθμού των λευκών, όπως περιγράφεται στο Παράρτημα.

Κατά την αρχική θεραπεία για την κρυσφαιριναιμική αγγειίτιδα και σε ασθενείς που πληρούν συγκεκριμένες ενδείξεις, συνιστάται η έναρξη πλασμαφαίρεσης. Οι ενδείξεις αυτές είναι:

- ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα (κρεατινίνη ορού > 5.6 mg/dl)
- κυψελιδική αιμορραγία
- εκτεταμένα δερματικά έλκη ή γάγγραινα άκρων
- ανθεκτική ή προοδευτικά εξελισσόμενη περιφερική νευροπάθεια
- κεραυνοβόλος πολυοργανική συμμετοχή.

Η δόση της πλασμαφαίρεσης είναι 1 - 1.5 φορά του ολικού όγκου πλάσματος (TPV) ανά συνεδρία και η συχνότητά της μία συνεδρία ημερησίως ή μέρα παρ' ημέρα (αναλόγως ένδειξης). Η πλασμαφαίρεση πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα νοσηλευτικά κέντρα με εμπειρία στην εφαρμογή της μεθόδου.

Συμπληρωματικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με κυκλοφωσφαμίδη ή Rituximab συνιστάται να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη έναντι *Pneumocystis jirovecii* με Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη από του στόματος σε δόση 800/160 mg τρεις φορές την εβδομάδα καθώς και αντιοστεοπορωτική αγωγή.

Υποτροπιάζουσα νόσος

Οι ελάχιστονες υποτροπές αντιμετωπίζονται με τροποποίηση της δόσης των ήδη λαμβανομένων κορτικοστεροειδών, χρησιμοποιώντας το σχήμα που χορηγείται στην ήπια νόσο. Οι μείζονες υποτροπές αντιμετωπίζονται με τα σχήματα που προτείνονται στη θεραπεία της σοβαρής νόσου.

Πίνακας 14

**ΚΡΥΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΚΗ ΑΓΓΕΙΤΙΔΑ
(ΜΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΗCV ΛΟΙΜΩΞΗ)**

<i>Δραστική ουσία</i>	<i>Οδός Χορήγησης</i>	<i>Δόση</i>
ΗΠΙΑ ΝΟΣΟΣ*		
Πρεδνιζολόνη	pos	έως 30 mg/ημέρα
	ή	
Μεθυλπρεδνιζολόνη	pos	έως 24 mg/ημέρα
ΜΕΤΡΙΑ-ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟΣ**		
Μεθυλπρεδνιζολόνη	iv	7-15 mg/kg ημερησίως για 3 ημέρες
Πρεδνιζολόνη	pos	0,5-1 mg/kg/ημέρα
	<i>και</i>	
	1η επιλογή	
Rituximab*	iv	375 mg/m ² ανά εβδομάδα για 4 εβδομάδες ή 1 gm και επανάληψη μετά 2 εβδομάδες
Κυκλοφωσφαμίδη	pos	1,5-2 mg/kg/ημέρα ή
	iv	15 mg/kg ανά 2-3 εβδομάδες

Εάν συνυπάρχει ένα από τα κάτωθι:

1. Ταχέως εξελισσόμενη σπειραματονεφρίτιδα
2. Κυψελιδική αιμορραγία
3. Εκτεταμένα δερματικά έλκη ή γάγγραινα άκρων
4. Ανθεκτική / προοδευτική περιφερική νευροπάθεια
5. Κεραυνοβόλος πολυοργανική συμμετοχή

Τότε, επιλέγον:

Πλασμαφαίρεση

* Πορφύρα, αρθραλγίες/αρθρίτιδα, γενικά συμπτώματα, ήπια σπειραματονεφρίτιδα: φυσιολογική κρεατινίνη και χωρίς σοβαρή λευκωματουρία: < 0.5-1 gm/24h, ήπια πολυνευροπάθεια

** Δερματικά έλκη, αισθητικοκινητική νευροπάθεια, σοβαρή σπειραματονεφρίτιδα, προσβολή πνευμόνων, γαστρεντερικού, ΚΝΣ

*** Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

**ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΡΥΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΓΕΙΤΙΔΑΣ
ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΗCV ΛΟΙΜΩΞΗ**

Στη θεραπεία της μεικτής κρυοσφαιριναϊκής αγγειίτιδας (τύπου II/III) που σχετίζεται με χρόνια ηπατίτιδα C, ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση αποτελεί η καταπολέμηση της χρόνιας ΗCV λοίμωξης με **αντική θεραπεία**. Η αντική θεραπεία πρέπει

να δίνεται πάντα σε συνεργασία με εξειδικευμένο ηπατολόγο, ώστε να αποφασιστεί εμπειριστικά το είδος και η διάρκεια της αντικής αγωγής, καθώς και η παρακολούθηση του ασθενούς.

Σε ασθενείς που έχουν σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις από την κρυοσφαιριναιμική αγγειίτιδα και θα λάβουν αρχική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες είναι σημαντικό η αντική θεραπεία με σχήματα που περιλαμβάνουν ιντερφερόνη να καθυστερεί για διάστημα από έναν ως τέσσερις μήνες. Η λογική αυτής της καθυστέρησης είναι:

(α) η ανοσοκατασταλτική θεραπεία μπορεί να βελτιώσει ταχύτερα τη φλεγμονή και τη βλάβη σε όργανα-στόχους, ενώ η κλινική βελτίωση από την αντική θεραπεία αναμένεται να είναι πιο αργή.

