

RELVAR ELLIPTA

fluticasone furoate/vilanterol



Τα προϊόντα δεν απεικονίζονται σε πραγματικό μέγεθος.



Τοπικός Αντιπρόσωπος
Menarini Hellas A.E.
Πάτμου 16-18, 151 23 Μαρούσι
Τ: 210 8316111, F.: 210 8317343
www.menarini.gr



Τα εμπορικά σήματα ανήκουν ή
έχουν παραχωρηθεί στον Όμιλο
Εταιρειών GSK.
© 2024 Όμιλος εταιρειών GSK ή
δικαιοπάροχος του Ομίλου GSK.

Λ. Τ: RELVAR Ellipta INH.PD.DOS (92+22)mcg/DOSE BTx1 36,11 €

Λ. Τ: RELVAR Ellipta INH.PD.DOS (184+22)mcg/DOSE BTx1 39,15 €.

Το προϊόν χορηγείται με ιατρική συνταγή.

% επιχορήγησης από τους οργανισμούς κοινωνικών ασφαλίσεων: 75%.

Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης του υλικού.

Για πλήρεις συνταγογραφικές πληροφορίες και
πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια και την
ανεκτικότητα, συμβουλευτείτε την Περίληψη
Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, κατόπιν
αιτήματος από την εταιρεία ή σκανάρετε στο
QR code.



Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες
για ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

**ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ
ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ
"THE HJM ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ
HELLENIC JOURNAL
OF MEDICINE "**



**ΟΙ ΕΤΗΣΙΕΣ ΣΥΝΔΡΟΜΕΣ ΤΟΥ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ "THE HJM
ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ HELLENIC JOURNAL
OF MEDICINE" ΓΙΑ 4 ΤΕΥΧΗ ΤΟ ΕΤΟΣ, ΕΙΝΑΙ ΓΙΑ ΙΑΤΡΟΥΣ
80 ΕΥΡΩ ΚΑΙ ΓΙΑ ΙΔΡΥΜΑΤΑ ΕΤΑΙΡΙΕΣ 200 ΕΥΡΩ.**

**ΠΕΡΙΣΣΟΤΕΡΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΜΠΟΡΕΙΤΕ ΝΑ ΛΑΒΕΤΕ ΤΗΛΕΦΩΝΙΚΩΣ
ΣΤΟΥΣ ΑΡΙΘΜΟΥΣ ΤΗΛΕΦΩΝΩΝ: 210 8980461 697 2090020
ΕΙΤΕ ΜΕΣΩ**

e m a i l : m e d i c i n e @ v e g a c o m . g r



BILAZ[®]

bilastine



Κάθε δισκίο Bilaz[®] 20mg περιέχει 20 mg bilastine.¹
Κάθε διασπειρόμενο στο στόμα δισκίο Bilaz[®] 10mg περιέχει 10 mg bilastine.²
Κάθε 4ml πόσιμο διάλυμα Bilaz[®] περιέχουν 10mg bilastine.³

Πριν τη συνταγογράφηση απευθυνθείτε στις Περιλήψεις Χαρακτηριστικών των Προϊόντων σκανάροντας το κάτω QR code ή κατόπιν αιτήματος στον κάτοχο άδειας κυκλοφορίας.

Βιβλιογραφία: 1. SmPC Bilaz 20 mg δισκία, 2. SmPC Bilaz 10 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα, 3. SmPC Bilaz 2,5 mg/ml πόσιμο διάλυμα

- Bilaz 20 mg δισκία: Λ.Τ.: 6,42€
- Bilaz 10 mg δισκία διασπειρόμενα στο στόμα: Λ.Τ. (BTx10 tabs): 3,57€, Λ.Τ. (BTx20 tabs): 6,11€
- Bilaz 2,5 mg/ml πόσιμο διάλυμα: Λ.Τ.: 7,71€

Το Bilaz[®] 20 mg καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία. Χορηγείται με ιατρική συνταγή. Τα ανωτέρω ισχύουν κατά την ημερομηνία σύνταξης του υλικού.



Menarini Hellas

Menarini Hellas A.E. - Πάτμου 16-18, 151 23 Μαρούσι, Τ.:210 8316111-13, F.:210 8317343, info@menarini.gr

Βοηθήστε να γίνουν τα φάρμακα πιο ασφαλή και
Αναφέρετε
ΟΛΕΣ τις ανεπιθύμητες ενέργειες για
ΟΛΑ τα φάρμακα
Συμπληρώνοντας την «ΚΙΤΡΙΝΗ ΚΑΡΤΑ»

GR-BIL-6-01-2024

thehjm

HELLENIC JOURNAL
OF MEDICINE

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΙΑΤΡΙΚΗ
ΕΠΙΘΕΩΡΗΣΗ

πέρα από το χαρτί

- Έγκυρη ενημέρωση και διαδικτυακά
- Νέες κυκλοφορίες φαρμακευτικών σκευασμάτων
- Ανακοινώσεις Επικαιρότητα από το χώρο του φαρμάκου
- Γράψτε μας στα email :
medicine@vegacom.gr, hjm@vegacom.gr
Ανεπιθύμητες Ενέργειες
Φαρμακευτικών Σκευασμάτων
- Έγκυρη ενημέρωση για τον χώρο της Υγείας και του Φαρμάκου

Γράψτε μας τη γνώμη σας

ΣΥΝΤΑΚΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ EDITORIAL BOARD

Αλφαβητικώς / Alphabetically



Αλεξανδρίδης Θεόδωρος

Καθηγητής Παθολογίας Ενδοκρινολογίας Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα

Γαρούφαλλος Αλέξανδρος Αναστάσιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Κρήτης,
Ηράκλειο Κρήτης

Γώγος Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Πατρών,
Πάτρα

Δημόπουλος Μελέτιος Αθανάσιος

Καθηγητής Θεραπευτικής Ιατρικής Σχολής Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής
Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρύτανης Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Ζεμπεκάκης Παντελής

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Ηλιοδρομίτης Ευστάθιος

Καθηγητής Παθολογίας Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου
Αθηνών, Αθήνα

Kantartzis Konstantinos

MD Department of Internal Medicine Division of Endocrinology,
Diabetology Nephrology, Vascular Disease and Clinical Chemistry,
University of Tübingen, Germany

Κολιάκος Γεώργιος

Καθηγητής Βιοχημείας Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης,
Θεσσαλονίκη

Μαλτέζος Ευστράτιος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Mantzoros Christos

MD DSc PhD h.c. Editor in Chief, Metabolism, Clinical and
Experimental Professor of Medicine, Harvard Medical School,
Cambridge, U.S.A.

Μπλιώνης Χαράλαμπος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Ιωαννίνων,
Ιωάννινα

Bakris George

MD, F.A.S.H., F.A.S.N. Professor of Medicine Director, ASH
Comprehensive Hypertension Center The University of Chicago
Medicine, Chicago, U.S.A.

Μπούμπας Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας, Ρευματολογίας, Ανοσολογίας Ιατρικής Σχολής
Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Πρόεδρος
ΚΕ.Σ.Υ. Κεντρικού Συμβουλίου Υγείας, Αθήνα .

Μπούρα Παναγιώτα

Καθηγήτρια Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου
Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Ντουράκης Π. Σπυρίδων

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και Καποδιστριακού
Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Παπάζογλου Δημήτριος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Παπάνας Νικόλαος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Δημοκριτείου Πανεπιστημίου
Θράκης, Αλεξανδρούπολη

Παπανδρέου Χρήστος

Καθηγητής Παθολογίας Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Λάρισα

Spyridopoulos Ioakim

Professor of Cardiology Chairman of Cardiovascular Gerontology,
Institute of Genetic Medicine, Newcastle University, Newcastle,
United Kingdom

Συρίγος Ν. Κωνσταντίνος

Καθηγητής Παθολογίας Ογκολογίας Ιατρικής Σχολής Εθνικού και
Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, Αθήνα

Tsakiris A. Dimitrios

Professor of Medicine, MD, Diagnostic Hematology University
Hospital Basel, Switzerland

Τσάπας Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

Χατζητόλιος Απόστολος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Αριστοτελείου Πανεπιστημίου
Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη

thehjm

thehjm

**Hellenic Journal
of Medicine**

**Ελληνική Ιατρική
Επιθεώρηση**

Τριμηνιαίο Ιατρικό Περιοδικό

Αναγνωρισμένο από το Υπουργείο Υγείας και το ΚΕ.Σ.Υ Κεντρικό Συμβούλιο Υγείας,
Αριθμός Πρωτοκόλλου ΔΥ2α / Γ.Π. 36548, Φύλλο Εφημερίδας Κυβερνήσεως Φ.Ε.Κ. 546: 07/05/2003
Τροποποίηση της Α3α / 10651 / 05-11-1991

Ιδρυτής Ιδιοκτήτης Εκδότης Διευθυντής: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Τηλ.: 210 8980461, 697 2090020

url: [http:// www.vegacom.gr](http://www.vegacom.gr)

email: medicine@vegacom.gr, [email:hjm@vegacom.gr](mailto:hjm@vegacom.gr)

Εκδίδεται από την Εταιρία:

"VEGA E.C.M. Εκδοτική, Διαφημιστική, Εκθεσιακή, Μονοπρόσωπη Ε.Π.Ε."

Ιδρυτής Ιδιοκτήτης Πρόεδρος Δ.Σ.: Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Διεύθυνση Συντάξεως Έγλης :

Συντακτική Επιτροπή Πανεπιστημιακών Καθηγητών Ιατρικών Σχολών.

Έδρα Εταιρίας: Ιουστινιανού 45-47, Γλυφάδα, Αιξωνή, 166 74

Founder Owner Publisher Director: Dimitrios I. Gkrillas

Founder Owner Chairman & CEO at "VEGA E.C.M. LTD"

Editorial Directors : Editorial Board of University Medical Schools Professors .

www.vegacom.gr email: chairman@vegacom.gr

45 47, Ioustinianou Str. 166 74, Glyfada, Aixon, Hellas.

