

## ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

### Θεραπεία συστηματικών αγγειίτιδων βασισμένη σε ενδείξεις.

Κωνσταντίνος Θωμάς, Χριστίνα Τσαλαπάκη, Χρήστος Κουτσιανάς, Δημήτριος Βασιλόπουλος Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας

Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Ιπποκράτειο ΓΝΑ, Αθήνα

### ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι συστηματικές αγγειίτιδες περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα νοσημάτων, που εμφανίζουν υψηλή νοσηρότητα και θνητότητα όταν δεν αντιμετωπίζονται κατάλληλα. Στην παρούσα εργασία επιχειρήθηκε η συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας που αφορά τις προτεινόμενες θεραπείες των αγγειίτιδων υπό το πρίσμα νέων δεδομένων που αφορούν τη χρήση βιολογικών παραγόντων για τη θεραπεία αυτών. Για την αρτηρίτιδα Takayasu και τη γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα περιγράφεται η κλασική θεραπεία με κορτικοστεροειδή καθώς και η χρήση των συνθετικών ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων και ο ρόλος των βιολογικών θεραπειών στις ανθεκτικές ή υποτροπιάζουσες περιπτώσεις. Στις ANCA σχετιζόμενες αγγειίτιδες, η επιλογή της θεραπείας καθορίζεται από τη βαρύτητα της προσβολής και συζητούνται οι ενδείξεις θεραπείας με βιολογικό παράγοντα έναντι των Β λεμφοκυττάρων, ο οποίος έλαβε πρόσφατα επίσημη ένδειξη για ασθενείς με ενεργό νόσο (rituximab). Τα δεδομένα στην IgA αγγειίτιδα των ενηλίκων

είναι περιορισμένα και προέρχονται κυρίως από μελέτες σε παιδιά. Όσο αφορά τη νόσο Behcet, προτείνονται θεραπείες αναλόγως της προσβολής οργάνων και αναφέρονται νεότερα δεδομένα για τις περιπτώσεις ανθεκτικών ή υποτροπιαζουσών μορφών. Σχετικά με την κρουσφαιριναιμική αγγειίτιδα και την οζώδη πολυαρτηρίτιδα γίνεται ειδική μνεία στην ανάγκη συνεργασίας με ηπατολόγο για την έναρξη κατάλληλης αντιικής αγωγής στις μορφές που συνοδεύουν χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις (HBV, HCV). Τέλος, συζητούνται οι ενδείξεις μη φαρμακευτικών θεραπειών όπως της πλασμαφαίρεσης σε απειλητικές για τη ζωή περιπτώσεις ασθενών με ANCA σχετιζόμενη ή κρουσφαιριναιμική αγγειίτιδα.

#### Υπεύθυνος αλληλογραφίας

Δημήτριος Βασιλόπουλος  
Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Ρευματολογίας  
Μονάδα Κλινικής Ανοσολογίας-Ρευματολογίας  
Β' Παθολογική Κλινική και Ομώνυμο Εργαστήριο  
Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ  
Ιπποκράτειο ΓΝΑ  
Βασ. Σοφίας 114  
115 27 Αθήνα  
Τηλ.: +30-213-2088516  
Fax: +30-213-2088399  
E-mail: dvassilop@med.uoa.gr

#### Corresponding author:

Dimitrios Vassilopoulos, M.D.  
Associate Professor of Medicine - Rheumatology  
2nd Department of Medicine and Laboratory  
University of Athens Medical School  
Hippokraton General Hospital  
114 Vass. Sophias Ave.  
115 27 Athens  
Tel.: +30-213-2088516  
Fax: +30-213-2088399  
E-mail: dvassilop@med.uoa.gr

*Mediterr J Rheumatol 2015; 26(2): 18-43*

---

## Evidence based treatment of systemic vasculitides.

Konstantinos Thomas, Christina Tsalapaki, Christos Koutsianas, Dimitrios Vassilopoulos

Clinical Immunology-Rheumatology Unit, 2nd Department of Internal Medicine and Laboratory, Athens Medical School, Hippocraton General Hospital, Athens

---

### ABSTRACT

Systemic vasculitides comprise a wide spectrum of diseases with high mortality and morbidity when not treated appropriately. In this paper, a systematic review of the suggested treatment regimens was performed under the scope of recent data regarding the use of biologic agents for the treatment of systemic vasculitides. For Takayasu arteritis and giant-cell arteritis, classic corticosteroid therapy as well as the use of conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) and the role of biologic therapies for resistant or relapsing cases is discussed. In antineutrophil cytoplasmic autoantibodies (ANCA) associated vasculitides, treatment depends on disease severity and here we discuss the indications of a recently approved biologic agent that depletes B lymphocytes (rituximab). Data on adult Immunoglobulin A (IgA) vasculitis are scarce and are mainly derived from studies in children. Regarding Behcet's disease, treatment regimens are suggested based on organ involvement and new data are presented for newer treatment options in resistant or relapsing cases. A special mention is made for the need of collaboration between the rheumatologist and hepatologist in secondary virus-associated (HBV, HCV) forms of cryoglobulinemic vasculitis and polyarteritis nodosa. Finally, we discuss the indications of non drug treatments, such as plasma exchange, for life threatening cases of ANCA associated or cryoglobulinemic vasculitis.

*Mediterr J Rheumatol 2015; 26(1): 18-43*

## ΑΡΘΗΡΙΤΙΔΑ TAKAYASU

Η αρτηρίτιδα Takayasu είναι μία αγγειίτιδα μεγάλου μεγέθους αγγείων που εμφανίζεται συνήθως σε άτομα ηλικίας κάτω των 40 ετών και χαρακτηρίζεται από κοκκιωματώδη φλεγμονή του τοιχώματος της αορτής και των κλάδων της. Διακρίνονται 5 τύποι ανάλογα με την έκταση προσβολής της αορτής (μεμονωμένα στο αορτικό τόξο έως προσβολή όλης της αορτής και των κλάδων της).<sup>1</sup>

Στην πλειοψηφία των ασθενών (80%) η νόσος διαδράμει με υποτροπιάζοντα 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) από του στόματος (πίνακας 1). Η διάρκεια χορήγησης της συγκεκριμένης δόσης προτείνεται να είναι 1 μήνας και έως ότου υφεθούν τα συμπτώματα και

στη συνέχεια συστήνεται σταδιακή μείωση της δόσης. Σε περιπτώσεις ανθεκτικής νόσου ή εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών από τη χρήση των στεροειδών, συστήνεται η προσθήκη ανοσοτροποποιητικού παράγοντα. Πρώτη επιλογή αποτελεί η **μεθοτρεξάτη** (pos ή υποδορίως) με παράλληλη χορήγηση φυλλικού οξέος ή η **αζαθειοπρίνη**.<sup>2</sup>

Σε περιπτώσεις αποτυχίας ή αντένδειξης χορήγησης των παραπάνω παραγόντων προτείνεται η χορήγηση **infliximab**<sup>3,4</sup> (χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης) ή **tocilizumab**<sup>5</sup> (χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης) ή **mycophenolate mofetil** (χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης) ή **κυκλοφωσφαμίδη**.