(β) η χορήγηση ιντερφερόνης μπορεί να οδηγήσει σε εξάρσεις της κρυοσφαιριναιμίας, της αγγειίτιδας ή άλλων αυτοάνοσων εκδηλώσεων

(γ) η αποφυγή των παρενεργειών από το συνδυασμό των δύο θεραπειών

(δ) η αντική αγωγή μπορεί να προκαλέσει νεφρικές, νευρολογικές ή δερματικές εκδηλώσεις που να συγχέονται με μη ανταπόκριση της κρυοσφαιριναιμικής αγγειίτιδας στην ανοσοκατασταλτική θεραπεία

Μέχρι σήμερα δεν έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα, ασφάλεια και ο καταλληλότερος χρόνος χορήγησης των νεότερων απευθείας δρώντων αντικών φαρμάκων (Direct Acting Antivirals, DAAs) από του στόματος σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Όσον αφορά την **ανοσοκατασταλτική θεραπεία** ακολουθούνται οι ίδιες οδηγίες με τη θεραπεία της μεικτής κρυοσφαιριναιμικής αγγειίτιδας που δε σχετίζεται με HCV λοίμωξη, όπως περιγράφηκαν παραπάνω (πίνακας 14). Σε αυτούς τους ασθενείς το rituximab προτιμάται έναντι της κυκλοφωσφαμίδης

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Terrier B, Cacoub P, Cryoglobulinemia vasculitis: an update. Curr Opin Rheumatol. 2013;25:10-8.
- Dammacco F, Sansonno D. Therapy for hepatitis C virus-related cryoglobulinemic vasculitis. N Engl J Med. 2013 12;369:1035-45.
- Vassilopoulos D, Calabrese LH. Hepatitis C virus infection and vasculitis. Implications of antiviral and immunosuppressive therapies. Arthritis Rheum 2002; 46: 585–97
- Terrier B, Krastinova E, Marie I, et al. Management of noninfectious mixed cryoglobulinemia vasculitis: data from 242 cases included in the CryoVas survey. Blood 2012; 119:5996–6004
- De Vita S, Quartuccio L, Isola M, et al. A randomized controlled trial of rituximab for the treatment of severe cryoglobulinemic vasculitis. Arthritis Rheum 2012; 64:843–853
- Sneller MC, Hu Z, Langford CA. A randomized controlled trial of rituximab following failure of antiviral therapy for hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic vasculitis. Arthritis Rheum 2012; 64:835–842

- Terrier B, Launay D, Kaplanski G, et al. Safety and efficacy of rituximab in nonviral cryoglobulinemia vasculitis: data from the French Autoimmunity and Rituximab registry. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62:1787–1795.
- EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *JHepatology*. 2014;60:392-420.

ΟΞΩΔΗΣ ΠΟΛΥΑΡΤΗΡΙΤΙΔΑ

Η οξώδης πολυαρθρίτιδα (Polyarteritis nodosa, PAN) είναι μια συστηματική νεκρωτική αγγειίτιδα που προσβάλλει κυρίως αρτηρίες μέσου μεγέθους χωρίς παρουσία σπειραματονεφρίτιδας και που δε συσχετίζεται με ANCA αντισώματα.

Η θεραπευτική προσέγγιση στην PAN εξαρτάται από τις ακόλουθες μεταβλητές, οι οποίες πρέπει να καθορίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας:

- Τη σοβαρότητα της νόσου (προσβολή)
- Τη παρουσία ή μη ιογενούς ηπατίτιδας
- Τη παρουσία μεμονωμένης δερματικής ή προσβολής ενός οργάνου από τη νόσο.

Τρεις μορφές της νόσου έχουν περιγραφεί. Αυτές είναι: (α) η ιδιοπαθής μορφή (β) PAN σχετιζόμενη με ιογενή ηπατίτιδα (κυρίως HBV) και (γ) η μεμονωμένη δερματική.

Η βαρύτητα της προσβολής είναι σημαντικός παράγοντας για την επιλογή της θεραπείας:

Η ήπια νόσος περιλαμβάνει ασθενείς με γενικά συμπτώματα, αρθρίτιδα, αναιμία, δερματικές βλάβες, αλλά φυσιολογική νεφρική λειτουργία και απουσία σημαντικής καρδιακής, νευρολογικής, γαστρεντερικής ή άλλης προσβολής.

Η μέτρια προς σοβαρή νόσος περιλαμβάνει ασθενείς με οποιοδήποτε βαθμό νεφρικής ανεπάρκειας, νέα ή επιδεινωμένη αρτηριακή υπέρταση οφειλόμενη στην αγγειίτιδα, συμπτωματική αρτηριακή στένωση, ανευρύσματα, οποιαδήποτε ισχαιμική νόσο (π.χ. άκρων, καρδιακή, γαστρεντερικού, νευρολογική).

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ

Σε ασθενείς που δεν ανακαλύπτεται υποκείμενο αίτιο πιθανώς σχετιζόμενο με την PAN έχουμε τις παρακάτω θεραπευτικές επιλογές αναλόγως με τη βαρύτητα (πίνακας 15).

Ηπια νόσος

Η θεραπεία ασθενών με ήπια νόσο περιλαμβάνει τη χορήγηση **πρεδνιζολόνης** σε δοσολογία 0,5 - 1 mg/kg την ημέρα (μέγιστη δόση 60-80mg/ημέρα). Η αρχική δόση θα πρέπει να συνεχιστεί για 4 εβδομάδες, οπότε και θα πρέπει να γίνει σταδιακή μείωση της δόσης αν υπάρχει βελτίωση (υποχώρηση της αρθρίτιδας/αρθραλγίας, των γενικών συμπτωμάτων, των δερματικών βλαβών και μη εμφάνιση νέων εκδηλώσεων της νόσου). Η σταδιακή μείωση της δόσης της πρεδνιζολόνης πρέπει να γίνει έτσι ώστε στον 3^ο - 4^ο μήνα να φτάσει τα 20 mg/ημέρα με περαιτέρω σταδιακή μείωση της δόσης και στόχο η συνολική διάρκεια της χορήγησης κορτικοστεροειδών να μην υπερβαίνει τους 6-8 μήνες.

Σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή ή σε αδυναμία μείωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών σε ανεκτά/αποδεκτά επίπεδα, χορηγείται επιπρόσθετη ανοσοκατασταλτική αγωγή. Πρώτη επιλογή είναι η **αζαθειοπρίνη** σε δοσολογία 2 mg/kg/ημέρα ή η **μεθοτρεξάτη** από του στόματος ή υποδορίως σε δοσολογία 15 - 25 mg/εβδομάδα με παράλληλη χορήγηση φυλλικού οξέος σε δόση 5mg εβδομαδιαίως. Η

διάρκεια της αγωγής είναι για **ένα χρόνο** τουλάχιστον μετά την επίτευξη ύφεσης. Η επιλογή μεταξύ μεθοτρεξάτης και αζαθειοπρίνης πρέπει να γίνεται με βάση το εξατομικευμένο προφίλ τοξικότητας για κάθε ασθενή και τις προτιμήσεις του ασθενούς και του θεράποντα.

Δεύτερη επιλογή είναι η χορήγηση **mycophenolate mofetil** σε δοσολογία από 2000 mg ως 3000 mg ημερησίως διαιρεμένη σε δύο δόσεις (θεραπεία εκτός επίσημης ένδειξης).

Μέτρια – σοβαρή νόσος

Η θεραπεία των ασθενών περιλαμβάνει δύο φάσεις, την αρχική θεραπεία εφόδου/επαγωγής και τη θεραπεία συντήρησης.

Η πρώτη φάση περιλαμβάνει **μεθυλπρεδνιζολόνη** (7-15 mg/kg/ημέρα ενδοφλεβίως για 3 ημέρες), και ακολούθως χορήγηση **πρεδνιζολόνης** από του στόματος ή ενδοφλεβίως σε δόση 1 mg/kg ημερησίως (όχι περισσότερο από 60 - 80 mg/ημέρα). Για τη σταδιακή ελάττωση της δόσης των κορτικοστεροειδών, ισχύει ότι και στην ήπια νόσο.

Στη φάση αυτή, η χορήγηση των κορτικοστεροειδών συνδυάζεται με **κυκλοφωσφαμίδη**. Αναλυτικότερα, η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να χορηγηθεί σε ενδοφλέβιες ώσεις σε δόση 15 mg/kg ανά 2-3 εβδομάδες ή 0.75 g/m² ανά 3-4 εβδομάδες. Όταν επιλέγεται η ενδοφλέβια χορήγηση συνιστάται η συμπληρωματική χορήγηση ενδοφλεβίως MESNA ως προφύλαξης έναντι της αιμορραγικής κυστίτιδας. Εναλλακτικά, η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να χορηγηθεί από του στόματος σε δόση 1.5 – 2 mg/kg/ημέρα. Η δόση της κυκλοφωσφαμιδής τροποποιείται αναλόγως της ηλικίας, της νεφρικής λειτουργίας και του αριθμού των λευκών, όπως περιγράφεται στο Παράρτημα. Η διάρκεια της αγωγής εφόδου με κυκλοφωσφαμίδη είναι 3 - 6 μήνες.

Σε περίπτωση νόσου ανθεκτικής στο συνδυασμό κορτικοστεροειδών και κυκλοφωσφαμιδής ή αν υπάρχουν αντενδείξεις στη χορήγηση της κυκλοφωσφαμιδής, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ώσεις ενδοφλέβιων κορτικοστεροειδών (όπως περιγράφηκαν παραπάνω) και κάποιος ανοσοκατασταλτικός παράγοντας που δεν έχει ξαναχρησιμοποιηθεί στο συγκεκριμένο ασθενή (αζαθειοπρίνη, μεθοτρεξάτη, MMF) στη μέγιστη ανεκτή δόση.

Η δεύτερη φάση περιλαμβάνει τη θεραπεία συντήρησης. Ως γενική αρχή, η θεραπεία συντήρησης πρέπει να διαρκεί τουλάχιστον 18-24 μήνες μετά την επίτευξη ύφεσης. Πρώτη επιλογή είναι η **αζαθειοπρίνη** από του στόματος σε δόση 2 mg/kg ημερησίως ή η **μεθοτρεξάτη** από του στόματος ή υποδορίως σε δοσολογία 15 - 25 mg/εβδομάδα με παράλληλη χορήγηση φυλλικού οξέος σε δόση 5mg εβδομαδιαίως. Δεύτερη επιλογή αποτελεί η χορήγηση **mycophenolate mofetil (MMF)** σε δοσολογία από 2000 mg ως 3000 mg ημερησίως διαιρεμένη σε δύο δόσεις.

Συμπληρωματική αγωγή

Ο επαρκής έλεγχος της αρτηριακής πίεσης στην PAN είναι σημαντικός, ιδίως σε συνύπαρξη νεφρικής ανεπάρκειας. Προτείνεται η χορήγηση ενός **αναστολέα του μετατρεπτικού ενζύμου (αΜΕΑ)** καθώς είναι ιδιαίτερα αποτελεσματικοί σε έδαφος

νεφρικής ανεπάρκειας-λευκωματουρίας. Υπάρχει ωστόσο ο κίνδυνος επιδείνωσης της νεφρικής ανεπάρκειας, λόγω της άρσης της επίδρασης της αγγειοτενσίνης II στη διατήρηση της πειραματικής διήθησης. Έτσι, αν η χρήση αΜΕΑ προκαλέσει σημαντική αύξηση ($\geq 30\%$) στην κρεατινίνη ορού, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί **αντιυπερτασική αγωγή άλλης κατηγορίας** (πχ. αναστολείς διαύλων ασβεστίου)

Συμπληρωματικά, οι ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με κυκλοφωσφαμίδη ή Rituximab συνιστάται να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη έναντι *Pneumocystis jirovecii* με Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη από του στόματος σε δόση 800/160 mg τρεις φορές την εβδομάδα καθώς και αντιοστεοπορωτική αγωγή.

ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ HBV ΛΟΙΜΩΞΗ

Ήπια νόσος

Σε ήπια νόσο μπορούμε να χρησιμοποιησούμε **αντιϊκή αγωγή** ως μονοθεραπεία. Η αντιϊκή αγωγή πρέπει να δίνεται πάντα σε συνεργασία με εξειδικευμένο ηπατολόγο, ώστε να αποφασιστεί εμπειριστικά το είδος και η διάρκεια της αντιϊκής αγωγής, καθώς και η παρακολούθηση του ασθενούς. Προτιμούνται τα αντιικά φάρμακα από του στόματος (entecavir, tenofovir) που εμφανίζουν μικρή πιθανότητα εμφάνισης αντίστασης σε μακροχρόνια χορήγηση ή η πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη α.

Μέτρια – σοβαρή νόσος

Ασθενείς που εμφανίζονται με σοβαρές εκδηλώσεις οξείας πολυαρτηρίτιδας θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με συνδυασμό αντιϊκής και ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Για την αντιϊκή αγωγή ισχύει ό,τι και στην ήπια νόσο.

Οι ασθενείς με σοβαρές εκδηλώσεις μπορούν να ωφεληθούν από τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής βραχείας διάρκειας, δίνοντας χρόνο στην αντιϊκή αγωγή να δράσει αποτελεσματικά στην καταπολέμηση του αιτίου, δηλαδή της χρόνιας HBV λοίμωξης. Το είδος της ανοσοκατασταλτικής αγωγής είναι παρόμοιο με αυτό που περιγράφηκε στην ιδιοπαθή μορφή.

ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΟΞΩΔΗΣ ΠΟΛΥΑΡΤΗΡΙΤΙΔΑ

Η θεραπευτική προσέγγιση της μεμονωμένης PAN ή PAN ενός οργάνου εξαρτάται από το είδος του ιστού που προσβάλλεται. Η δερματική PAN γενικά αντιμετωπίζεται παρόμοια με την ήπια συστηματική PAN, ενώ η προσβολή ενός μόνο οργάνου μπορεί να ακολουθήσει μονοκυκλική πορεία. Στην πλειονότητα των περιπτώσεων η θεραπεία πλην της χειρουργικής εκτομής (πχ. PAN χοληδόχου κύστης) δεν είναι απαραίτητη και αρκούμαστε στην παρακολούθηση των ασθενών, ανά τρίμηνο για τον πρώτο χρόνο και ανά 6 με 12 μήνες στη συνέχεια.

Θεραπευτικές επιλογές στην αντιμετώπιση της δερματικής οξείας πολυαρτηρίτιδας που θεωρείται ήπια σε βαρύτητα και έκταση αποτελούν τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, η κολχικίνη, τα κορτικοστεροειδή από του στόματος (~ 0.5 mg/kg/ημέρα) και άλλα

φάρμακα (δαψόνη, υδροξυγλωροκίνη). Σε μη ανταπόκριση, μπορεί να χορηγηθούν αυξημένες δόσεις κορτικοειδών (**πρεδνιζολόνη**: 0.5 - 1 mg/kg/ημέρα, μέγιστη δόση 60-80 mg/ημέρα). Για τη σταδιακή μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών ισχύει ότι και στην ήπια νόσο στην ιδιοπαθή οζώδη πολυαρθρίτιδα.

Σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή ή σε αδυναμία μείωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών σε ανεκτά/αποδεκτά επίπεδα, χορηγούνται επιπρόσθετα **αζαθειοπρίνη** ή **μεθοτρεξάτη** όπως έχει περιγραφεί παραπάνω. Σπάνια και σε πολύ σοβαρές ή ανθεκτικές περιπτώσεις θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί και η κυκλοφωσφαμίδη με βάση τα σχήματα που έχουν ήδη αναφερθεί.

Πίνακας 15

ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ ΟΖΩΔΗΣ ΠΟΛΥΑΡΤΗΡΙΤΙΔΑ

<i>Δραστική ουσία</i>	<i>Οδός Χορήγησης</i>	<i>Δόση</i>
ΗΠΙΑ ΝΟΣΟΣ		
Πρεδνιζολόνη	pos	40-60 mg/ημέρα
	<i>ή</i>	
Μεθυλπρεδνιζολόνη	pos	32-48 mg/ημέρα
ΜΕΤΡΙΑ/ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟΣ		
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ		
Μεθυλπρεδνιζολόνη	iv	7-15 mg/kg ημερησίως για 3 ημέρες
Πρεδνιζολόνη	pos	1 mg/kg/ημέρα
	<i>και</i>	
Κυκλοφωσφαμίδη	pos	1,5-2 mg/kg/ημέρα
	iv	15 mg/kg ανά 2-3 εβδομάδες
Επί αντενδείξεων στη χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης		
Μεθοτρεξάτη	pos ή sc	15-25 mg/εβδομάδα
	<i>ή</i>	
Αζαθειοπρίνη	pos	2 mg/kg/ημέρα
	<i>ή</i>	
Mycophenolate mofetil*	pos	2-3 gm/ημέρα
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ		
	1η επιλογή	
Μεθοτρεξάτη	pos ή sc	15-25 mg/εβδομάδα
	<i>ή</i>	
Αζαθειοπρίνη	pos	2 mg/kg/ημέρα
	2η επιλογή	
Mycophenolate mofetil*	pos	2-3 gm/ημέρα

* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Jennette JC, Falk RJ, Bacon PA, et al. 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. Arthritis Rheum 2013; 65:1.
- Ribi C, Cohen P, Pagnoux C, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis without poor-prognosis factors: A prospective randomized study of one hundred twenty-four patients. Arthritis Rheum 2010; 62:1186.
- Pagnoux C, Seror R, Henegar C, et al. Clinical features and outcomes in 348 patients with polyarteritis nodosa: a systematic retrospective study of patients diagnosed between 1963 and 2005 and entered into the French Vasculitis Study Group Database. Arthritis Rheum 2010; 62:616.