Tel.: + 30 210 8980461, 697 2090020

ΣΥΝΤΑΞΗ ΥΛΗΣ ΠΕΡΙΟΔΙΚΟΥ THE HJM

Υπεύθυνη Επικοινωνίας Περιοδικού

Ανθή Παναγιώτη Αδαμοπούλου (Αθήνα) email: adamopoulou@vegacom.gr, Τηλ.: 210 8980461

Εκτύπωση-Βιβλιοδεσία Pressious Αρβανιτίδης ΑΒΕΕ

Τιμή Τεύχους 1 λεπτό € 1Eurocent ΕΤΗΣΙΟΣ ΣΥΝΔΡΟΜΟΣ: Ιατροί 80€, Φοιτητές Ιατρικής 60€,

Ιδρύματα Εταιρείες 200€, Συνδρομές εξωτερικού 200€

Παλαιότερα τεύχη τού περιοδικού "H J M" καθώς και δημοσιευμένα Γραπτά Συμπόσια Ιατρικής μπορείτε να δείτε στην ιστοσελίδα της εταιρίας "VEGA E.C.M. Ε.Π.Ε.": www.vegacom.gr στην Ενότητα: Εκδόσεις Συνέδρια.

ΑΠΑΓΟΡΕΥΕΤΑΙ η αναδημοσίευση, η αναπαραγωγή, ολική ή μερική ή περιληπτική ή κατά παράφραση ή διασκευή απόδοση του περιεχομένου του περιοδικού H J M με οποιονδήποτε τρόπο, μηχανικό, ηλεκτρονικό, φωτοτυπικό, ηχογράφησης ή άλλο, χωρίς προηγούμενη γραπτή άδεια του Εκδότη. Νόμος 2121/1993 και Κανόνες Διεθνούς Δικαίου που ισχύουν στην Ελλάδα.

©2024 Hellenic Journal of Medicine. All rights reserved. Nothing appearing in Hellenic J Med may be reprinted, reproduced or transmitted, either wholly or in part, by any electronic or mechanical means, without prior written permission from the publisher. Hellenic J Med®Registered in the GR Patent and Trademark Office.



**Εκδοτική - Διαφημιστική Εταιρία
Χορηγίες - Ανεύρεση Χορηγών
Getting Sponsors and Sponsorship
Sponsorship Research
1 Resource in Finding a Sponsor**



**Δημήτριος Ι. Γκρίλλας Mr Dimitrios I. Gkrillas
Ιδρυτής Πρόεδρος Δ.Σ. Founder Chairman**



Γλυφάδα - Χαλάνδρι. Τηλ.: 210 8980461
Έδρα Εταιρίας: Ιουστινιανού 45 - 47, Γλυφάδα, Αιξωνή, 166 74
www.vegacom.gr, email: info@vegacom.gr

Follow Us In Social Networks     

<p>τ.144 ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ-ΔΕΚΕΜΒΡΙΟΣ 2024</p>	153 – 154	<p>Γραπτό Συμπόσιο Ηπατολογίας Παθήσεις του Ήπατος Μέρος Δ΄ Γ. Ν. Νταλέκος</p>	<p>CONTENTS</p>
	155 – 176	<p>Αυτοάνοση ηπατίτιδα, μια νόσος με πολλαπλές εκφάνσεις: Μέρος Α΄ Γ. Ν. Νταλέκος</p>	
	177 – 178	<p>Diet & Nutrition: Διαταραχές μεταβολισμού, Υπερλιπιδαιμία, Δυσλιπιδαιμία, Χοληστερίνη λόγω κακής διατροφής, κληρονομικότητας.</p>	
	179 – 180	<p>Hospital Review: Αποσυνταγογράφηση αντιυπερτασικών φάρμακων σε ηλικιωμένους</p>	
	181 – 184	<p>Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμακευτικών Σκευασμάτων & Εμβολίων Κίτρινη Κάρτα Ε.Ο.Φ. Φαρμακοεπαγρύπνηση</p>	
	185 – 186	<p>Νεκρολογία: Δημήτρη Λουκόπουλου, Νικόλαου Σπυρόπουλου</p>	
	187 – 189	<p>Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου</p>	
	190 – 191	<p>Προσεχή Συνέδρια</p>	
<p>ν.144 OCTOBER-DECEMBER 2024</p>	153 – 154	<p>Written Hepatology Symposium : Diseases of Liver, Part 4, Prologue G. N. Dalekos</p>	<p>CONTENTS</p>
	155 – 176	<p>Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Part I G. N. Dalekos</p>	
	177 – 178	<p>Diet & Nutrition: Metabolic disorders, hyperlipidemia, dyslipidemia, cholesterol due to poor dietary habits , heredity</p>	
	179 – 180	<p>Hospital Review: De-prescribing antihypertensive medicines in the elderly</p>	
	181 – 184	<p>Adverse Reactions To Drugs And Vaccines Pharmacovigilance Drug Safety</p>	
	185 – 186	<p>Obituaries: Dimitris Loukopoulos, Nikolaos Spiropoulos</p>	
	187 – 189	<p>International Medicine Review</p>	
	190 – 191	<p>Upcoming Conferences</p>	

Γραπτό Συμπόσιο Ηπατολογίας Παθήσεις του Ήπατος Μέρος Δ'

Γεώργιος Ν. Νταλέκος

Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Πρόεδρος Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Εσωτερικής Παθολογίας European
Federation of Internal Medicine EFIM



Γεώργιος Ν. Νταλέκος

Αγαπητές και αγαπητοί Συνάδελφοι,

Η αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ) είναι μια νόσος αγνώστου αιτιολογίας που προσβάλλει κυρίως γυναίκες και χαρακτηρίζεται από περιπυλαία ηπατίτιδα, υπεργαμμασφαιριναιμία, κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα και εξαιρετικά ευνοϊκή ανταπόκριση στην ανοσοκαταστολή. Εντούτοις, λόγω της συχνής υποδιάγνωσης και υποεκτίμησης της νόσου η ΑΗ έχει συχνά καταστροφική πορεία καθώς διαγιγνώσκεται σε προχωρημένα στάδια με αποτέλεσμα την πολύ κακή έκβαση.

Γ' αυτούς τους λόγους με τους συνεργάτες μου, μέλη ΔΕΠ της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας κ. Κ. Ζάχου και Ν. Γατσέλη, συμμετέχουμε στο Γραπτό Συμπόσιο Ηπατολογίας, το οποίο δημοσιεύεται στο περιοδικό «the hjm Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση», σχετικά με τις πρόσφατες εξελίξεις στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας του νοσήματος καθώς και των κλινικών, ορολογικών και ιστολογικών εκδηλώσεων της ΑΗ, ενώ επιπλέον αναλύσαμε τα διαγνωστικά κριτήρια και τις στρατηγικές αντιμετώπισης του νοσήματος.

Σε αντίθεση με τι πιστευόταν παλαιότερα, η ΑΗ έχει μια παγκόσμια κατανομή, προσβάλλοντας οποιαδήποτε ηλικία, και τα δύο φύλα και όλα τα έθνη. Οι κλινικές εκδηλώσεις έχουν ποικίλο εύρος, από καθόλου συμπτώματα έως οξεία / σοβαρή ηπατίτιδα και σπάνια κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια. Ένα χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα αποτελεί η διάχυτη (πολυκλωνική) υπεργαμμασφαιριναιμία με εκλεκτική αύξηση της IgG ανοσοσφαιρίνης, αν και στο 15 – 25% των ασθενών -ιδιαίτερα παιδιά, ηλικιωμένοι και οξείες περιπτώσεις- οι τιμές της παραμένουν φυσιολογικές. Γ' αυτό το λόγο η διάγνωση της ΑΗ παραμένει μια διαγνωστική πρόκληση για το μαχόμενο ιατρό κυρίως της Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (Παθολόγο, Γαστρεντερολόγο ή Γενικό Ιατρό). Τα νέα απλοποιημένα κριτήρια για τη διάγνωση της ΑΗ βοηθούν προς αυτή την κατεύθυνση ώστε να επιτευχθεί μια έγκαιρη και ταχεία διάγνωση στην καθημερινή κλινική πρακτική.

Οι ιστολογικές βλάβες του ήπατος περιπυλαία ηπατίτιδα, εμπριπόλυση, σχηματισμός ηπατικών ροζετών) και η ανίχνευση αυτοαντισωμάτων, αν και όχι παθογνωμονικές, αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο για μια έγκαιρη και ορθή διάγνωση. Ως εκ τούτου, ο κλινικός ιατρός, ο παθολογοανατόμος ήπατος και το προσωπικό των εργαστηρίων χρειάζεται να γίνουν περισσότερο οικείοι με τις διαφορετικές εκφάνσεις της νόσου, την ερμηνεία της ηπατικής βιοψίας και την ερμηνεία του ορολογικού ελέγχου αυτοαντισωμάτων ώστε να οδηγηθούν έγκαιρα σε μια ταχεία διάγνωση ΑΗ υπέρ του πάσχοντος συνανθρώπου μας.

Η ανοσοκατασταλτική αγωγή είναι θεμελιώδους σημασίας καθώς αυξάνει σαφώς την επιβίωση των ασθενών. Εντούτοις, συστηματικές ανασκοπήσεις και μελέτες μακροχρόνιας ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή έχουν δείξει ότι η κλασσική θεραπεία με κορτικοστεροΐδη μόνα ή σε συνδυασμό με αζαθειοπρίνη απέχει πολύ από την ιδανική θεραπεία και ως εκ τούτου η ανεύρεση φαρμάκων που στοχεύουν στην αιτιοπαθογένεια του νοσήματος με ευνοϊκή σχέση κινδύνου – οφέλους φαίνεται επείγουσα. Το γεγονός αυτό ενισχύει την άποψη ότι νέες προσπάθειες πρέπει να εστιαστούν σε θεραπευτικά σχήματα που στοχεύουν τους παθογενετικούς δρόμους της ΑΗ σε μια εξατομικευμένη αγωγή ανά ασθενή.