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 TAKAYASU		
Δραστική ουσία	Οδός Χορήγησης	Δόση
<b>ΑΡΧΙΚΗ ΑΓΩΓΗ</b>		
Πρεδνιζολόνη	pos	40-60 mg/ημέρα
	ή	
Μεθυλπρεδνιζολόνη	pos	32-48 mg/ημέρα
<b>ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ Η ΔΥΣΑΝΕΞΙΑ ΣΤΑ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΗ</b>		
<b>1η επιλογή</b>		
Μεθοτρεξάτη	pos ή sc	15-25 mg/εβδομάδα
Αζαθειοπρίνη	pos	2 mg/kg/ημέρα
<b>2η επιλογή</b>		
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
<b>ΥΠΟΤΡΟΠΙΑΖΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ</b> (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)

## 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 και κλάδων της (γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα μεγάλων αγγείων) διαδράμει συνήθως υποκλινικά οδηγώντας στον σχηματισμό αρτηριακών ανευρυσμάτων με απώτερη 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 (π.χ. 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 από του στόματος 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 για 3 ημέρες και στη συνέχεια πρεδνιζολόνη (ή ανάλογη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης) με μέγιστη δόση 60 mg/ημ. Με την επίτευξη ελέγχου των συμπτωμάτων συστήνεται προοδευτική μείωση της δόσης.<sup>2,6</sup>

Η κλινική συμπτωματολογία σε συνδυασμό με την παρακολούθηση των εργαστηριακών παραμέτρων (ΤΚΕ, 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** pos ή SC με ταυτόχρονη χορήγηση φυλλικού
- **αζαθειοπρίνη**
- **tocilizumab**<sup>4,5</sup> (χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης)

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 επι-

## Πίνακας 2

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

\* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

πέδων της αρτηριακής πίεσης ενώ προτείνεται η ταυτόχρονη λήψη αντιοστεοπορωτικής αγωγής. Επιπλέον, η προσθήκη αντιαιμοπεταλιακής αγωγής (ασπιρίνη 75-100mg/ημερησίως), εκτός των περιπτώσεων που υπάρχει αντένδειξη, φαίνεται ότι έχει επιπρόσθετα θετικά αποτελέσματα στην αντιφλεγμονώδη δράση των στεροειδών.

### ANCA ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΕΣ (GPA, MPA)

Οι σχετιζόμενες με ANCA αγγειίτιδες αποτελούν νοσήματα με πολυσυστηματική προσβολή που χαρακτηρίζονται από νέκρωση και φλεγμονή των μικρών κυρίως αγγείων. Περιλαμβάνουν την **κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα** (πρώην νόσος Wegener, GPA), τη **μικροσκοπική πολυαγγειίτιδα (MPA)** και την **ηωσινοφιλική κοκκιωμάτωση με πολυαγγειίτιδα** (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 με 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.<sup>7</sup>

Από πλευράς των ανοσοτροποποιητικών φαρμάκων, πρώτη επιλογή είναι η **μεθοτρεξάτη** με παράλληλη χορήγηση φυλλικού οξέος. Δεύτερη επιλογή είναι η χορήγηση του **mycophenolate mofetil** (εκτός επίσημης ένδειξης).

### Πίνακας 3

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

\* 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 ενδοφλέβιες ώσεις μεθυλπρεδνιζολόνης, και ακολούθως χορήγηση πρεδνιζολόνης από του στόματος ή ενδοφλεβίως. 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**.<sup>8</sup> Αναλυτικότερα, η κυκλοφωσφαμίδη μπορεί να χορηγηθεί σε ενδοφλέβιες ώσεις ή από του στόματος. Όταν επιλέγεται η ενδοφλέβια χορήγηση συνιστάται η συμπληρωματική χορήγηση ενδοφλεβίως MESNA ως προφύλαξη έναντι της αιμορραγικής κυστίτιδας.<sup>9</sup> 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 ενδοφλέβια χορήγηση **Rituximab**.<sup>10,11</sup> Δευτερεύουσα επιλογή για τη θεραπεία εφόδου/επαγωγής είναι η χορήγηση **mycophenolate mofetil** από του στόματος.<sup>12,13</sup> Η συγκεκριμένη θεραπεία χορηγείται εκτός επίσημης ένδειξης του σκεύασματος.

Κατά τη θεραπεία εφόδου/επαγωγής και σε ασθενείς με:

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

συνιστάται η έναρξη πλασμαφαίρεσης.<sup>14</sup> 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 λαμβά-

νουν χημειοπροφύλαξη έναντι *Pneumocystis jirovecii* με Τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη από του στόματος καθόλη τη διάρκεια της αγωγής με κυκλοφωσφαμίδη ή rituximab καθώς και αντιστεοπορωτική 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. Εναλλακτικά, μπορούν να χορηγηθούν **mycophenolate mofetil** από του στόματος,<sup>15</sup> **rituximab** ενδοφλεβίως<sup>16,17</sup> ή **μεθοτρεξάτη** από του στόματος ή υποδορίως.<sup>8</sup>

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 τυχαίοποιημένες μελέτες, το rituximab υπερτερεί της κυκλοφωσφαμίδης.<sup>19</sup> Οι ελάσσονες υποτροπές (βλ. Παράρτημα 2) αντιμετωπίζονται με τροποποίηση της δόσης των ήδη λαμβανομένων κορτικοστεροειδών και ανοσοκατασταλτικών.

**Πίνακας 4**

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

\* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

## ΗΩΣΙΝΟΦΙΛΙΚΗ ΚΟΚΚΙΩΜΑΤΩΣΗ ΜΕ ΠΟΛΥΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ (Σύνδρομο Churg Strauss, EGPA)

Η ηωσινοφιλική κοκκιωματώση 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.<sup>20</sup>

Όπως και στις υπόλοιπες ANCA αγγειίτιδες, η θεραπεία ασθενών με ηωσινοφιλική κοκκιωματώση 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, λευκωματουρία >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 ή ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης, με στόχο την ελάττωση της δόσης στα 15 mg/ημέρα στους 2-3 μήνες σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη.<sup>8</sup> Για τις οδούς χορήγησης, τις δόσεις και την παρακολούθηση των ασθενών που λαμβάνουν κυκλοφωσφαμίδη ισχύει ότι και για τις υπόλοιπες ANCA αγγειίτιδες. Η δεύτερη φάση περιλαμβάνει τη θεραπεία συντήρησης. Πρώτη επιλογή είναι η αζαθειοπρίνη ενώ εναλλακτικά μπορούν να χορηγηθούν mycophenolate mofetil από του στόματος ή μεθοτρεξάτη από του στόματος ή υποδορίως.<sup>8</sup>

Σε ανθεκτικές περιπτώσεις ή σε περιπτώσεις όπου αντεδεικνύεται η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης, μπορεί να χορηγηθεί rituximab ενδοφλεβίως.<sup>21,22</sup>

Στη δεύτερη κατηγορία (ασθενείς χωρίς εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή ή τη λειτουργία οργάνων-στόχων), η θεραπεία είναι τα κορτικοστεροειδή 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 από του στόματος, mycophenolate mofetil από του στόματος ή μεθοτρεξάτη από του στόματος ή υποδορίως.