- Guillevin L, Cohen P, Mahr A, et al. Treatment of polyarteritis nodosa and microscopic polyangiitis with poor prognosis factors: a prospective trial comparing glucocorticoids and six or twelve cyclophosphamide pulses in sixty-five patients. *Arthritis Rheum* 2003; 49:93.
- Gayraud M, Guillevin L, le Toumelin P, et al. Long-term followup of polyarteritis nodosa, microscopic polyangiitis, and Churg-Strauss syndrome: analysis of four prospective trials including 278 patients. *Arthritis Rheum* 2001; 44:666
- Guillevin L, Mahr A, Cohen P, et al. Short-term corticosteroids then lamivudine and plasma exchanges to treat hepatitis B virus-related polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheum* 2004; 51:482.
- Guillevin L, Pagnoux C, Seror R, et al. The Five-Factor Score revisited: assessment of prognoses of systemic necrotizing vasculitides based on the French Vasculitis Study Group (FVSG) cohort. *Medicine (Baltimore)* 2011; 90:19.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

Κριτήρια ενεργότητας αρτηρίτιδας Takayasu

Ενεργός νόσος ορίζεται η εμφάνιση ή επιδείνωση ≥ 2 εκ των παρακάτω:

1. Συστηματικές εκδηλώσεις (π.χ. πυρετός, μυοσκελετικές εκδηλώσεις) που δεν μπορούν να αποδοθούν σε άλλη αιτιολογία
2. Παρουσία αυξημένων δεικτών φλεγμονής (ΤΚΕ)
3. Παρουσία σημείων αγγειακής φλεγμονής ή ισχαιμίας (χωλότητα, μείωση ή απουσία σφύξεων, καρωτοδυνία, διαφορά αρτηριακής πίεσης άνω ή κάτω άκρων)
4. Τυπικά αγγειογραφικά ευρήματα (στενώσεις, ανευρυσματική διάταση) κατά την απεικόνιση.

Kerr GS, et al. Takayasu arteritis. Ann Intern Med 1994;120:919-29.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

Εκτίμηση της ενεργότητας των ANCA αγγειιτίδων

Η εκτίμηση της ενεργότητας της νόσου γίνεται με τη κλίμακα BVAS (Birmingham Vasculitis Activity Score, version 3).

Επιλέξτε ένα αντικείμενο μόνο αν αποδίδεται σε ενεργό αγγειίτιδα. Αν δεν υπάρχουν διαταραχές σε κάποια ενότητα, επιλέξτε «Κανένα» για το συγκεκριμένο όργανο-σύστημα		Αν όλες οι διαταραχές οφείλονται σε εμμένουσα νόσο (ενεργός αγγειίτιδα που δεν εμφανίστηκε/επιδεινώθηκε τις τελευταίες 4 εβδομάδες), επιλέξτε «EMMENOYΣA» στην κάτω δεξιά γωνία	
Είναι αυτή η πρώτη εκτίμηση του ασθενούς;		Ναι <input type="radio"/>	Όχι <input type="radio"/>
	Κανένα <input type="radio"/>	Ενεργός νόσος <input type="radio"/>	Κανένα <input type="radio"/>
			Ενεργός νόσος <input type="radio"/>
1. Γενικά	<input type="radio"/>		
Μυαλγίες	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Αρθραλγίες / αρθρίτιδα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Πυρετός $\geq 38^{\circ} \text{C}$	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Απώλεια βάρους $\geq 2 \text{ kg}$	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
2. Δέρμα	<input type="radio"/>		
Έμφρακτο	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Πορφύρα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Έλκος	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Γάγγραινα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Άλλη δερματική αγγειίτιδα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
3. Βλενογόνοι / Οφθαλμοί	<input type="radio"/>		
Στοματικά έλκη	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Γεννητικά έλκη	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Φλεγμονή σιελογόνων ή δακρυικών αδένων	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Σημαντική πρόπτωση	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Σκληρίτιδα / Επισκληρίτιδα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Επιπεφυκίτιδα / Βλεφαρίτιδα / Κερατίτιδα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Θόλωση όρασης	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Αιφνίδια απώλεια όρασης	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Ραγοειδίτιδα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Βλάβες αμφιβληστροειδούς (αγγειίτιδα/ θρόμβωση/εξιδρώματα/αιμορραγίες)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
4. Ώτα / Ρίνα / Λάρυγγας	<input type="radio"/>		
Επίσταξη/Μεμβράνες/Έλκη/Κοκκιώματα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Παραρρινοκολπίτιδα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Υπογλωττιδική στένωση	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Βαρηκοΐα αγωγιμότητας	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Νευροαισθητήριος βαρηκοΐα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
5. Θώρακας	<input type="radio"/>		
Συριγμός	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Όζοι ή κοιλότητες	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Πλευριτική συλλογή / πλευροδυνία	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Διηθήματα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Ενδοβρογχική βλάβη	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Μαζική αιμόπτυση/κυψελιδική αιμοραγία	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Αναπνευστική ανεπάρκεια	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
6. Καρδιαγγειακό	<input type="radio"/>		
Απουσία σφύξεων	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Βαλβιδοπάθεια	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Περικαρδίτιδα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Στηθάγχη	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Μυοκαρδιοπάθεια	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
7. Κοιλία	<input type="radio"/>		
Περιτονίτιδα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Αιμορραγική διάρροια	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Κοιλιακό άλγος ισχαιμικού τύπου	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
8. Νεφροί	<input type="radio"/>		
Υπέρταση	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Πρωτεϊνουρία $>1+$	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Αιματουρία $\geq 10 \text{ RBCs/hpf}$	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Κρεατινίνη ορού $1,41-2,81 \text{ mg/dl}^*$	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Κρεατινίνη ορού $2,82-5,64 \text{ mg/dl}^*$	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Κρεατινίνη ορού $\geq 5,65 \text{ mg/dl}^*$	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Αύξηση της κρεατινίνης ορού $>30\%$ ή μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης $>25\%$	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
*Να συμπληρώνονται μόνο κατά την πρώτη εκτίμηση			
9. Νευρικό σύστημα	<input type="radio"/>		
Κεφαλαλγία	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Μηνιγγίτιδα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Σύγχυση	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Σπασμοί (όχι υπερτασικής αιτιολογίας)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Μυελοπάθεια	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Πάρεση κρανιακού νεύρου	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Αισθητική περιφερική νευροπάθεια	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
Πολλαπλή μονονευρίτιδα	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
10. Άλλα	<input type="radio"/>		
α.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
β.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
γ.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
δ.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	
ΜΟΝΟ EMMENOYΣA ΝΟΣΟΣ: (Επιλέξτε αν όλες οι διαταραχές αποδίδονται σε εμμένουσα νόσο)			<input type="checkbox"/>