Συνοψίζοντας, πιστεύουμε ότι το Γραπτό Συμπόσιο Ηπατολογίας το οποίο αφορά ένα νόσημα που εάν δεν διαγνωστεί έγκαιρα έχει καταστροφική πορεία θα αποβεί χρήσιμη στους αναγνώστες του έγκριτου περιοδικού «the hjm Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση». Με την ευκαιρία μάλιστα αυτή, σας καλώ να υποστηρίξετε θερμά τις προσπάθειες για Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση, της Συντακτικής Επιτροπής του περιοδικού «the hjm Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση» και να υποβάλλετε προς δημοσίευση στο έγκριτο περιοδικό the hjm, μεμονωμένα άρθρα ανασκόπησης ή σειρά άρθρων υπό τη μορφή Γραπτού Συμποσίου, συντονισμένα από Καθηγητή Ιατρικής Πανεπιστημιακής Βαθμίδος, σε διάφορες νοσολογικές οντότητες .

Γεώργιος Ν. Νταλέκος

Καθηγητής Παθολογίας Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής & Ομώνυμου Ερευνητικού Εργαστηρίου
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας
Πρόεδρος Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Εσωτερικής Παθολογίας
European Federation of Internal Medicine EFIM

Αυτοάνοση ηπατίτιδα, μια νόσος με πολλαπλές εκφάνσεις: Μέρος Α΄

Γεώργιος Ν. Νταλέκος

Καθηγητής Παθολογίας, Διευθυντής Παθολογικής Κλινικής
Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας,
Πρόεδρος Ευρωπαϊκής Ομοσπονδίας Εσωτερικής Παθολογίας European
Federation of Internal Medicine EFIM



Γεώργιος Ν. Νταλέκος

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Υπόβαθρο: Η αυτοάνοση ηπατίτιδα (ΑΗ) είναι μια νόσος αγνώστου αιτιολογίας που προσβάλλει κυρίως γυναίκες και χαρακτηρίζεται από περιπυλαία ηπατίτιδα, υπεργαμμασφαιριναιμία, κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα και εξαιρετικά ευνοϊκή ανταπόκριση στην ανοσοκαταστολή.

Σκοπός: Η ανασκόπηση πρόσφατων εξελίξεων στην κατανόηση της αιτιοπαθογένειας του νοσήματος καθώς και των κλινικών, ορολογικών και ιστολογικών εκδηλώσεων της ΑΗ.

Μέθοδοι: Χρησιμοποιήθηκαν οι πλήρεις μελέτες σχετικές με την ΑΗ που δημοσιεύθηκαν κύρια στο PubMed την τελευταία 15ετία.

Αποτελέσματα: Η ΑΗ έχει μια παγκόσμια κατανομή, προσβάλλοντας οποιαδήποτε ηλικία, και τα δύο φύλα και όλα τα έθνη. Οι κλινικές εκδηλώσεις έχουν ποικίλο εύρος, από καθόλου συμπτώματα έως οξεία / σοβαρή ηπατίτιδα και σπάνια κεραυνοβόλο ηπατική ανεπάρκεια. Η αυτοάνοση επίθεση διαιωνίζεται, πιθανά μέσω μηχανισμών μοριακής μίμησης και ευνοείται λόγω της διαταραγμένης λειτουργίας των Τ-ρυθμιστικών κυττάρων. Ένα χαρακτηριστικό εργαστηριακό εύρημα αποτελεί η διάχυτη (πολυκλωνική) υπεργαμμασφαιριναιμία με εκλεκτική αύξηση της IgGανοσοσφαιρίνης, αν και στο 15 – 25% των ασθενών -ιδιαιτέρα παιδιά, ηλικιωμένοι και οξείες περιπτώσεις- οι τιμές της παραμένουν φυσιολογικές. Γι' αυτό το λόγο η διάγνωση της ΑΗ δεν πρέπει να αποκλείεται αν η IgG είναι φυσιολογική. Οι ιστολογικές βλάβες του ήπατος (περιπυλαία ηπατίτιδα, εμπριπόλυση, σχηματισμός ηπατικών ροζεττών) και η ανίχνευση αυτοαντισωμάτων, αν και όχι παθογνωμονικές, αποτελούν ακρογωνιαίο λίθο για μια έγκαιρη και ορθή διάγνωση.

Συμπεράσματα: Η ΑΗ παραμένει μια διαγνωστική πρόκληση. Ο κλινικός ιατρός, ο παθολογοανατόμος ήπατος και το προσωπικό των εργαστηρίων χρειάζεται να γίνουν περισσότερο οικείοι με τις διαφορετικές εκφάνσεις της νόσου, την ερμηνεία της ηπατικής βιοψίας και την ερμηνεία του ορολογικού ελέγχου αυτοαντισωμάτων. Πράγματι, η ανίχνευση των αυτοαντισωμάτων χρησιμοποιώντας κατάλληλες επικαιροποιημένες συνθήκες είναι πολύ ενισχυτική μιας ταχείας διάγνωσης ΑΗ, απουσία ιογενούς, μεταβολικής, γενετικής ή τοξικής αιτιολογίας χρόνιας ή οξείας ηπατοπάθειας.

Λέξεις ευρητηρίου: Αυτοάνοση ηπατίτιδα, Αζαθειοπρίνη, Αυτοανοσία ήπατος, Αυτοαντισώματα σχετιζόμενα με το ήπαρ, Μη οργανοειδικά αυτοαντισώματα, Σύνδρομο επικάλυψης.

Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Part I

George N. Dalekos, MD, PhD

Professor of Medicine | Head, Department of Medicine and Research Laboratory of Internal
Medicine Thessaly University, Medical School Larissa, Thessaly .

ABSTRACT

Background: Autoimmune hepatitis (AIH) is a disease of unknown aetiology that mainly affects women and is characterized by interface hepatitis, hypergammaglobulinaemia, circulating autoantibodies and a favourable response to immunosuppression.

Aim: To review recent advancements in understanding aetiopathogenesis, clinical, serological and histological features of AIH

Methods: Published studies on AIH extracted mainly from PubMed during the last 15 years.

Results: AIH has a global distribution affecting any age, both sexes and all ethnic groups. Clinical manifestations are variable ranging from no symptoms to several / acute hepatitis and only seldom to fulminant hepatic failure. Autoimmune attack is perpetuated, possibly via molecular mimicry mechanisms, and favoured by the impaired control of T-regulatory cells. A typical laboratory finding is hypergammaglobulinaemia with selective elevation of IgG, although in 15 – 25% of patients -particularly children, elderly and acute cases- IgG levels are normal. Therefore, AIH diagnosis should never be ruled out only on the basis of normal IgG. Liver histology (interface hepatitis, emperipolesis and hepatic rosette formation) and autoantibodies detection although not pathognomonic, still remain the hallmark for a timely and correct diagnosis.

Conclusion: AIH remains a major diagnostic challenge. The clinician, the hepatologist and the laboratory personnel need to become more familiar with different expressions of the disease, interpretation of liver histology and autoimmune serology. Indeed, the detection of non-organ and liver-related autoantibodies using appropriate conditions in expert hands although not pathognomonic, is very supportive of prompt diagnosis, in the absence of viral, metabolic, genetic and toxic aetiology of chronic or acute hepatitis.

Keywords: Autoimmune hepatitis, Azathioprine, Liver autoimmunity, Liver-related autoantibodies, Non-organ specific autoantibodies, Overlap syndromes.

Introduction

Autoimmune hepatitis (AIH) is an unresolving progressive chronic liver disease that affects preferentially the female sex and is characterized by interface hepatitis, hypergammaglobulinaemia even in the absence of cirrhosis, circulating autoantibodies and a favourable response to immunosuppressive treatment¹⁻³.

To date the aetiology of AIH is still unknown and all the causes of chronic liver disease must be excluded in advance before diagnosing AIH. Due to the absence of a specific marker of the disease and the large heterogeneity of its clinical, laboratory and histological features, the diagnosis of AIH may be potentially difficult. Therefore, a panel of experts namely the International AIH Group (IAIHG), met for the first time some twenty years ago and proposed a cumulative score⁴ which was subsequently revised⁵ and simplified⁶ in order to conform the diagnostic criteria between the different centres and to give the opportunity to compare the different experience mainly for research purposes.

AIH is considered a relatively rare disease, since its preva-

lence ranges from 10 to 17 per 100.000 in Europe and appears to be similar to that of primary biliary cirrhosis (PBC)⁷⁻¹⁰. Interestingly however, higher prevalence rates have been reported in areas where epidemiological and prospective studies can be done with good accuracy due to the stability of the populations. In the context, prevalence rates of 42.9 cases per 100.000 and 24.5 per 100.000 have been reported in Alaska natives¹¹ and New Zealand¹² suggesting that the disease might be underestimated or unrecognized in other areas. In spite of its global distribution at any age of both sexes and in all ethnic groups, AIH prevalence and clinical expression appear to vary according to ethnicity. Indeed, black patients seem to carry a more aggressive clinical course than non-blacks¹³. Alaska natives have a high frequency of acute icteric disease¹¹, patients of Hispanic origin are characterized by an aggressive presentation both biochemically and histologically with a very high prevalence of cirrhosis, whereas patients of Asian background demonstrate a very poor survival outcomes¹⁴. Immunogenetic factors are likely to influence the development, critical source and response to therapy of AIH

in ethnically different patients.