## IgA ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ (πρώην πορφύρα Henoch-Schönlein)

Η IgA αγγειίτιδα είναι η συχνότερη μορφή αγγειίτιδας στην παιδική ηλικία, ενώ πλέον συχνά αναγνωρίζεται και ως συχνό αίτιο αγγειίτιδας και στους ενήλικους. Πρόκειται για αγγειίτιδα 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 μηνσκειδών σχηματισμών στη βιοψία νεφρού).<sup>23</sup>

Η θεραπεία ασθενών με IgA αγγειίτιδα 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 (μυνο-

### Πίνακας 5

Ηωσινοφιλική κοκκιωματώση με πολυαγγειίτιδα (EGPA)		
Δραστική ουσία	Δόση Χορήγησης	Δόση
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;					
ΟΧΙ			ΝΑΙ		
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΦΟΔΟΥ/ΕΠΑΓΩΓΗΣ					
Δραστική ουσία	Οδός Χορήγησης	Δόση	Δραστική ουσία	Οδός Χορήγησης	Δόση
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 <sup>2</sup> 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					
Δραστική ουσία	Οδός Χορήγησης	Δόση			
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 <sup>2</sup> ανά εβδομάδα για 4 εβδομάδες			
Rituximab**	iv	1 gm και επανάληψη μετά 2 εβδομάδες			

\* κυψελιδική αιμορραγία, λευκωματουρία > 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)

ειδείς 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 (μέγιστη δόση: 60 mg/ημέρα) ή ισοδύναμη δόση μεθυλπρεδνιζολόνης με σταδιακή μείωση της δόσης. Τα κορτικοστεροειδή μπορούν να συνδυαστούν και σε συνδυασμό με ανοσοκατασταλτικά, αν και μικρές μη τυχαίοποιημένες μελέτες δεν έχουν τεκμηριώσει σαφές όφελος.<sup>24</sup> Πρώτη επιλογή αποτελεί η χορήγηση **κυκλοφωσφαμίδης** είτε σε ενδοφλέβιες ώσεις, είτε από του στόματος. Δεύτερη επιλογή αποτελούν η **αζαθειοπρίνη** από του

στόματος, η **κυκλοσπορίνη** από του στόματος<sup>25</sup> ή **το mycophenolate mofetil** από του στόματος (χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης).<sup>26,27</sup> 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.

#### ΝΟΣΟΣ ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕHCET

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 βλεννογόνοι και οι οφθαλμοί.<sup>28</sup> 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



Πίνακας 7

IgA ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ		
Δραστική ουσία	Οδός Χορήγησης	Δόση
Χωρίς εκδηλώσεις απειλητικές για τη ζωή ή τη λειτουργία οργάνων-στόχων*		
Πρεδνιζολόνη	pos	έως 30 mg/ημ.
Μεθυλπρεδνιζολόνη	pos	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.
<b>ΚΑΙ ένα από τα παρακάτω:</b>		
<b>1η επιλογή</b>		
Κυκλοφωσφαμίδη	pos	1.5-2 mg/kg/ημ.
	iv	15 mg/kg ανά 2-3 εβδ.
<b>2η επιλογή</b>		
Αζαθειοπρίνη	pos	1-2 mg/kg/ημ.
Mycophenolate mofetil***	pos	2-3 g/ημ.
Κυκλοσπορίνη	pos	3-5 mg/kg/ημ.
<b>Συμπληρωματικά:</b>		
<b>Πλασμαφαίρεση</b>		

\* 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)

(≥ 3 φορές σε ένα έτος) και δύο από τα ακόλουθα: υποτροπιάζοντα έλκη γεννητικών οργάνων, οφθαλμική προσβολή με απώλεια της όρασης, χαρακτηριστική δερματική προσβολή, θετική δοκιμασία παθέρειας.<sup>29</sup> Η θεραπευτική προσέγγιση επιλέγεται με βάση τη προσβολή οργάνων-στόχων.

### ΟΦΘΑΛΜΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ

Σε περιπτώσεις ασθενών με **προσβολή του οπίσθιου θαλάμου (οπίσθια ραγοειδίτιδα)**, η θεραπεία συνίσταται στη χορήγηση συνδυασμού κορτικοστεροειδών και αζαθειοπρίνης (πίνακας 8). Τα κορτικοστεροειδή χορηγούνται αρχικά σε ενδοφλέβιες για 3 ημέρες και ακολούθως από του στόματος. Η αζαθειοπρίνη χορηγείται από του στόματος.<sup>30,31</sup> 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. Εάν αυτό δεν είναι εφικτό, χρησιμοποιείται ο συνδυασμός κορτικοστε-

ροειδών και αζαθειοπρίνης, όπως περιγράφηκε ανωτέρω. Σε περιπτώσεις δυσανεξίας στην αζαθειοπρίνη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί κυκλοσπορίνη από του στόματος.<sup>32</sup> Όσον αφορά τους αντι-TNF παράγοντες, εναλλακτικά του Infliximab μπορεί να χρησιμοποιηθεί Adalimumab (χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης).<sup>33,34</sup>

### ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ

Η θεραπεία των ασθενών με νόσο Αδαμαντιάδη-Behcet 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 από του στόματος ή ενδοφλεβίως και αζαθειοπρίνη από του στόματος (πίνακας 9).

Η πλέον σοβαρή αγγειακή προσβολή περιλαμβάνει την **εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση της κάτω κοίλης φλέβας ή των ηπατικών φλεβών (σύνδρομο Budd-Chiari)** και την **εμφάνιση αρτηριακών ή πνευμονικών ανευρυσμάτων**.<sup>35</sup> 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

Πίνακας 8

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

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

\* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

ενδοφλέβιες ώσεις και ακολούθως από του στόματος ή ενδοφλέβιως και κυκλοφωσφαμίδης σε ενδοφλέβιες μηνιαίες ώσεις. Ως δεύτερη επιλογή προτείνεται η χο-

ρήγηση Infliximab (χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης) σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη από του στόματος.<sup>36</sup> Ως θεραπεία συντήρησης προτείνεται η χορήγηση

Πίνακας 9

ΑΓΓΕΙΑΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ Ν. ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗΣΕΤ		
Δραστική ουσία	Οδός Χορήγησης	Δόση
Εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση άκρων		
Πρεδνιζολόνη	pos	0,5-1 mg/kg/ημέρα
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
και ένα από τα παρακάτω:		
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
Αζαθειοπρίνη	pos	2-2.5 mg/kg/ημέρα
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΣΥΝΤΗΡΗΣΗΣ		
Αζαθειοπρίνη	pos	2-2.5 mg/kg/ημέρα

\* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

αζαθειοπρίνης από του στόματος.