ΓΛΩΣΣΑΡΙΟ ΚΑΙ ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ BVAS

Οδηγίες για τη συμπλήρωση του BVAS

1. Οι εκδηλώσεις της νόσου βαθμολογούνται **μόνο αν αποδίδονται σε ενεργό αγγειίτιδα**. Η εκδήλωση της νόσου δεν πρέπει να βαθμολογείται αν υπάρχει λογική εναλλακτική αιτία για τα συμπτώματα, π.χ. λοίμωξη, φαρμακευτική αντίδραση, άλλη συνοσηρότητα.
2. Επιλέξτε «Εμμένουσα νόσος» εάν όλες οι διαταραχές αποδίδονται σε ενεργό (αλλά όχι νεοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη) αγγειίτιδα.
3. Για τη συμπλήρωση ορισμένων από τα πεδία, είναι απαραίτητη η εκτίμηση από ιατρούς άλλων ειδικοτήτων ή τα αποτελέσματα εργαστηριακών ή απεικονιστικών εξετάσεων. Με εξαίρεση αυτές τις περιπτώσεις, η φόρμα πρέπει να συμπληρώνεται στο σύνολό της τη στιγμή της εκτίμησης.
4. Τα πεδία της κρεατινίνης ορού συμπληρώνονται μόνο κατά την πρώτη επίσκεψη.
5. Αντικείμενα που σημειώνονται με αστερίσκο (*) δεν είναι συμβατά με «εμμένουσα» νόσο. Αυτές οι εκδηλώσεις συνιστούν πάντοτε νεοεμφανιζόμενη ή επιδεινούμενη νόσο όταν αποδίδονται σε ενεργό αγγειίτιδα.

Εκδήλωση	Ορισμός	Εμμένουσα	Νέα / Επιδεινούμενη
1. Γενικά	Μέγιστες τιμές	2	3
Μυαλγίες	Άλγος στους μύες	1	1
Αρθραλγίες ή αρθρίτιδα	Άλγος ή φλεγμονή των αρθρώσεων	1	1
Πυρετός $\geq 38^{\circ}\text{C}$	Τεκμηριωμένη θερμομέτρηση στόματος ή μασχάλης. Αν μετρηθεί θερμοκρασία ορθού, το όριο είναι 38.5°C	2	2
Απώλεια βάρους ≥ 2 kg	Απώλεια ξηρού σωματικού βάρους χωρίς διατροφικό περιορισμό	2	2
2. Δέρμα	Μέγιστες τιμές	3	6
Έμφρακτο	Περιοχή ιστικής νέκρωσης ή υπονόχιες αιμορραγίες	1	2
Προφύρα	Υποδερματικές ή υποβλενογόνιες αιμορραγίες απουσία τραύματος	1	2
Έλκος	Λύση στη συνέχεια του δέρματος	1	4
Γάγγραινα	Εκτεταμένη ιστική νέκρωση	2	6
Άλλη δερματική αγγειίτιδα	Δικτυωτή πελίωση, υποδόρια οζίδια, οζώδες ερύθημα κλπ	1	2
3. Βλενογόνοι / Οφθαλμοί	Μέγιστες τιμές	3	6
Στοματικά έλκη / κοκκιώματα	Αφθώδης στοματίτιδα, βαθιά έλκη, υπερπλασία ούλων («δικήν φράουλας»)	1	2
Γεννητικά έλκη	Έλκη γεννητικών οργάνων ή περινέου	1	1
Φλεγμονή σιελογόνων ή δακρυικών αδένων	Φλεγμονή σιελογόνων ή δακρυικών αδένων	2	4
Σημαντική πρόπτωση	Πρόπτωση οφθαλμού > 2 mm	2	4
Σκληρίτιδα / Επισκληρίτιδα	Φλεγμονή του σκληρού χιτώνα	1	2
Επιπεφυκίτιδα/Βλεφαρίτιδα/ Κερατίτιδα	Φλεγμονή του επιπεφυκότα, βλεφάρων ή κερατοειδούς – μη οφειλόμενη σε ξηροφθαλμία	1	1
Θόλωση όρασης	Επιδείνωση της οπτικής οξύτητας	2	3
Αιφνίδια απώλεια όρασης*	Οξεία απώλεια της όρασης	*	6
Ραγοειδίτιδα	Φλεγμονή του ραγοειδούς χιτώνα (ιριδα, ακτινωτό σώμα, χοριοειδές)	2	6
Βλάβες αμφιβληστροειδούς (αγγειίτιδα / θρόμβωση / εξιδρώματα / αιμορραγίες)	Εικόνα αγγειίτιδας αμφιβληστροειδούς στη κλινική εξέταση (“sheathing” of retinal vessels) ή στη φλουροαγγειογραφία, θρόμβωση αρτηριών ή φλεβών αμφιβληστροειδούς, μαλακά εξιδρώματα/ αμφιβληστροειδική αιμορραγία	2	6
4. Ώτα / Ρίνα / Λάρυγγας	Μέγιστες τιμές	3	6
Επίσταξη / Μεμβράνες / Έλκη / Κοκκιώματα	Αιματηρές, βλενοπυώδεις ρινικές εκκρίσεις, καφεοειδείς μεμβράνες που συχνά αποφράσσουν τις ρινικές θαλάμους, ρινικά έλκη ή κοκκιωμάτωδεις βλάβες που αναδεικνύονται στη ρινοσκόπηση	2	4
Παραρρινοκολπίτιδα	Ευαισθησία ή άλγος στην περιοχή των παραρρινίων κόλπων (συχνά επιβεβαιωμένη με απεικόνιση)	1	2