Aetiopathogenesis

The cause(s) of AIH is (are) still unknown, although over the years remarkable advances in the understanding of the pathogenesis of the disease have been made. The dominant hypothesis postulates that AIH is a disease developing in a genetically predisposed individual who is also exposed to environmental factors (triggering factors). Thereafter, the autoimmune attack against the liver is perpetuated possibly via “molecular mimicry” mechanisms and is favoured by the impaired control of regulatory cells.

Genetics of AIH

AIH is a “complex trait” disease which does not follow the typical Mendelian pattern and the “susceptibility” genes, acting alone or possibly in concert, interact with environmental factors, whose identity is mostly unknown. The strongest association is with genes located within the human leukocyte antigen (HLA) region on the short arm of chromosome 6, particularly those encoding the HLA class II DRB1 alleles. These molecules, naturally exposed on the surface of antigen-presenting cells are essential in the presentation of the peptide antigens to CD4 T cells.

In Europe and North America DRB1*0301 and DRB1*0401, encoding for the HLA DR3 and HLA DR4 antigens, respectively, confer susceptibility to AIH-type 1 (AIH-1)^{15,16}, and their possession increases the score of the revised diagnostic criteria issued by the IAIHG⁵. DRB1*0405 and DRB1*0404 confer susceptibility to AIH in Japan, Argentina and Mexico¹⁷, whereas DRB1*1301 allele encoding for the HLA DR13, confers susceptibility in patients from Argentina^{18,19}. On the other hand, susceptibility to AIH-type 2 (AIH-2) is conferred by the possession of DRB1*0701 (HLA DR7) and DRB1*0301 (HLA DR3)²⁰.

Molecular mimicry in AIH

Molecular mimicry stems from the premise that self-antigens may share sequence homologies with proteins of external agents such as viruses and for this reason, after a first exposure and sensitization to foreign antigens, the immunity system would react against self-proteins perpetuating the chronic damage.

In AIH, the best example of molecular mimicry is represented by the anti-liver/kidney microsomal antibody type 1 (anti-LKM1), which targets cytochrome P450IID6 (CYP2D6). CYP2D6 shares sequence homologies with hepatitis C virus (HCV), cytomegalovirus and herpes simplex virus type 1²¹⁻²³, infectious agents which could act as triggering factors and initiate an autoimmune attack in genetic susceptible hosts.

In addition, the accessibility of CYP2D6 on the outer surface of hepatocyte plasma membrane, where it is targeted by LKM1 positive sera from AIH patients, suggests that autoantibody-dependent cytotoxicity could be operative in perpetuating the autoimmune attack directed against the hepatocyte²⁴.

Impairment of T regulatory cells in AIH

The mechanisms underlying the breaking of immune tolerance in AIH have not yet been completely clarified. A potential role is attributed to malfunction of regulatory T cells, particularly CD4+CD25+FOXP3+ T cells. CD4+CD25+ regulatory T cells suppress auto-reactive clones through cell/cell contact and releasing cytokines with regulatory activity such as interleukin-10 (IL-10) and transforming growth factor-beta (TGF-beta)²⁵. In contrast with healthy subjects, CD4+CD25+ regulatory T cells are numerically reduced and functionally impaired in AIH, particularly at the time of diagnosis, whereas during the drug-induced remission a partial repopulation of regulatory T cells ensues^{26,27}. Using a different methodology and experimental approach Peiseler et al found contrasting results and described normally functioning regulatory T cells in AIH patients²⁸. Therefore, a univocally accepted set of markers for identifying regulatory T cells is absolutely necessary for future studies in this intriguing field.

A potential pathogenetic contribution to the insufficient control of the pro-inflammatory milieu and consequently to liver damage in AIH patients could also derive from the interaction between the receptor of IL-4 (CD124) and circulating autoantibodies against it, recently described in AIH patients²⁹. These autoantibodies inhibit STAT6 phosphorylation induced by IL-4 binding to CD124, with a cumulative neutralizing effect on IL-4 activity, thus favouring protracted and uncontrolled inflammatory reactions.

Animal models of AIH

In the past, most murine models of AIH were developed after a rather complex disease induction protocol and the presentation of hepatitis was often only transient, not reflecting fundamental features of AIH such as the generation of specific autoantibodies and/or T cells and liver fibrosis³⁰⁻³⁵. In recent years new animal models have provided fresh information on the pathogenetic mechanisms of the disease³⁶⁻³⁸. In addition, the knowledge of the target autoantigens of anti-LKM1 antibodies and antibodies against liver cytosol type 1 antigen (anti-LC1) in AIH-2, namely CYP2D6 and formiminotransferase-cyclodeaminase (FTCD), respectively, allowed the development of a CYP2D6³⁹ and a CYP2D6 plus FTCD animal model⁴⁰. The immunized mice had a peak serum aminotransferase abnormalities 4 – 7 months after the injection, developed per-

portal, portal and lobular inflammatory infiltrates, produced anti-LKM1 and anti-LC1 antibodies, and had liver-infiltrating CD4+, CD8+ and B lymphocytes, including cytotoxic-specific T cells. The genetic background is an important aspect in this animal model of AIH, as mouse strains with different genes within and outside the major histocompatibility complex (MHC) exhibited different susceptibilities for the disease⁴¹. Peripheral tolerance and development of regulatory T cells, but not sexual hormone nor central tolerance, seems to play a pivotal role in the susceptibility to AIH in females⁴². Most importantly, in support of the role of impaired regulatory T cells in the pathogenesis of the disease, the adoptive transfer of ex vivo expanded T regulatory cells in mice with AIH restored peripheral tolerance to FTCD, the inciting autoantigen, and remission of liver inflammation is achieved⁴³.

Regarding the CYP2D6 animal model it was the strategy to use an adenovirus vector expressing the human CYP2D6 as a triggering molecule to break tolerance since the viral infection provides an appropriate substrate for autoimmunity by inducing strong inflammatory responses within the liver. Subsequently, aggressive lymphocytes reach the liver, molecular mimicry develops between viral antigens and self-antigens, and a chronic liver disease becomes apparent as a consequence of antigen-sensitized, promiscuous T cells infiltrating the liver⁴⁴⁻⁴⁵. Chronic hepatitis is triggered only by adenovirus expressing CYP2D6, and is characterized by histological features of AIH, high titres of anti-LKM1 antibodies recognizing the immunodominant epitope WDPAQPPRD of CYP2D6, hepatic infiltration with CD4+ lymphocytes and extensive hepatic fibrosis⁴⁴⁻⁴⁶.

Another animal model of AIH has been developed inducing the loss of regulatory mechanisms such as naturally arising regulatory T cells and programmed cell death 1 (PD-1)-mediated signaling. Mice unable to produce natural regulatory T cells after neonatal thymectomy and genetically devoid of the PD-1-mediated signaling produce antinuclear antibodies (ANA) and develop fatal hepatitis with florid CD4+ and CD8+ T-cell infiltration of the liver and massive lobular necrosis⁴⁷.

It should be stated however, that apart from this latter model most of the recent animal models provide significant progress in the understanding of AIH-2 pathogenesis but not for the development of AIH-1 which is by far the most frequent type of AIH (approximately 75 – 80% of patients with AIH). Therefore, we believe that more evidence should be generated to pinpoint the immunopathogenesis of AIH including studies on autoantibodies, autoaggressive T cells and effects of cytokines, in order to understand definitely how the chronic inflammation of the liver is induced and maintained in AIH.

Towards clinical and serological phenotypes of the disease

Presentation

The clinical course of AIH is usually characterized by fluctuated periods of decreased or increased activity and therefore, the spectrum of its clinical manifestations is variable ranging from no symptoms to severe acute hepatitis and even fulminant hepatic failure (Table 1)^{1,48}. Indeed, approximately 11 – 25% of patients present with an acute onset of AIH which does not differ from acute hepatitis cases of other causes^{1,49,50}. However, acute presentation of AIH actually may contain two different clinical entities. One is the acute exacerbation of chronic AIH (acute exacerbation form of undiagnosed or misdiagnosed AIH cases) and the other is the true acute AIH without chronic histological changes (acute form of AIH)⁴⁸⁻⁵¹. Of note, in some patients with acute presentation of AIH immunoglobulin G (IgG) levels are normal and ANA are not detected and thus, the physician may not consider AIH. In addition, some of these acute cases of AIH may rarely progress to acute liver failure and this should be kept in mind since the identification of AIH as the aetiology of acute presentation of AIH and/or acute liver failure is very important because it became clear that delay of the diagnosis and initiation of therapy result in poor prognosis of AIH whereas, administering corticosteroids might avoid the need for liver transplantation^{48,52}.

The disease was originally described in peripubertal females, but it is now well-known that AIH can occur globally at any age, in both sexes and in all ethnic groups^{10,14,49,53,56}. An overall bimodal age pattern has usually been reported at presentation in most studies with one peak during childhood and teens and another in middle age between the fourth and sixth decades of life (especially for women after menopause) although recent studies have shown that an increasing number of AIH patients are diagnosed also in older ages (above 60 – 65 years)⁵⁷⁻⁶⁰. Commonly, the clinical presentation is not peculiar and is characterized by one or more of the following non specific symptoms of varying severity such as fatigue, general ill health, mild pain in the right upper quadrant, lethargy, malaise, anorexia, weight loss, nausea, pruritus, jaundice and arthralgia involving the small joints, sometimes dating back years (Table 1)^{1,10,14,49,53-55}. Amenorrhoea is also common whereas, maculopapular skin rash and unexplained fever are rare features. Physical examination may be normal but it may also reveal hepatomegaly, splenomegaly and when frank cirrhosis has developed, signs and symptoms of chronic liver disease like palmar erythema and spider nevi. In advanced stages, the clinical picture of portal hypertension dominates including ascites, esophageal varices and portal gastropathy,

cytopenia due to hypersplenism and hepatic encephalopathy.