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 αφετέρου λόγω της πιθανότητας να συνυπάρχουν αγγειακά ανευρυσμάτα, η ρήξη των οποίων μπορεί να αποβεί μοιραία.<sup>35</sup>

### ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ

Σε ασθενείς με προσβολή γαστρεντερικού, οι θεραπευτικές επιλογές περιλαμβάνουν τα κορτικοστεροειδή από του στόματος ή ενδοφλεβίως, αζαθειοπρίνη από του στόματος ή σουλφασαλαζίνη από του στόματος (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, κυκλοσπορίνη από του στόματος ή αζαθειοπρίνη από του στόματος. Εναλλακτικά, μπορούν να χρησιμοποιηθούν εκτός επίσημης ένδειξης το infliximab ενδοφλεβίως ή adalimumab υποδορίως.<sup>37</sup>

### ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΑΡΘΡΩΣΕΩΝ

Σε ασθενείς με προσβολή αρθρώσεων, ως θεραπεία πρώτης γραμμής προτείνεται η **κολχικίνη**<sup>38</sup> από του στόματος (πίνακας 11). **Σε ανθεκτικές, υποτροπιάζουσες μορφές** προτείνεται η χορήγηση κορτικοστεροειδών, αζαθειοπρίνη από του στόματος ή μεθοτρεξάτη από του στόματος ή υποδορίως.<sup>39</sup> Σε ασθενείς

**Πίνακας 10**

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΙΚΟΥ Ν. ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΗCET			
Δραστική ουσία	Οδός Χορήγησης		Δόση
<b>ΑΡΧΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ</b>			
Πρεδνιζολόνη	pos		έως 60 mg/ημέρα
	ή	pos	
Μεθυλπρεδνιζολόνη	pos		έως 48 mg/ημέρα
	ή	pos	
Σουλφασαλαζίνη	pos		3-4 g/ημέρα
	ή	pos	
Αζαθειοπρίνη	pos		2-2.5 mg/kg/ημέρα
<b>ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ Η ΑΔΥΝΑΜΙΑ ΕΛΑΤΤΩΣΗΣ ΚΟΡΤΙΚΟΣΤΕΡΟΕΙΔΩΝ</b>			
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)

**Πίνακας 11**

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

\* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

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 ή adalimumab υποδορίως ή etanercept υποδορίως.<sup>40</sup>

### ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΚΕΝΤΡΙΚΟΥ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ (NEURO-BEHÇET)

Η προσβολή του κεντρικού νευρικού συστήματος στη νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet μπορεί να λάβει παρεγχυματική και μη παρεγχυματική μορφή,<sup>41</sup> 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 για 3 ημέρες και ακολούθως χορήγηση από του στόματος ή ενδοφλεβίως. Επιπλέον των κορτικοστεροειδών, ως πρώτη επιλογή προτείνεται η χορήγηση κυκλοφωσφαμίδης σε ενδοφλέβιες μηνιαίες ώσεις. Εναλλακτικά ως δεύτερη επιλογή, προτείνεται η χορήγηση αζαθειοπρίνης από του στόματος ή μεθοτρεξάτης από του στόματος ή υποδορίως. **Σε ανθεκτικές περιπτώσεις ή σε υποτροπή υπό θεραπεία συντήρησης**, προτείνεται η εκτός επίσημης ένδειξης χορήγηση infliximab ενδοφλεβίως ή adalimumab υποδορίως.<sup>42</sup>

Στη **μη παρεγχυματική μορφή**, προτείνεται η χορήγηση κορτικοστεροειδών από του στόματος ή ενδοφλεβίως. Η χρήση κυκλοσπορίνης αντενδείκνυται στην προσβολή του ΚΝΣ λόγω νευροτοξικότητας, εκτός αν συνυπάρχει οφθαλμική προσβολή και αντένδειξη στη χρήση των υπόλοιπων θεραπευτικών επιλογών.<sup>35</sup>

### ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΔΕΡΜΑΤΟΣ - ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΩΝ

Η προσβολή του δέρματος και των βλεννογόνων στη νόσο Αδαμαντιάδη-Behçet είναι εξαιρετικά συχνή και μπορεί να λάβει τη μορφή των μεμονωμένων ελκών στόματος και γεννητικών οργάνων, ακρόμορφου εξανθήματος ή οζώδους ερυθήματος (πίνακας 13). Πέραν της εφαρμογής τοπικής θεραπείας, προτείνεται η χορήγηση κολχικίνης<sup>38</sup> από του στόματος ή κορτικοστεροειδών. Σε ανθεκτικές περιπτώσεις, προτείνεται η χορήγηση αζαθειοπρίνης από του στόματος, κυκλοσπορίνης από του στόματος ή μεθοτρεξάτης από του στόματος ή υποδορίως.

**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 ή adalimumab υποδορίως ή etanercept υποδορίως.<sup>40,43</sup>

### ΚΡΥΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΚΗ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ

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 αλύσεις)
- **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.

Πίνακας 12

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

\* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

Πίνακας 13

ΠΡΟΣΒΟΛΗ ΔΕΡΜΑΤΟΣ-ΒΛΕΝΝΟΓΟΝΩΝ Ν. ΑΔΑΜΑΝΤΙΑΔΗ-ΒΕΗCET		
Δραστική ουσία	Οδός Χορήγησης	Δόση
Μεμονωμένα έλκη στόματος και γεννητικών οργάνων και ακρόμορφο εξάνθημα		
Οξώδες ερύθημα		
Κολχικίνη	pos	1-2 mg/ημέρα
	ή	
Πρεδνιζολόνη	pos	έως 30 mg/ημέρα
	ή	
Μεθυλπρεδνιζολόνη	pos	έως 24 mg/ημέρα
ΑΝΘΕΚΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ		
Δραστική ουσία	Οδός Χορήγησης	Δόση
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		
Δραστική ουσία	Οδός Χορήγησης	Δόση
Infliximab*	iv	5 mg/kg ανά 4-8 εβδομάδες
	ή	
Adalimumab*	sc	40 mg ανά 2 εβδομάδες
	ή	
Etanercept*	sc	50 mg/εβδομάδα

\* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

Ο όρος **κρουσφαιριναιμική αγγειίτιδα** αφορά μια αγγειίτιδα μικρών αγγείων με προσβολή πολλαπλών οργάνων που οφείλεται στην εναπόθεση κρουσφαιρινών στο τοίχωμα των αγγείων. Το φάσμα των εκδηλώσεων της είναι ευρύ και κυμαίνεται από ήπια (π.χ. περιοδική πορφύρα) μέχρι και προσβολή απειλητική για τη ζωή.<sup>44</sup>

Η επιλογή της θεραπείας σε ασθενείς με κρουσφαιριναιμική αγγειίτιδα 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 κρουσφαιριναιμικής αγγειίτιδας, ανεξάρτητα από το υποκείμενο αίτιο. Η θερα-

πεία συνίσταται σε χορήγηση κορτικοστεροειδών σε συνδυασμό ή όχι με rituximab ή κυκλοφωσφαμίδη και, σε κάποιους ασθενείς, πλασμαφαίρεση.