Εκδήλωση	Ορισμός	Εμμένουσα	Νέα / Επιδεινούμενη
Υπογλωττιδική στένωση	Συριγμός ή βράγχος οφειλόμενα σε φλεγμονή και στένωση της υπογλωττιδικής περιοχής στην λαρυγγοσκόπηση	3	6
Βαρηκοΐα αγωγιμότητας	Απώλεια ακοής οφειλόμενη σε συμμετοχή του μέσου ωτός (επιβεβαιωμένη με ακοομετρία)	1	3
Νευροαισθητήριος βαρηκοΐα	Απώλεια ακοής οφειλόμενη σε βλάβη του ακουστικού νεύρου ή κοχλιακή βλάβη (επιβεβαιωμένη με ακοομετρία)	2	6
5. Θώρακας	Μέγιστες τιμές	3	6
Συριγμός	Συριγμός στην κλινική εξέταση	1	2
Όζοι ή κοιλότητες	Νέες βλάβες στον απεικονιστικό έλεγχο	*	3
Πλευριτική συλλογή / πλευροδυνία	Πλευριτικό άλγος και/ή ήχος τριβής στην κλινική εξέταση, ακτινολογικά επιβεβαιωμένη πλευριτική συλλογή	2	4
Διηθήματα	Όπως διαπιστώνονται σε ακτινογραφία ή αξονική τομογραφία θώρακα	2	4
Ενδοβρογχική βλάβη	Ενδοβρογχικός ψευδοόγκος ή ελκωτικές βλάβες. Σημείωση: Ομαλές στενωτικές βλάβες καταγράφονται στο δείκτη χρονιότητας VDI. Οι υπογλωττιδικές βλάβες να καταγράφονται στην ενότητα 4.	2	4
Μαζική αιμόπτυση / κυψελιδική αιμορραγία	Μείζων πνευμονική αιμορραγία, με μετακινούμενα πνευμονικά διηθήματα	4	6
Αναπνευστική ανεπάρκεια	Ανάγκη μηχανικού αερισμού	4	6
6. Καρδιαγγειακό	Μέγιστες τιμές	3	6
Απουσία σφύξεων	Κλινικά διαπιστωμένη απουσία περιφερικών αρτηριακών σφύξεων σε οποιοδήποτε άκρο	1	4
Βαλβιδοπάθεια	Κλινική ή υπερηχογραφική διαπίστωση βλάβης στην αορτική / μιτροειδή / πνευμονική βαλβίδα	2	4
Περικαρδίτιδα	Περικαρδιακό άλγος / ήχος τριβής στην κλινική εξέταση	1	3
Στηθάγχη	Τυπικό ιστορικό θωρακικού άλγους που οδηγεί σε έμφραγμα του μυοκαρδίου ή στηθάγχη	2	4
Μυοκαρδιοπάθεια	Σημαντικά επηρεασμένη καρδιακή λειτουργία οφειλόμενη σε υποκινησία του τοιχώματος των κοιλιών, επιβεβαιωμένη με υπερηχοκαρδιογραφία	3	6
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	Καρδιακή ανεπάρκεια βάσει ιστορικού ή κλινικής εξέτασης	3	6
7. Κοιλία	Μέγιστες τιμές	4	9
Περιτονίτιδα	Τυπικό κοιλιακό άλγος ενδεικτικό συμμετοχής του περιτοναίου	3	9
Αιμορραγική διάρροια	Πρόσφατης έναρξης	3	9
Κοιλιακό άλγος ισχαιμικού τύπου	Τυπικό κοιλιακό άλγος ενδεικτικό ισχαιμίας του εντέρου, επιβεβαιωμένης με απεικόνιση ή διεγχειρητικά	2	6
8. Νεφροί	Μέγιστες τιμές	6	12
Υπέρταση	Διαστολική >95 mm Hg	1	4
Πρωτεϊνουρία	>1+ στη γενική εξέταση ούρων ή >0.2g/24 hours	2	4
Αιματοουρία	«Μέτρια» στη γενική ούρων ή ≥10 RBCs/phf, συχνά συνοδευόμενη με ερυθροκυτταρικούς κυλίνδρους	3	6
Κρεατινίνη ορού 1,41-2,81 mg/dl	Μόνο στην πρώτη εκτίμηση	2	4
Κρεατινίνη ορού 2,82-5,64 mg/dl		3	6
Κρεατινίνη ορού ≥ 5,65 mg/dl		4	8
>30% αύξηση στην κρεατινίνη ή >25% ελάττωση στην κάθαρση κρεατινίνης*	Προοδευτική επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε κάθε εκτίμηση, εάν η νεφρική λειτουργία έχει επιδεινωθεί σε σχέση με προηγούμενη τιμή	*	6

Εκδήλωση	Ορισμός	Εμμένουσα	Νέα / Επιδεινούμενη
9. Νευρικό σύστημα	Μέγιστες τιμές	6	9
Κεφαλαλγία	Ασυνήθιστη και εμμένουσα κεφαλαλγία	1	1
Μηνιγγίτιδα	Κλινικές ενδείξεις μηνιγγισμού	1	3
Σύγχυση	Διαταραχές προσανατολισμού, μνήμης ή άλλων νοητικών λειτουργιών απουσία μεταβολικών, ψυχιατρικών φαρμακευτικών ή τοξικών αιτιών	1	3
Σπασμοί (όχι υπερτασικής αιτιολογίας)	Κλινικές ή ηλεκτροεγκεφαλογραφικές ενδείξεις παθολογικής ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου	3	9
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο	Εστιακά νευρολογικά σημεία διάρκειας >24 ωρών που αποδίδονται σε αγγειακό επεισόδιο του ΚΝΣ	3	9
Μυελοπάθεια	Κλινικές ή απεικονιστικές ενδείξεις συμμετοχής του νωτιαίου μυελού	3	9
Πάρηση κρανιακού νεύρου	Κλινικές ενδείξεις πάρεσης κρανιακού νεύρου – (βαθμολογείστε την πάρεση της VII εγκεφαλικής συζυγίας ως νευροαισθητήριο βαρηκοΐα, μη βαθμολογείτε παρέσεις οφθαλμοκινητικών νεύρων εάν οφείλονται σε πιεστικά φαινόμενα)	3	6
Αισθητική περιφερική νευροπάθεια	Υποκειμενικό αισθητικό έλλειμα χωρίς δερματομακρή κατανομή	3	6
Πολλαπλή μονονευρίτιδα	Μονήρης ή πολλαπλή πάρεση κινητικών νεύρων	3	9