A considerable amount of patients at diagnosis (range: 12 – 35%) are asymptomatic and the final diagnosis is usually established during investigation for unexplained increase of aminotransferases performed for other reasons (e.g. annual check-up for insurance, investigation for other pathological entities etc)^{10,56,61-63}. However, almost one third of all patients at diagnosis have already developed advanced disease with the presence of cirrhosis which is associated with lower overall survival irrespective of the presence of symptoms or not and may indicate a delay in diagnosis^{1,10,53,54,61,62,64}. The latter finding along with the presence of histological evidence of chronic disease on liver biopsy in a proportion of patients with acute presentation of AIH imply that they probably have had subclinical disease for a long time^{1,48,50,52}. Actually, this is the diagnostic challenge since subclinical disease often precedes the onset of the disease symptoms, whereas long periods of subclinical disease may also occur after presentation. Therefore, the objective is to spread knowledge of the AIH diagnosis and to adopt a more liberal attitude towards testing for antibodies in patients with elevated liver function tests since effective treatment is available.

Table 1. Characteristics of autoimmune hepatitis (AIH)

Variable	
Geoepidemiology	Worldwide in any race
Female : Male ratio	4 – 6 : 1
Age at presentation	Any age (bimodal distribution usual with peaks around puberty and between 4th and 6th decades although a considerable amount of patients are even older)
Clinical presentation	Broad range from asymptomatic ("en passant" diagnosis) to acute severe or even fulminant hepatic failure Most common clinical phenotype (almost two thirds of patients) is characterized by one or more of non-specific symptoms like fatigue, mild pain in the right upper quadrant, lethargy, malaise, anorexia, nausea, pruritus, jaundice and arthralgia involving the small joints Acute presentation of AIH contains two different clinical entities (the acute exacerbation of chronic AIH and the true acute AIH without histological findings of chronic disease) One third of patients at diagnosis have developed cirrhosis irrespective of the presence of symptoms or not suggesting a delay in diagnosis due to unfamiliar doctors and labs
Physical examination	Depends on the clinical stage of the disease ranging from completely normal to signs and symptoms of chronic liver disease and/or portal hypertension (hepatomegaly, splenomegaly, ascites, varices or hepatic encephalopathy)

Presentation

in special conditions	During pregnancy or in the early postpartum period After liver transplantation for other diseases (de novo AIH) After administration of drugs or herbals (drug-induced AIH, nitrofurantoin and minocycline implicated in 90% of cases)
Specific features	Frequent presence of a wide variety of other autoimmune or immune-mediated diseases (most common: autoimmune thyroiditis, vitiligo, alopecia, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus type-1, ulcerative colitis and celiac disease)
Complications	HCC development in AIH although is less common than other liver diseases, does exist and is associated with cirrhosis suggesting surveillance in all cirrhotic AIH patients

*HCC : Hepatocellular carcinoma

Presentation of AIH in special conditions

The disease may be first diagnosed during pregnancy or in the early postpartum period (Table 1). Actually, postpartum exacerbations may occur in patients whose condition improved during pregnancy (presumably due to a change from Th1 to Th2 response during pregnancy)^{1,65-70}. Therefore, this possibility should be actively considered in the differential diagnosis if liver dysfunction particularly accompanied by hypergammaglobulinaemia is observed during pregnancy or more frequently after delivery.

AIH may also develop after the administration of several drugs in susceptible individuals (Table 1). Reactive metabolites created through hepatic metabolism of these drugs have been shown to bind to cellular proteins such as components of cytochrome P450 (CYP). These can then be recognized by the immune system as neoantigens although the underlying mechanisms have been elucidated for some drugs able to induce AIH but not currently in use, such as dihydralazine and tienilic acid^{2,3,71,72}. Among drugs still widely used, drug-induced AIH has been well documented for nitrofurantoin, which is a widely prescribed for urinary tract infections, and minocycline, a treatment for acne^{3,72,73}. Of interest, these two agents are implicated in 90% of cases of drug-induced AIH worldwide^{72,74}. Furthermore, a recent study showed after comparing patients with drug-induced AIH to those with AIH that the two groups had quite similar clinical and histological patterns although the former had lower histological activity and do not seem to require long-term immunosuppressive therapy^{74,75}. Other drugs and herbal agents such as oxyphenisatin, ornidazole, methyl dopa, diclofenac, interferon, atorvastatin, highly active anti-retroviral treatment for human immunodeficiency virus and biologic agents including infliximab, natalizumab and adalimumab have also been reported occasionally to induce AIH^{1,72,76-80}.

The onset of AIH has been recorded in susceptible individuals after viral infections like hepatitis A virus, Epstein-Barr virus (EBV), human herpes virus 6 and measles^{19,23,81-83}. Specifically for EBV, Vento et al⁸² have reported the onset of AIH-1 in two out of seven susceptible adults after EBV infection whereas recently Cabibi D⁸³, Nakajima et al⁸⁴ and Zellos et al⁸⁵ reported three more cases (2 with AIH-1 and 1 with AIH-2). Additionally, the development of AIH-2 has been reported in some patients with HCV after treatment with interferon-alpha but also rarely after acute HCV infection even after viral clearance. From the clinical point of view these observations indicate that AIH should be considered as an alternate "emerging" diagnosis in cases with previous viral infections followed by unexplained and prolonged hepatitis. In such conditions, liver biopsy seems mandatory in an attempt to achieve a correct and timely diagnosis of a potentially catastrophic liver disease as AIH.

AIH has been reported after liver transplantation for other liver diseases in adults and children (de novo AIH after liver transplantation)^{96,97}. However, it has been suggested that alternative nomenclature such as "post-transplant immune hepatitis" or "graft dysfunction mimicking AIH" or "post-transplant plasma cell hepatitis" may be more appropriate⁸⁸. Nevertheless, the timely recognition of this entity appears to be crucial for avoiding graft rejection and the need of another transplantation and improving long-term survival⁸⁷.

A specific feature of AIH is the presence of a wide variety of other autoimmune or immune-mediated diseases in the patient or first degree relatives, commonly autoimmune thyroiditis, vitiligo, rheumatoid arthritis, diabetes mellitus type-1, ulcerative colitis and celiac disease (Table 1)^{1,10,54,62,89-95}. Rarely AIH can concur with other frequent non-autoimmune liver disorders like chronic viral hepatitis B, C or D, non-alcoholic fatty liver disease and alcoholic liver disease although in such cases early and correct diagnosis is very difficult⁹⁶⁻¹⁰¹. Taken together, the above associations of AIH with autoimmune diseases as well as non-autoimmune liver diseases may further explain the delay of a prompt and accurate diagnosis since the first doctor managing the AIH patient (e.g. rheumatologist, endocrinologist etc) could be unfamiliar with the peculiar heterogeneity of the clinical presentation of AIH.

Complications

The complications of the disease are the same as in any other chronic progressive liver disease. As stated above almost one third of patients have already developed cirrhosis at the time of diagnosis. For this reason, a timely and correct diagnosis can stop the progression of chronic hepatitis to cirrhosis including decompensated disease and the development of portal hypertension and, ultimately, hepatocellular carcinoma

(HCC). HCC is a known consequence of AIH-related cirrhosis although its occurrence in association with AIH is significantly less frequent compared to other causes of liver cirrhosis such as chronic viral hepatitis, alcohol or hemochromatosis^{102,103}. However, a recent population-based study showed that the risk of hepatic and extrahepatic malignancy was significantly increased in AIH patients¹⁰⁴ whereas, studies from UK, USA and Japan identified the presence of cirrhosis in AIH as the sine qua non for HCC development, which subsequently occurs at a rate of 1.1% per year affecting men and women in equal proportions^{103,105-108}. Thus, although the incidence of HCC is less common than in other chronic liver diseases the risk remains sufficient to implicate surveillance in all AIH patients with cirrhosis.

Laboratory findings

The typical serum biochemical profile shows a predominantly hepatic pattern, but bilirubin concentrations and aminotransferases may range from just above the upper normal limits to more than 50 times these levels, with usually normal or only moderately elevated cholestatic enzymes^{1,43}. However, it should be noted that these findings do not reliably reflect severity of the disease at the histological level. Of interest, recent studies have shown that along with the elevations of aminotransferases, γ -glutamyl-transpeptidase (γ -GT) levels but not alkaline phosphatase (ALP) can also be increased invariably in AIH and furthermore, might be used as independent predictor of treatment outcome^{54,62}. In keeping with the fluctuating nature of disease, the aminotransferases and γ -GT may even spontaneously normalize (spontaneous biochemical remission) despite histological evidence of continuing activity. The latter is another critical issue that sometimes may result in delay and/or underestimation of diagnosis since the subsequent hit can be obvious after several months or years and may be completely asymptomatic explaining at least partially the presence of established cirrhosis in almost one third of patients at the time of diagnosis. In most patients but not all, the characteristic laboratory feature of AIH is a polyclonal hypergammaglobulinaemia with selective elevation of serum IgG^{4-6,56,59,109-111}. It should be emphasized that in every day clinical practice this determination is usually missing in the laboratory assessment of an index patient with unexplained acute or chronic elevation of aminotransferases leading to further underestimation of the disease accompanied by significant delay in prompt diagnosis. Elevation of serum IgA suggests steatohepatitis (alcoholic or non-alcoholic) or drug induced liver injury rather than AIH, whereas an increase in IgM levels is more characteristic of autoimmune cholestatic liver diseases either PBC or primary sclerosing cholangitis (PSC). IgA deficiency is not uncommon

in children with AIH. However, it should be kept in mind that almost 15 – 25% of patients particularly in childhood or in the elderly and also more frequently in the severe/acute cases may have normal IgG levels at presentation^{59,62,109,111}. Therefore, a diagnosis of AIH should never be ruled out only for the presence of normal IgG levels. In addition, the responsible physician should be aware that low aminotransferases, bilirubin, or IgG values do not necessarily equate to mild or inactive disease nor exclude a diagnosis of AIH^{1,4,5}.