**Θεραπεία του υποκείμενου αίτιου:** 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 ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑΣ (ΤΥΠΟΣ II/III) ΜΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΗCV ΛΟΙΜΩΞΗ

**Ήπια νόσος:** (Πορφύρα, αρθραλγίες, ήπια πολυνευροπάθεια, σπειραματονεφρίτιδα χωρίς επηρεασμό της νεφρικής λειτουργίας)

**Πρεδνιζολόνη** (ή ανάλογο δόση μεθυλπρεδνιζολόνης) από του στόματος. Όταν επιτευχθεί έλεγχος της νόσου πρέπει να γίνει σταδιακή μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών και να διακοπούν όταν αυτό είναι δυνατό.

**Μέτρια/Σοβαρή νόσος:** (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<sup>45</sup> (πίνακας 14). Αναλυτικότερα, αρχικά χορηγείται **μεθυλπρεδνιζολόνη** σε ενδοφλέβιες ώσεις για 3 ημέρες και ακολούθως χορηγείται πρεδνιζολόνη σε δόση όχι

μεγαλύτερη 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 ενδοφλέβια χορήγηση **Rituximab**.<sup>46</sup> Η συγκεκριμένη θεραπεία χορηγείται εκτός επίσημης ένδειξης του σκευάσματος.

Εναλλακτική επιλογή πρώτης γραμμής είναι η **κυκλοφωσφαμίδη**, η οποία μπορεί να χορηγηθεί σε ενδοφλέβιες ώσεις ή από του στόματος. Η δόση της κυκλοφωσφαμίδης τροποποιείται αναλόγως της ηλικίας, της νεφρικής λειτουργίας και του αριθμού των λευκών, όπως περιγράφεται στο σχετικό παράρτημα. Κατά την αρχική θεραπεία για την κρουσφαιριναιμική αγγειίτιδα και σε ασθενείς που πληρούν συγκεκριμένες ενδείξεις, συνιστάται η έναρξη πλασμαφαίρεσης.<sup>47</sup> 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 παρά 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 καθώς και αντιοστεοπορωτική αγωγή.

### Υποτροπιάζουσα νόσος

Οι ελάσσονες 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.

### ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΚΡΥΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΚΗΣ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑΣ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗΣ ΜΕ ΗCV ΛΟΙΜΩΞΗ

Στη θεραπεία της μεικτής κρουσφαιριναιμικής αγγειίτιδας (τύπου II/III) που σχετίζεται με χρόνια ηπατίτιδα C, ακρογωνιαίο λίθο στην αντιμετώπιση αποτελεί η καταπολέμηση της χρόνιας ΗCV λοίμωξης με **αντική θεραπεία**.<sup>48,49</sup> Η αντική θεραπεία πρέπει να δίνεται πάντα σε συνεργασία με εξειδικευμένο ηπατολόγο, ώστε να αποφασιστεί εμπεριστατωμένα το είδος και

## Πίνακας 14

ΚΡΥΟΣΦΑΙΡΙΝΑΙΜΙΚΗ ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ (ΜΗ ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΗCV ΛΟΙΜΩΞΗ)		
Δραστική ουσία	Οδός Χορήγησης	Δόση
<b>ΗΠΙΑ ΝΟΣΟΣ*</b>		
Πρεδνιζολόνη	pos	έως 30 mg/ημέρα
	ή	
Μεθυλπρεδνιζολόνη	pos	έως 24 mg/ημέρα
<b>ΜΕΤΡΙΑ-ΣΟΒΑΡΗ ΝΟΣΟΣ**</b>		
Μεθυλπρεδνιζολόνη	iv	7-15 mg/kg ημερησίως για 3 ημέρες
Πρεδνιζολόνη	pos	0,5-1 mg/kg/ημέρα
	<b>και</b>	
	<b>1η επιλογή</b>	
Rituximab***	iv	375 mg/m <sup>2</sup> 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, επιπλέον:  
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)

η διάρκεια της αντιικής αγωγής, καθώς και η παρακολούθηση του ασθενούς.

Σε ασθενείς που έχουν σοβαρές κλινικές εκδηλώσεις από την κρουσφαιριναιμική αγγειίτιδα και θα λάβουν αρχική θεραπεία με ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες είναι σημαντικό η αντιική 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 αντιική θεραπεία αναμένεται να είναι πιο αργή

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

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

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

Μέχρι σήμερα δεν έχει αξιολογηθεί η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια και ο καταλληλότερος χρόνος χορήγησης των νεότερων απευθείας δρώντων αντιικών φαρμάκων (Direct Acting Antivirals, DAAs) από του στόματος σε αυτή την ομάδα ασθενών.<sup>50,51</sup>

Όσον αφορά την **ανοσοκατασταλτική θεραπεία** ακολουθούνται οι ίδιες οδηγίες με τη θεραπεία της μεικτής κρουσφαιριναιμικής αγγειίτιδας που δε σχετίζεται με HCV λοίμωξη, όπως περιγράφηκαν παραπάνω (πίνακας 14). Σε αυτήν την κατηγορία των ασθενών, σταδιακά συγκεντρώνονται αρκετά δεδομένα για την επιτυχή αντιμετώπιση με χορήγηση rituximab.<sup>52,53</sup>

## ΟΖΩΔΗΣ ΠΟΛΥΑΡΤΗΡΙΤΙΔΑ

Η οζώδης πολυαρτηρίτιδα (Polyarteritis nodosa, PAN) είναι μια συστηματική νεκρωτική αγγειίτιδα που προσβάλλει κυρίως αρτηρίες μέσου μεγέθους χωρίς παρουσία σπειραματονεφρίτιδας και που δε συσχετίζεται με ANCA αντισώματα.<sup>54</sup>

Η θεραπευτική προσέγγιση στην PAN εξαρτάται από τις ακόλουθες μεταβλητές, οι οποίες πρέπει να καθορίζονται πριν από την έναρξη της θεραπείας:<sup>55</sup>

- 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 συ-

μπτώματα, 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).<sup>56</sup>

## ΙΔΙΟΠΑΘΗΣ

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

### Ήπια νόσος

Η θεραπεία ασθενών με ήπια νόσο περιλαμβάνει τη χορήγηση **πρεδνιζολόνης** (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<sup>ο</sup> - 4<sup>ο</sup> 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.<sup>57</sup>