Τα διάφορα στοιχεία που περιλαμβάνονται στο εργαλείο ενεργότητας BVAS ταξινομούνται σε μείζονα και ελάσσονα. Με βάση αυτά, προκύπτουν οι ακόλουθοι ορισμοί.

Ορισμοί

Υφεση

Καλώς ελεγχόμενη νόσος

- Υπό αγωγή ύφεση: Ημερήσια δόση πρεδνιζολόνης ≤ 10 mg και BVAS ≤ 1 για διάστημα ≥ 6 μήνες
- Ύφεση ελεύθερη αγωγής: Καμμία αγωγή για ≥ 6 μήνες

Υποτροπή

Νόσος, η οποία ελεγχόταν καλώς (με ή χωρίς αγωγή) και πλέον είναι ενεργή

- Μείζων υποτροπή: Αύξηση σε ≥ 1 μείζονα στοιχεία του BVAS
- Ελάσσων υποτροπή: Αύξηση σε ≥ 1 ελάσσονα στοιχεία του BVAS, απουσία μείζονος στοιχείου

Ανθεκτική νόσος:

Εξελισσόμενη νόσος που δεν ανταποκρίνεται στην θεραπεία και δεν έχει επιτευχθεί ύφεση

Περιορισμένη νόσος:

- Απουσία ενεργού σπειραματονεφρίτιδας (φυσιολογική κρεατινίνη ορού, απουσία ερυθροκυτταρικών κυλίνδρων ή πρωτεϊνουρίας) και
- Απουσία μείζονος προσβολής απειλητικής για ζωτικό όργανο ή τη ζωή των ασθενών (π.χ. πνευμονική αιμορραγία, αγγειίτιδα ΚΝΣ, επιδεινούμενη σοβαρή περιφερική νευροπάθεια, οφθαλμικός ψευδοόγκος, αιμορραγία γαστρεντερικού, περικαρδίτιδα, μυοκαρδίτιδα).

Σοβαρή/γενικευμένη νόσος:

Όλοι οι υπόλοιποι ασθενείς, πλην αυτών που περιγράφονται στην περιορισμένη νόσο.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3

ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΗΣ ΔΟΣΗΣ ΤΗΣ ΚΥΚΛΟΦΩΣΦΑΜΙΔΗΣ ΑΝΑΛΟΓΩΣ ΟΔΟΥ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ, ΗΛΙΚΙΑΣ, ΝΕΦΡΙΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΡΙΘΜΟΥ WBC

Κυκλοφωσφαμίδη από του στόματος (pos)

- Μέγιστη δόση: 200 mg ημερησίως
- Ηλικία > 60 ετών: μείωση δόσης κατά 25%
- Ηλικία > 75 ετών: μείωση δόσης κατά 50%
- Έλεγχος με γενική αίματος κάθε εβδομάδα τον πρώτο μήνα, ανά δύο εβδομάδες το δεύτερο και τρίτο μήνα και ακολούθως ανά μήνα. Ελάττωση της δόσης, αν ο αριθμός των WBC < 4.000/mm³.

Ενδοφλέβια κυκλοφωσφαμίδη

Τροποποίηση δόσης ενδοφλέβιας κυκλοφωσφαμίδης βάσει ηλικίας και νεφρικής λειτουργίας (πρωτόκολο CYCLOPS)		
Ηλικία (έτη)	Κρεατινίνη ορού (mg/dL)	
	1.7 - 3.4	3.4 - 5.6
<60	15 mg/kg/ώση	12.5 mg/kg/ώση
60 - 70	12.5 mg/kg/ώση	10 mg/kg/ώση
>70	10 mg/kg/ώση	7.5 mg/kg/ώση

Τροποποίηση δόσης βάσει ηλικίας και νεφρικής λειτουργίας (υπολογισμός βάσει επιφάνειας σώματος)

Δοσολογία: 0.75 g/m² ανά 3–4 εβδομάδες.
Ελάττωση της αρχικής δόσης σε 0.5 g/m² σε:
- Ηλικία > 60 ετών ή
- GFR < 20 ml/min/1.73 m²

Τροποποίηση δόσης ώσεων κυκλοφωσφαμίδης βάσει αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων

- Μέτρηση αριθμού WBC την ημέρα της προγραμματισμένης ώσης ή μία ημέρα πριν.
Εάν WBC < 4 x 10⁹/L, τότε:
 - Αναστολή της δόσης έως ότου WBC > 4 x 10⁹/L, και
 - Ελάττωση της δόσης της επόμενης ώσης κατά 25%
- Μέτρηση WBC μεταξύ 10⁹ και 14⁹ ημέρας μετά την ώση
Εάν, το ναδίρ των WBC < 3 x 10⁹/L (ακόμη και αν WBC ακριβώς πριν την ώση > 4 x 10⁹/L), τότε για ναδίρ WBC:
 - 1-2 x 10⁹/L: ελάττωση της δόσης της επόμενης ώσης κατά 40% σε σχέση με την προηγούμενη
 - 2-3 x 10⁹/L, ελάττωση της δόσης της επόμενης ώσης κατά 20% σε σχέση με την προηγούμενη