Another parameter that may be of value and contribute to the diagnosis of AIH particularly in patients who present without the conventional antibodies is the serum concentration of complement component C4 which is persistently low in AIH patients^{1,4,5,112}.

Classification and detection of autoantibodies

The detection of non-organ and liver-related autoantibodies although not pathognomonic, still remains the hallmark for the diagnosis of the disease in the absence of viral, metabolic, genetic and toxic aetiology of chronic or acute hepatitis^{2-6,71}. According to the pattern of autoantibodies detected in AIH patients a subclassification of the disease into two major types – AIH-1 and AIH-2 – has been proposed. The clinical and serologic phenotypes of the disease associated with AIH-1 and AIH-2 are shown on the Table 2. This distinction was initially based on circulating autoantibodies alone but thereafter other differences have become apparent that the helpful to clinicians (Table 2).

Table 2. Clinical and serologic phenotypes of autoimmune hepatitis (AIH)

Feature	AIH-1	AIH-2
Autoantibodies	ANA, SMA, anti-F-actin, anti-alpha-actinin, anti-SLA/LP	Anti-LKM1, anti-LC1, rarely anti-LKM3
Age of presentation	Any age	Usually in children and young adulthood
Genetic susceptibility	HLA DR3, DR4 and DR13	HLA DR3 and DR7
Clinical severity	Variable	Usually acute/severe
Histopathological feature at presentation	Mild disease to cirrhosis	Commonly advanced
Failure of treatment	Rare	Frequent
Relapse after drug withdrawal	Variable	Frequent
Need for long-term maintenance therapy	Variable	Very common

AIH-1 = Autoimmune hepatitis type-1, AIH-2 = Autoimmune hepatitis type-2, ANA = Antinuclear antibodies, SMA = Smooth muscle antibodies, anti-SLA/LP = Antibodies against soluble

liver antigen/liver pancreas, anti-LKM1 = Antibodies against liver kidney microsomal type 1, anti-LKM3 = Antibodies against liver kidney microsomal type 3, anti-LC1 = Antibodies against liver cytosol type 1, HLA = Human leucocyte antigen.

3e.1. AIH-1

AIH-1 is characterized by the presence of ANA and/or smooth muscle autoantibodies (SMA) which may associate in 60 – 90% of patients with perinuclear anti-neutrophil cytoplasmic antibodies (p-ANCA), more appropriately termed peripheral anti-neutrophil nuclear antibodies (p-ANNA), because the target antigens appear to be located in the periphery of nuclei rather than in the cytoplasm^{2-6,71,110-113}. AIH-1 accounts for about 75 – 80% of all cases with AIH and in most instances the staining pattern of ANA by indirect immunofluorescence (IIF) on tissue sections or isolated cells show a homogenous diffuse pattern, but speckled patterns are not infrequent, and investigation for different staining patterns appears to have no practical clinical implications^{2-6,71,111-114}. SMA are detected by IIF on rodent liver and kidney, due to staining of vessel walls, and stomach due to staining of the muscle layer and directed against structures of the cytoskeleton such as filamentous actin (F-actin), troponin, tubulin, vimentin and tropomyosin^{2-6,71,112,114,115}. In AIH-1, SMA are predominantly directed against F-actin^{116,117} but reliance on anti-actin specificity of SMA or AIH diagnosis may result in missed diagnosis of AIH in about 20% of patients since F-actin is a likely, but not the only, target of AIH-specific SMA reactivity^{114,118}.

Titres of at least $\geq 1 : 40$ in adults and $\geq 1 : 20$ in children are generally accepted as positive^{5,6,109,114}. However, ANA and/or SMA – usually in low titres – may occur in patients with chronic viral hepatitis B or C, but in most of these cases SMA lack F-actin specificity^{2,3,71,119,120}. During immunosuppressive treatment, disappearance of ANA and/or SMA is observed in the majority of patients with AIH-1¹²¹. However, autoantibody status is unable to predict immediate outcome after cessation of corticosteroid administration. Additionally, neither autoantibody titres at first diagnosis nor autoantibody behavior in the time course of the disease are prognostic markers for AIH-1^{2,3,71,121}. Furthermore, pre transplant ANA and SMA levels do not appear to impact recurrence rates of outcome following liver transplantation for AIH¹²². These findings indicate that ANA and SMA are not involved in the pathogenesis of AIH-1 and furthermore, their determination is more of diagnostic than prognostic value^{2,3,71,121}.

In addition, 15 – 30% of AIH-1 patients have detectable antibodies to soluble liver antigen (SLA) or liver pancreas (LP) which are now known as one and the same autoantibody designated as anti-SLA/LP^{123,124}. This autoantibody is associated

with a more severe course of the disease, represents the more specific autoantibody identified in AIH-1¹²⁴⁻¹²⁹, and occurs at similar frequencies in AIH patients from different geographical regions and ethnic groups¹³⁰. Therefore, from the clinical point of view anti-SLA/LP seems to be first, a useful surrogate marker for the diagnosis of AIH-1 whereas secondly, may also result in a reduction of cases of cryptogenic hepatitis or autoantibody-negative AIH¹³¹ particularly when conventional autoantibodies are negative. Anti-SLA/LP antibodies target a synthase (S) converting O-phosphoserine-tRNA (Sep) to selenocysteinyl-tRNA (Sec), thus its terminologically correct label is SepSecS^{132,133}. As a result, molecular based assays like ELISAs, immunoblot and radioligand assays have been developed for the detection of these antibodies¹²⁵⁻¹²⁹. The reason of anti-SLA/LP association with severe liver inflammation, protracted treatment and relapse after corticosteroid withdrawal in AIH patients is unknown but we were the first to report that antibodies to ribonucleoprotein/Sjogren's syndrome A antigen (anti-Ro/SSa) and particularly against Ro52 antigen (anti-Ro52) were present in 98% of AIH patients with anti-SLA/LP reactivity¹³⁴. The dual presence of anti-SLA/LP and anti-Ro52 as not due to cross reactivity and was later reported in 77% of European and 96% of North American patients with AIH and anti-SLA/LP antibodies^{135,136}. Of interest, anti-Ro52 antibodies alone or in conjunction with anti-SLA/LP are associated with an adverse outcome in AIH as defined by higher frequencies of progression to cirrhosis and hepatic death or need of liver transplantation¹³⁶. These findings suggest that the prognostic associations ascribed previously to anti-SLA/LP may reflect their almost invariable concurrence with anti-Ro52 antibodies.

3e.2. AIH-2

AIH-2 is characterized by the detection of specific anti-LKM1 or infrequently anti-LKM type 3 (anti-LKM3) antibodies^{2-6, 23,71,109-114,137,138} and/or antibodies against liver cytosol type 1 antigen (anti-LC1)^{2,3,71,114,139}. AIH-2 accounts for less than 10 – 15% of all cases in Europe and North America although it is commoner in southern Europe^{54,56,58,62,140,141}. Using the IIF method on fresh sections of rodent liver. Kidney and stomach tissues the characteristic features of anti-LKM1 autoantibodies are the diffuse staining of cytoplasm of the entire liver lobule and the exclusive staining of the P3 portion of the proximal renal tubules^{2,3,23,71,114,137}. Due to this staining pattern of kidney sections anti-LKM1 can be easily distinguished from antimitochondrial antibodies (AMA), which stain the proximal and distal renal tubules^{2,3,23,71,114,137}. Anti-LKM1 autoantibodies target mainly severe epitopes of drug metabolizing enzymes of phase 1, namely CYP2D6 (molecular weight of 50 kDa)^{22,23,142-145}. Of note, depending on the geographic origin, 0 – 10% of patients with

chronic hepatitis C –irrespective of the HCV genotype- develop anti-LKM1 autoantibodies^{2,3,71,114,120,146-150} which are directed mainly against the same target-autoantigen recognized by anti-LKM1 in AIH-2 suggesting cross reactivity leading to hepatic autoimmunity by molecular mimicry^{2,3,22,23,68,143-146,151,152}, though the autoantibody response to immunodominant epitopes differs^{22,23,141-145,147,148,152-155}. A genetic predisposition such as HLA DR7 positivity appears to account for the development of anti-LKM1 in Italian patients with chronic hepatitis C156. From the clinical point of view, screening for anti-LKM autoantibodies is recommended by the IAIHC before the initiation of interferon-alpha-based therapies in HCV patients and if found positive a careful monitoring appears reasonable because occasionally interferon-alpha may unmask or provoke autoimmune hepatic reactions and even “true” AIH^{5,6,96,114,154,157-159}. Rarely, AIH-2 may be induced by acute HCV infection and persisted even after viral clearance¹⁶⁰.

Anti-LKM3 autoantibodies alone or in combination with anti-LKM1 are also detected in about 5 – 10% of patients with AIH-2^{138,155,161}. Contrary to anti-LKM1 autoantibodies, which on IIF stain liver and kidney tissues only, with anti-LKM3 additional fluorescence signals may be present with tissue from the pancreas, adrenal gland, thyroid and stomach. These autoantibodies were first described in about 13% of patients with chronic hepatitis D^{162,163}, but only occasionally in patients with chronic hepatitis C^{148,164,165}. Family 1 of UDP-glycosyltransferases (UGT1) is the main target autoantigen of anti-LKM3 (molecular weight of 55 kDa) either in AIH-2 or chronic hepatitis D^{155,161,162}.