Σε ασθενείς με νόσο ανθεκτική στα κορτικοστεροειδή ή σε αδυναμία μείωσης της δόσης των κορτικοστεροειδών σε ανεκτά/αποδεκτά επίπεδα, χορηγείται επιπρόσθετη ανοσοκατασταλτική αγωγή.<sup>57,58</sup> Πρώτη επιλογή είναι η **αζαθειοπρίνη** ή η **μεθοτρεξάτη** από του στόματος ή υποδορίως. 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** (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 ώσεις **μεθυλπρεδνιζολόνης** για 3 ημέρες, και ακολούθως χορήγηση **πρεδνιζολόνης** από του στόματος ή ενδοφλεβίως με μέγιστη δόση τα 60 - 80 mg/ημέρα. Για τη σταδιακή ελάττωση της δόσης των κορτικοστεροειδών, ισχύει ό,τι και στην ήπια νόσο. Στη φάση αυτή, η χορήγηση

των κορτικοστεροειδών συνδυάζεται με **κυκλοφωσφαμίδη**.<sup>59,60</sup>

Σε περίπτωση νόσου ανθεκτικής στο συνδυασμό κορτικοστεροειδών και κυκλοφωσφαμίδης ή αν υπάρχουν αντενδείξεις στη χορήγηση της κυκλοφωσφαμίδης, 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 ή η **μεθοτρεξάτη** από του στόματος ή υποδορίως. Δεύτερη επιλογή αποτελεί η χορήγηση **mycophenolate mofetil (MMF)**.

#### 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 σπειραματικής διήθησης. Έτσι, αν η χρήση αΜΕΑ προκαλέσει σημαντική αύξηση ( $\geq 30\%$ ) στην κρεατινίνη ορού, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί **αντιπυρετασική 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 καθώς και αντιοστεοπορωτική αγωγή.

#### ΣΧΕΤΙΖΟΜΕΝΗ ΜΕ ΧΡΟΝΙΑ ΗΒV ΛΟΙΜΩΞΗ

##### Ηπια νόσος

Σε ήπια νόσο μπορούμε να χρησιμοποιήσουμε **αντικörper αγωγή** ως μονοθεραπεία. Η αντικörper αγωγή πρέπει να δίνεται πάντα σε συνεργασία με εξειδικευμένο ηπατολόγο, ώστε να αποφασιστεί εμπεριστατωμένα το είδος και η διάρκεια της αντικörper αγωγής, καθώς και η παρακολούθηση του ασθενούς. Προτιμούνται τα αντικörper φάρμακα από του στόματος (entecavir, tenofovir) που εμφανίζουν μικρή πιθανότητα εμφάνισης αντίστασης σε μακροχρόνια χορήγηση ή η πεγκκυλιωμένη ιντερφερόνη α.<sup>61</sup>

##### Μέτρια – σοβαρή νόσος

Ασθενείς που εμφανίζονται με σοβαρές εκδηλώσεις οζώδους πολυαρθριίτιδας θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με συνδυασμό αντικörper και ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Για την αντικörper 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 αντικörper αγωγή να δράσει αποτελεσματικά στην καταπολέμηση του αιτίου, δηλαδή της χρόνιας ΗΒV λοίμωξης. Το είδος της ανοσοκατασταλτικής αγωγής είναι παρόμοιο με αυτό που περιγράφηκε στην ιδιοπαθή μορφή.

#### ΔΕΡΜΑΤΙΚΗ ΟΖΩΔΗΣ ΠΟΛΥΑΡΘΡΗΡΙΤΙΔΑ

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 (π.χ. PAN χοληδόχου κύστης) δεν είναι απαραίτητη και αρκούμεστε στην παρακολούθηση των ασθενών, ανά τρίμηνο για τον πρώτο χρόνο και ανά 6 με 12 μήνες στη συνέχεια.<sup>62</sup>

Θεραπευτικές επιλογές στην αντιμετώπιση της δερματικής οζώδους πολυαρθριίτιδας 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, υδροξυχλωροκίνη). Σε μη ανταπόκριση, μπορεί να χορηγηθούν αυξημένες δόσεις κορτικοειδών. Για τη σταδιακή μείωση της δόσης των κορτικοστεροειδών ισχύει ό,τι και στην ήπια νόσο στην ιδιοπαθή οζώδη πολυαρθριίτιδα.

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

\* Χορήγηση εκτός επίσημης ένδειξης (off-label)

#### ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ:

Ευχαριστούμε θερμά την κ. **Κυριακή Μποκή**, (Ρευματολόγος, Δ/ντρια Σισμανογλείου Νοσοκομείου Αθήνας) και τους κκ. **Δημήτριο Μπούμπα** (Ρευματολόγος, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Δ' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Αττικό Νοσοκομείο, Αθήνα) και **Πέτρο Π. Σφηκάκη** (Ρευματολόγος, Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ, Α' Προπαιδευτική Παθολογική Κλινική, Λαϊκό ΓΝΑ, Αθήνα) για τις χρήσιμες παρατηρήσεις με τα οποία συνέβαλαν στην τελική διαμόρφωση της ανασκόπησης.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

### ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1

#### Κριτήρια ενεργότητας αρτηρίτιδας Takayasu

**Ενεργός νόσος** ορίζεται η εμφάνιση ή επιδείνωση  $\geq 2$  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 (χλωρότητα, μείωση ή απουσία σφύξεων, καρωτοδυνία, διαφορά αρτηριακής πίεσης άνω ή κάτω άκρων)
4. Τυπικά αγγειογραφικά ευρήματα (στενώσεις, ανευρυσματική διάταση) κατά την απεικόνιση.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2

Εκτίμηση της ενεργότητας των ANCA αγγειίτιδων

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

Επιλέξτε ένα αντικείμενο <b>μόνο</b> 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 « <b>ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ</b> » στην κάτω δεξιά γωνία	
<b>Είναι αυτή η πρώτη εκτίμηση του ασθενούς;</b>		<b>Ναι</b> ○	<b>Όχι</b> ○
	Κανένα	Ενεργός νόσος	Κανένα
			Ενεργός νόσος
<b>1. Γενικά</b>	○		
Μυαλγίες		○	
Αρθραλγίες / αρθρίτιδα		○	
Πυρετός ≥ 38° C		○	
Απώλεια βάρους ≥ 2 kg		○	
<b>2. Δέρμα</b>	○		
Έμφρακτο		○	
Πορφύρα		○	
Έλκος		○	
Γάγγραινα		○	
Άλλη δερματική αγγειίτιδα		○	
<b>3. Βλενογόνοι / Οφθαλμοί</b>	○		
Στοματικά έλκη		○	
Γεννητικά έλκη		○	
Φλεγμονή σιελογόνων ή δακρυικών αδένων		○	
Σημαντική πρόπτωση		○	
Σκληρίτιδα / Επισκληρίτιδα		○	
Επιπεφυκίτιδα / Βλεφαρίτιδα / Κερατίτιδα		○	
Θόλωση όρασης		○	
Αιφνίδια απώλεια όρασης		○	
Ραγοειδίτιδα		○	
Βλάβες αμφιβληστροειδούς (αγγειίτιδα/ θρόμβωση/εξιδρώματα/αιμορραγίες)		○	
<b>4. Ώτα / Ρίνα / Λάρυγγας</b>	○		
Επίσταξη/Μεμβράνες/Έλκη/Κοκκιώματα		○	
Παραρρινοκολπίτιδα		○	
Υπογλωττιδική στένωση		○	
Βαρηκοΐα αγωγιμότητας		○	
Νευροαισθητήριος βαρηκοΐα		○	
<b>5. Θώρακας</b>	○		
Συριγμός		○	
Όζοι ή κοιλότητες		○	
Πλευριτική συλλογή / πνευμονία		○	
Διηθήματα		○	
Ενδοβρογχική βλάβη		○	
Μαζική αιμόπτυση/κυψελιδική αιμοραγία		○	
Αναπνευστική ανεπάρκεια		○	
<b>6. Καρδιαγγειακό</b>	○		
Απουσία σφύξεων		○	
Βαλβιδοπάθεια		○	
Περικαρδίτιδα		○	
Στηθάγχη		○	
Μυοκαρδιοπάθεια		○	
Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια		○	
<b>7. Κοιλία</b>	○		
Περιτονίτιδα		○	
Αιμορραγική διάρροια		○	
Κοιλιακό άλγος ισχαιμικού τύπου		○	
<b>8. Νεφροί</b>	○		
Υπέρταση		○	
Πρωτεϊνουρία >1+		○	
Αιματουρία ≥10 RBCs/hpf		○	
Κρεατινίνη ορού 1,41-2,81 mg/dl*		○	
Κρεατινίνη ορού 2,82-5,64 mg/dl*		○	
Κρεατινίνη ορού ≥5,65 mg/dl*		○	
Αύξηση της κρεατινίνης ορού >30% ή μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης >25%		○	
<b>*Να συμπληρώνονται μόνο κατά την πρώτη εκτίμηση</b>			
<b>9. Νευρικό σύστημα</b>	○		
Κεφαλαλγία		○	
Μηνιγγίτιδα		○	
Σύγχυση		○	
Σπασμοί (όχι υπερτασικής αιτιολογίας)		○	
Αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο		○	
Μυελοπάθεια		○	
Πάρεση κρανιακού νεύρου		○	
Αισθητική περιφερική νευροπάθεια		○	
Πολλαπλή μονονευρίτιδα		○	
<b>10. Άλλα</b>	○		
α.		○	
β.		○	
γ.		○	
δ.		○	
<b>ΜΟΝΟ ΕΜΜΕΝΟΥΣΑ ΝΟΣΟΣ:</b> (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
<b>1. Γενικά</b>	<b>Μέγιστες τιμές</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
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 $38.5^{\circ}\text{C}$	2	2
Απώλεια βάρους $\geq 2$ kg	Απώλεια ξηρού σωματικού βάρους χωρίς διαιτητικό περιορισμό	2	2
<b>2. Δέρμα</b>	<b>Μέγιστες τιμές</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Έμφρακτο	Περιοχή ιστικής νέκρωσης ή υπονύχιες 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
<b>3. Βλενογόνοι / Οφθαλμοί</b>	<b>Μέγιστες τιμές</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Στοματικά έλκη / κοκκιώματα	Αφθώδης στοματίτιδα, βαθειά έλκη, υπερπλασία ούλων («δίκην 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 (ίριδα, 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

Εκδήλωση	Ορισμός	Εμμένουσα	Νέα / Επιδεινούμενη
<b>4. Ώτα / Ρίνα / Λάρυγγας</b>	<b>Μέγιστες τιμές</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
Επίσταση / Μεμβράνες / Έλκη / Κοκκιώματα	Αιματηρές, βλενοπυώδεις ρινικές εκκρίσεις, καφεοειδείς μεμβράνες που συχνά αποφράσσουν τις ρινικές θαλάμους, ρινικά έλκη ή κοκκιωματώδεις βλάβες που αναδεικνύονται στη ρινοσκόπηση	2	4
Παραρρινοκολπίτιδα	Ευαισθησία ή άλγος στην περιοχή των παραρρινίων κόλπων (συχνά επιβεβαιωμένη με απεικόνιση)	1	2
<b>Εκδήλωση</b>	<b>Ορισμός</b>	<b>Εμμένουσα</b>	<b>Νέα / Επιδεινούμενη</b>
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
Νευροαισθητήριο βαρηκοΐα	Απώλεια ακοής οφειλόμενη σε βλάβη του ακουστικού νεύρου ή κοχλιακή βλάβη (επιβεβαιωμένη με ακοομετρία)	2	6
<b>5. Θώρακας</b>	<b>Μέγιστες τιμές</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
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. <i>Σημείωση:</i> 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
<b>6. Καρδιαγγειακό</b>	<b>Μέγιστες τιμές</b>	<b>3</b>	<b>6</b>
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
<b>7. Κοιλία</b>	<b>Μέγιστες τιμές</b>	<b>4</b>	<b>9</b>
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

Εκδήλωση	Ορισμός	Εμμένουσα	Νέα / Επιδεινούμενη
<b>8. Νεφροί</b>	<b>Μέγιστες τιμές</b>	<b>6</b>	<b>12</b>
Υπέρταση	Διαστολική >95 mm Hg	1	4
Πρωτεϊνουρία	>1+ στη γενική εξέταση ούρων ή >0.2g/24 hours	2	4
Αιματουρία	«Μέτρια» στη γενική ούρων ή ≥10 RBCs/rhf, 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
<b>Εκδήλωση</b>	<b>Ορισμός</b>	<b>Εμμένουσα</b>	<b>Νέα / Επιδεινούμενη</b>
<b>9. Νευρικό σύστημα</b>	<b>Μέγιστες τιμές</b>	<b>6</b>	<b>9</b>
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
Πάρεση κраниακού νεύρου	Κλινικές ενδείξεις πάρεσης κраниακού νεύρου – (βαθμολογίστε 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 έλλειμμα 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

### Ύφεση

Καλώς ελεγχόμενη νόσος

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

### **Υποτροπή**

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

- Μείζων υποτροπή: Αύξηση σε  $\geq 1$  μείζονα στοιχεία του BVAS
- Ελάσσων υποτροπή: Αύξηση σε  $\geq 1$  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/mm<sup>3</sup>.

##### **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/m<sup>2</sup> ανά 3–4 εβδομάδες.

Ελάττωση της αρχικής δόσης σε 0.5 g/m<sup>2</sup> σε:

- Ηλικία > 60 ετών ή
- GFR < 20 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>

##### **Τροποποίηση δόσης ώσεων κυκλοφωσφαμίδης βάσει αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων**

- Μέτρηση αριθμού WBC την ημέρα της προγραμματισμένης ώσης ή μία ημέρα πριν.