Anti-LC1 autoantibodies are detected in about 30% of patients with AIH-2^{2,3,71,114,139,166} and in approximately 50% of all anti-LKM1-positive cases^{167,168}. This autoantibody is organ specific but not species specific and is characterized by a cytoplasmic staining of the periportal hepatocytes when the IIF assay is used for their detection. The hepatocellular layer around the central veins is not stained^{139,166}. It is noteworthy that anti-LC1 proved to be the sole autoantibody in 10% of patients with AIH^{139,141}. It recognizes FTCD, a liver-specific metabolic enzyme involved in folate metabolism (molecular weight of 58 – 62 kDa)¹⁶⁹. Multiple regions of FTCD trigger the LC1 autoimmune response and LC1 reactivity is mainly directed to conformational epitopes located in the FT region of FTCD170. The detection of anti-LC1 by IIF is usually obscured due to the anti-LKM1 pattern that frequently found in most of the anti-LC1 positive sera. For these reasons additional techniques such as the Ouchterlony double diffusion, ELISA, immunoblot or counter-immunoelectrophoresis are usually required for their detection^{139,166,167,168,171}. For both anti-LKM and anti-LC1 autoantibodies titres by IIF of at least $\geq 1 : 40$ in adults and $\geq 1 : 10$ in children are considered positive^{5,6,109,114}.

3e.3 Problems in antibody testing

The IAIHG has published detailed guidelines on how to test on autoantibodies relevant to AIH including the preparation of the substrates (especially on how to orient and cut the kidney), application of serum samples, optimal dilution, Fluorochrome-labeled revealing agents, selection of controls and diagnostically relevant staining patterns¹¹⁴. IIF on fresh frozen sections (of 4 – 8 weeks store) of a multi-organ substrate (liver, kidney and stomach) from rodents especially rats is ideally the preferred first-line screening for ANA, SMA, LKM1, LKM3, LC1 and AMA antibodies^{2,3,71,114}. The use of immobilized HEp2 cells only for ANA, SMA and AMA detection should be avoided owing to an increase in frequency of false-positive results.

Unfortunately, in real life the development of locally validated sections for IIF not seem to be very feasible. In addition, equivalent sections of commercial origin are of variable quality because, to lengthen shelf-life, they are treated with fixatives, which result in enhanced background staining leading potentially to several difficulties in the interpretation of fluorescence patterns^{110,114}. Therefore, some centres especially in US, use for antibody testing assays based on recombinant or purified antigens like ELISAs or immunoblot particularly for the detection of ANA, SMA, (F-actin) and anti-LKM1, anti-LC1, AMA and anti-SLA/LP antibodies¹¹⁰.

Regarding the levels of autoantibodies titres it should be noted that they may vary during the course of the disease and therefore, it is now clear that low autoantibody titres do not exclude the diagnosis of AIH, nor do high titres (in the absence of other supportive findings) establish the diagnosis^{2,3,71,110,114,172}. Furthermore, seronegativity on a single testing cannot exclude AIH, repeated tests may be necessary to allow autoantibody detection and a correct diagnosis. A clinically significant level of positivity would start at the arbitrary dilution of 1/40. In contrast, for subjects up to 18 years, any level of autoantibody reactivity in serum is infrequent, so that positivity at dilutions of 1/20 for ANA and SMA and even 1/10 for anti-LKM and anti-LC1 is clinically relevant^{6,109,110,114}. Hence, the laboratory should report any level of positivity from 1/10, with the result interpreted within the clinical context and the age of the patient. Of interest, several laboratories ignore these IIF cut-off points that are recommended by the IAIHC and by using their own cut-offs (1/80 or even 1/160) expands the number of “negatives” resulting in further underestimation of the disease and delay of the diagnosis.

Since the detection of autoantibodies plays a pivotal role in the diagnosis of AIH both the laboratory personnel and the clinician need to become more familiar with the disease expressions and the interpretation of the liver autoimmune serology to derive maximum benefit for the patient in this context, the

end-user, the clinician, must order tests advisedly with good clinical data and interpret these in the light of the clinical information to make wise evidence-based decision in an attempt to minimize the problem of underestimation of AIH diagnosis.

3e.4. Other autoantibodies in AIH

The detection of various autoantibodies with limited or obscure clinical significance has been reported in AIH patients since its first description in the 1950s. These include antibodies to single and double-stranded DNA^{2,3,173}, cardiolipin¹⁷⁴, histones¹⁷⁵, cyclic citrullinated peptide^{176,177}, asialoglycoprotein receptor (anti-ASGRP)^{3,110,131,178,179}, chromatin¹⁸⁰, centromere^{3,131,181}, Ro^{52,134-136,182}, alpha-actinin^{173,183-185}, *Saccharomyces cerevisiae*^{186,187}, celiac disease-related autoantibodies^{92,131,181,188}, AMA^{131,189-195}, lactoferrin¹⁹⁶, and p53 protein^{197,198}.

From this repertoire of autoantibodies we shall discuss in brief three namely, AMA, antibodies to alpha-actinin and anti-ASGRP, since they appear to have some significance in patients with AIH. Although AMA remain the serologic hallmark for PBC diagnosis^{3,189}, they can occur in otherwise classical AIH. The prevalence rate of AMA detection in AIH patients varies from 3.6% to as high 34%^{190,191,193,194,199} with the latter higher frequency reported in Japanese patients¹⁹⁰. At present most studies agree that AMA detection in AIH patients does not identify a subgroup that requires different treatment or that evolves quickly into a cholestatic syndrome¹⁹³. In parallel, a long-term study from Canada showed that patients with overt AIH who tested positive for AMA and are treated with corticosteroids had no clinical or histologic evidence of PBC despite the continued detection of AMA over a follow-up of up to 27 years¹⁹⁴. In contrast, a recent small case-study reported three AMA-positive patients with AIH in whom specific features of PBC overlapped in time suggesting the need of longer follow-up to detect late development of PBC in this setting¹⁹⁵. Taking together the above mentioned data we believe that in order to define whether or not the presence of AMA in AIH is an incidental finding due to collateral bile duct injury or conceals subclinical autoimmune cholestatic liver disease and therefore, can predict the future development of cholestatic pathology and the clinical onset of PBC needs to be determined in future multicentre prospective studies.

Alpha-actinin is a ubiquitous cytoskeletal protein, which belongs to the superfamily of F-actin crosslinking proteins, together with spectrin, dystrophin, and their homologues and isoforms¹⁸⁴. This multifunctional and also fundamental cell molecule has recently gained attention as a possible dominant target-autoantigen in autoimmune diseases, especially systemic lupus erythematosus (SLE) and AIH-1. Indeed, accumulating volume of evidence indicate that anti-dsDNA antibodies

may contribute to the pathogenesis of SLE-related glomerulonephritis by cross-reacting with alpha-actinin in murine models as well as in humans^{200,201}. On the other hand, anti-alpha-actinin antibodies have been detected in the sera of more than 40% of patients with AIH-1, characterizing, in combination with anti-F-actin antibodies, a subset of patients with clinically and histologically severe form of the disease^{173,183}. The finding of double detection of anti-F-actin and anti-alpha-actinin antibodies was not due to a cross-reaction phenomenon and it was highly specific only for AIH-1 patients^{173,183}. Furthermore, we showed recently in a large cohort of AIH-1 patients that anti-alpha-actinin antibodies at baseline could predict response to treatment and therefore, they might be used for monitoring treatment outcome of the disease¹⁸⁵. Of interest, anti-F-actin antibodies target an epitope corresponding the alpha-actinin binding domain located at positions 350 – 375 of the C terminus of human F-actin^{184,202}. All these findings make the implication of alpha-actinin in disease pathogenesis very attractive and point out the need of considerable attention and further investigations^{184,203}.

Anti-ASGPR antibodies are common in AIH and they can support the diagnosis in patients who are seronegative for conventional antibodies^{131,178,179,204}. However, they are also frequently detected in PBC^{131,205}, alcoholic cirrhosis²⁰⁶, and patients with chronic hepatitis B or C^{207,208}. This low disease specificity may reflect problems regarding the serological assays for anti-ASGPR determination although the specificity of the assay has recently been improved due to the characterization of the major antigenic epitopes of ASGPR^{178,179}. Anti-ASGPR detection may also reflect the association of these antibodies with histological activity which in turn may drive autoantibody production regardless of the underlying disease. Nevertheless, anti-ASGPR antibodies can be found alone and in such cases would support further the clinical diagnosis of AIH in the index otherwise seronegative patients. However, the routine determination of these antibodies still awaits standardized and easily accessible and available assays.

3f. Histological findings

A diagnostic liver biopsy should be performed in all patients with suspected AIH including those with acute liver failure^{1,5,6,48,110,111,203}. Indeed, liver histology is mandatory for the diagnosis of AIH as has been attested by both the revised and simplified diagnostic criteria of the IAIHG^{5,6,96,99}. Certain histologic changes are helpful diagnostically. However, truly disease-specific, pathognomonic findings are still missing^{1,5,6}. Therefore, a different view of the importance of liver histology in the diagnosis of AIH has recently been reported²⁰⁹. In this report, the authors concluded that most patients with multiple features of AIH based on biochemical analysis and autoim-

munity testing did not need a biopsy since the patients with atypical (5%) or compatible (95%) liver histology were similar with respect to biochemical features of the disease²⁰⁹. Nevertheless, further multicentre studies are needed to validate these recent findings since liver biopsy is not performed only for diagnostic purposes but also for defining the grade and stage of the disease.

A typical feature of AIH is the presence of interface hepatitis, also called piecemeal necrosis (Fig. 1A). In general, the portal inflammation spares the bile ducts and consists of lymphocytes and abundant ("clustered") plasma cells. The inflammation usually extends into the lobules (Fig. 1B). However, a small subset of AIH patients may also show histological small duct injury but they lack clinical, serological and immunological features of PBC, and they respond as well to corticosteroid therapy as patients with classical AIH²¹⁰.