Εάν WBC < 4 x 10<sup>9</sup>/L, τότε:

- Αναστολή της δόσης έως ότου WBC>4 x 10<sup>9</sup>/L, και
- Ελάττωση της δόσης της επόμενης ώσης κατά 25%

- Μέτρηση WBC μεταξύ 10<sup>ης</sup> και 14<sup>ης</sup> ημέρας μετά την ώση

Εάν, το ναδίρ των WBC<3 x 10<sup>9</sup>/L (ακόμη και αν WBC ακριβώς πριν την ώση >4 x 10<sup>9</sup>/L), τότε για ναδίρ WBC:

- 1-2 x 10<sup>9</sup>/L: ελάττωση της δόσης της επόμενης ώσης κατά 40% σε σχέση με την προηγούμενη
- 2-3 x 10<sup>9</sup>/L, ελάττωση της δόσης της επόμενης ώσης κατά 20% σε σχέση με την προηγούμενη



## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Kerr GS, Hallahan CW, Giordano J, et al. Takayasu arteritis. *Ann Intern Med.* 1994;120:919-929.
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of large vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:318-323.
- Comarmond C, Plaisier E, Dahan K, et al. Anti TNF- $\alpha$  in refractory Takayasu's arteritis: cases series and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2012;11:678-684.
- Pipitone N, Olivieri I, Salvarani C. Recommendations of the Italian Society of Rheumatology for the treatment of the primary large-vessel vasculitis with biological agents. *Clin Exp Rheumatol.* 30(1 Suppl 70):S139-S161.
- Unizony S, Arias-Urdaneta L, Miloslavsky E, et al. Tocilizumab for the treatment of large-vessel vasculitis (giant cell arteritis, Takayasu arteritis) and polymyalgia rheumatica. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64:1720-1729.
- Dasgupta B, Borg FA, Hassan N, et al. BSR and BHPR guidelines for the management of giant cell arteritis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1594-1597.
- Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68:310-317.
- Ntatsaki E, Carruthers D, Chakravarty K, et al. BSR and BHPR guideline for the management of adults with ANCA-associated vasculitis. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:2306-2309.
- De Groot K, Harper L, Jayne DRW, et al. Pulse versus daily oral cyclophosphamide for induction of remission in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;150:670-680.
- Jones RB, Tervaert JWC, Hauser T, et al. Rituximab versus cyclophosphamide in ANCA-associated renal vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:211-220.
- Specks U, Merkel PA, Seo P, et al. Efficacy of remission-induction regimens for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2013;369:417-427.
- Stassen PM, Tervaert JWC, 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.
- 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;23:1307-1312.
- Radhakrishnan J, Cattran DC. The KDIGO practice guideline on glomerulonephritis: reading between the (guide)lines--application to the individual patient. *Kidney Int.* 2012;82:840-856.
- Silva F, Specks U, Kalra S, et al. Mycophenolate mofetil for induction and maintenance of remission in microscopic polyangiitis with mild to moderate renal involvement--a prospective, open-label pilot trial. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2010;5:445-453.
- Guillevin L, Pagnoux C, Karras A, et al. Rituximab versus azathioprine for maintenance in ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2014;371:1771-1780.
- Smith RM, Jones RB, Guerry M-J, et al. Rituximab for remission maintenance in relapsing antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:3760-3769.
- Pagnoux C, Mahr A, Hamidou MA, et al. Azathioprine or methotrexate maintenance for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2008;359:2790-2803.
- Stone JH, Merkel PA, Spiera R, et al. Rituximab versus cyclophosphamide for ANCA-associated vasculitis. *N Engl J Med.* 2010;363:221-232.
- Pagnoux C, Guilpain P, Guillevin L. Churg-Strauss syndrome. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:25-32.
- 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;26:2865-2871.
- Pepper RJ, Fabre MA, Pavesio C, et al. Rituximab is effective in the treatment of refractory Churg-Strauss syndrome and is associated with diminished T-cell interleukin-5 production. *Rheumatology (Oxford).* 2008;47:1104-1105.
- Floege J, Feehally J. Treatment of IgA nephropathy and Henoch-Schönlein nephritis. *Nat Rev Nephrol.* 2013;9:320-327.
- Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, Ouslimani A, Thervet E. Addition of cyclophosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein Purpura. *Kidney Int.* 2010;78:495-502.
- Kalliakmani P, Benou E, Goumenos DS. Cyclosporin A in adult patients with Henoch-Schönlein purpura nephritis and nephrotic syndrome; 5 case reports. *Clin Nephrol.* 2011;75:380-383.
- Nikibakhsh AA, Mahmoodzadeh H, Karamyyar M, et al. Treatment of complicated henoch-schönlein purpura with mycophenolate mofetil: a retrospective case series report. *Int J Rheumatol.* 2010;2010:254316.
- Ren P, Han F, Chen L, Xu Y, Wang Y, Chen J. The combination of mycophenolate mofetil with corticosteroids induces remission of Henoch-Schönlein purpura nephritis. *Am J Nephrol.* 2012;36:271-277.
- Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *N Engl J Med.* 1999;341:1284-1291.
- Davatchi F. Diagnosis/Classification Criteria for Behcet's Disease. *Patholog Res Int.* 2012;2012:607921.
- Yazici H, Pazarli H, Barnes CG, et al. A controlled trial of azathioprine in Behçet's syndrome. *N Engl J Med.* 1990;322:281-285.
- Hamuryudan V, Ozyazgan Y, Hizli N, et al. Azathioprine in Behcet's syndrome: effects on long-term prognosis. *Arthritis Rheum.* 1997;40:769-774.
- 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;94:284-288.
- Levy-Clarke G, Jabs DA, Read RW, Rosenbaum JT, Vitale A, Van Gelder RN. Expert panel recommendations for the use of anti-tumor necrosis factor biologic agents in patients with ocular inflammatory disorders. *Ophthalmology.* 2014;121:785-796.
- Perra D, Alba MA, Callejas JL, et al. Adalimumab for the treatment of Behcet's disease: experience in 19 patients. *Rheumatology.* 2012;51:1825-1831.
- Hatemi G, Silman A, Bang D, et al. EULAR recommendations for the management of Behçet disease. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1656-1662.
- Baki K, Villiger PM, Jenni D, Meyer T, Beer JH. Behcet's disease with life-threatening haemoptoe and pulmonary aneurysms: complete remission after infliximab treatment. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1531-1532.
- Iwata S, Saito K, Yamaoka K, et al. Effects of anti-TNF-antibody infliximab in refractory entero-Behçet's disease. *Rheumatology.* 2009;48:1012-1013.
- Yurdakul S, Mat C, Tüzün Y, et al. A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum.* 2001;44:2686-2692.
- Hatemi G, Silman A, Bang D, 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;68:1528-1534.
- Sfikakis PP, Markomichelakis N, Alpsoy E, et al. Anti-TNF therapy in the management of Behçet's disease--review and basis for recommendations. *Rheumatology (Oxford).*