The intensity of the plasmacytosis can be useful in discriminating AIH from most cases of viral hepatitis A, B and C. Indeed, there are rare cases of HBV infection with comparable portal plasmacytosis while intense plasmacytosis can also be seen in hepatitis A. In addition, portal plasmacytosis might have prognostic information since its presence while on immunosuppressive therapy, is associated with relapse upon drug withdrawal or cessation. However, approximately one-third of patients with AIH have few or no portal plasma cells and therefore, the absence of portal track plasma cell infiltration does not preclude diagnosis^{111,211,212}. Extensive emperipolesis and hepatocellular rosette formation were also regarded as "typical" for the diagnosis of AIH (Fig. 1C)⁶. The word "emperipolesis" has been generated by two Greek words (en meaning inside and peripolos meaning patrol) describing the close contact of lymphocytes and hepatocytes as well as the focal intracytoplasmic localization of lymphocytes within hepatocytes (Fig. 1C). Of interest, eosinophils can be present in AIH (Fig. 1A) even in the absence of drug-induced AIH making more problematic the differential diagnosis between these entities. Parenchymal collapse (multiacinar necrosis) in the appropriate clinical and serological background could be helpful to support AIH diagnosis (Fig. 2A)^{1,6,111,211}.

Fibrosis is present in all but the mildest or earliest forms of AIH. In advanced, untreated disease, the fibrosis is extensive with cirrhotic changes. Of note, the histological features of necroinflammatory activity and severity of AIH are not in parallel with the biochemical activity of the disease (Fig. 2B)^{1,5,6,110,111}. For this reason, apart from diagnosis, liver biopsy also provides information on prognosis since almost one-third of patients have cirrhosis or bridging necrosis at presentation carrying a poorer prognosis than those without^{10,54,59,61}.

The findings in patients with acute to fulminant onset of

AIH differ somewhat from those with an insidious presentation^{213,214}. In addition, recently the US NIH Acute Liver Failure Study Group proposed diagnostic criteria for AIH presenting as acute liver failure⁴⁸. Liver biopsy played an essential role in these criteria and should be performed transjugularly in coagulopathic patients. In particular, the following features suggestive of an autoimmune pathogenesis were found. Two distinctive patterns of massive hepatic necrosis, one resembling a severe form of the so-called centrilobular variant of AIH with panlobular necrosis and another showing classic AIH with massive hepatic necrosis with sometimes centrilobular involvement. Additional features include the presence of portal lymphoid follicles, a plasma cell-enriched inflammatory infiltrate and central perivenulitis^{48,52,215,216}.

3g. Overlap or variant syndromes of AIH

Some patients within the spectrum of AIH present with characteristics of either PBC or primary sclerosing cholangitis (PSC). Although we have long known the existence of these conditions, there is no clear-cut consensus regarding their classification and several terms have been used so far, like “overlap syndrome”, the hepatic form of PBC”, “autoimmune cholangitis”, “autoimmune sclerosing cholangitis” or “combined hepatic/cholestatic syndrome” to describe patients with features of both AIH and PBC or PSC²¹⁷⁻²²⁰. However, since internationally agreed criteria defining “overlaps” are lacking, their diagnosis is usually difficult and problematic whereas, due to the lack of standardization and variations in the populations of the studies, the characteristics of these entities vary between studies.

Recently, on behalf of the IAIHG, an international working party critically reviewed overlap syndromes and found a low sensitivity of the scoring systems for AIH diagnosis in clinically defined overlaps^{221,222}, which is in keeping with results of previous studies^{96,99}. However, their finding of low utility of the simplified scoring for diagnosis of AIH in overlap contrasts with the conclusion of another study²²³. Indeed, by the application of the simplified score to 368 PBC patients, the proportion classified as AIH-PBC overlaps was reduced from 12% by the revised IAIHG criteria⁵ to 6%²²³ indicating by this way again how the frequencies of “overlap conditions” are dependent upon the definitions of disease entities.

On the basis of the current, very limited knowledge about the aetiopathogenesis of AIH, PBC and PSC, definition or diagnostic criteria for “overlap conditions” can only be arbitrary and therefore, the IAIHG position paper did not support the contention of “overlap syndromes” as distinct diagnostic entities²²². A recent study²²⁴ however, concluded that the criteria previously suggested by Chazouilleres et al²²⁵ could identify patients with a clinical diagnosis of AIH-PBC “overlap syndrome” with high

sensitivity (92%) and specificity (97%) and that these criteria performed better than the revised⁵ and the simplified⁶ IAIHG scoring system in this regard. Still, these criteria do not represent international consensus.

From the serological standpoint, the concomitant seropositivity for AMA and anti-dsDNA appears to be strictly associated with the clinical and histological diagnosis of AIH/PBC overlap syndrome²²⁶. In addition, the presence of HLA-DR7 or immunostaining of liver biopsies for IgG or IgM plasma cells have also been proposed as surrogate markers in the diagnosis of AIH-PBC overlap²²⁷⁻²²⁹. However, again no predictable staining pattern for IgG or IgM plasmacytic infiltrates was found in AIH-PBC “overlap cases”, and the IgG specificity of immunostaining for AIH and the IgM sensitivity for PBC were low²²⁸ although an IgG/IgM ratio of < 1 was observed only in PBC patients, and all “overlap patients” had a ratio > 1²²⁹.

In the emerging era of IgG4-related diseases²³⁰, the role of IgG4 response was also investigated in patients with autoimmune liver diseases and in particular with AIH²³¹⁻²³⁵. This variant of AIH seems to represent up to a third of patients with AIH characterized by high serum levels of IgG4, more intense lymphoplasmacytic periportal infiltrate and marked response to prednisolone therapy compared to IgG4-negative patients²³⁴⁻²³⁵. Of interest, IgG4 associated histological lesions were not observed in other chronic viral or autoimmune liver diseases like HCV or PBC. At present, IgG4 itself does not seem to be directly responsible for the development of liver damage since this IgG subtype does not cause cell-mediated lysis owing to poor binding activity to complement. It is possible that abnormal immunological environments leading to enhanced IgG4 responses, rather than IgG4 itself, underlie the pathogenesis of the liver damage seen in AIH^{234,235}. Nevertheless, it is obvious that we need more data in order to confirm, extend and define more precisely these findings along with their potential clinical significance in AIH.

Conclusively, we think that the IAIHG has right by emphasizing that due to the low prevalence of such “overlap syndromes or variants of AIH”, patients with autoimmune liver diseases should be categorized as AIH, PBC and PSC including its small duct variant, respectively, based on the predominating disease and that those with “overlapping features” should not be considered as being distinct diagnostic entities²²². In addition, the IAIHG scoring systems should not be used to establish such groups of patients. On the other hand, specific therapeutic considerations may be required in patients with PBC or PSC with features of AIH²³⁶.

Concluding remarks

- AIH is a relatively rare liver disease of unknown aetiology

that preferentially affects females and is characterized by interface hepatitis, hypergammaglobulinaemia, circulating autoantibodies and a favourable response to immunosuppression.

- Due to a large heterogeneity of the genetic, clinical, histological and serological features of the disease, AIH might be underestimated or unrecognized. It should be clear that the disease has global distribution affecting any age, both sexes and all ethnic groups.
- The dominant pathogenetic hypothesis postulates that AIH is a disease developing in genetically predisposed individuals who are also exposed to diverse triggering factors. Thereafter, the autoimmune attack against the liver is perpetuated, possibly via “molecular mimicry” mechanisms, and is favoured by the impaired control of T regulatory cells.
- The spectrum of clinical manifestations is variable ranging from no symptoms (up to one third of patients) to severe acute hepatitis and even fulminant hepatic failure, almost a third of patients have already established cirrhosis at diagnosis perhaps due to the indolent course of the disease and underestimation of the clinician. Therefore, high clinical suspicion for AIH diagnosis should be raised in any case of unexplained acute or chronic hepatitis.
- AIH may first be diagnosed during pregnancy or in the early postpartum period, after viral infection or after the administration of several drugs including biologic agents as well as de novo after liver transplantation for other reason, a specific clinical feature is the presence of a wide variety of other autoimmune or immune-mediated diseases in the index patient or in first-degree relatives.
- Biochemical indices are not characteristic with bilirubin concentrations and aminotransferases from just above the upper normal limits to more than 50 times these levels, with usually normal or only moderately elevated cholestasis, these findings do not reliably reflect severity of the disease at the histological level.
- Biochemistry may even spontaneously normalize (spontaneous biochemical remission) despite histological evidence of continuing activity, this is a critical issue which may result in delay and/or underestimation of diagnosis since the subsequent hit can be obvious after several months or years and may be completely asymptomatic.
- In most patients the characteristic laboratory feature of AIH is a polyclonal hypergammaglobulinaemia with selective elevation of serum IgG, however, it should be kept in mind that almost 15 – 25% of patients particularly

in the children or in the elderly, and also in the severe/acute cases IgG levels at presentation may be normal and therefore, a diagnosis of AIH should never be ruled out only by the presence of normal IgG levels.

- The detection of non-organ and liver-related autoantibodies although not pathognomonic, still remains the hallmark of the diagnosis, in the absence of viral, metabolic, genetic, and toxic aetiology of chronic or acute hepatitis, the IAHG has published detailed guidelines on how to test for autoantibodies relevant to AIH including the preparation of substrates, application of serum samples, optimal dilution, fluorochrome-labeled revealing agents, selection of controls and diagnostically relevant staining patterns, both the laboratory personnel and the clinician need to become more familiar with the disease expressions and the interpretation of the liver autoimmune serology to derive maximum benefit for the patient.
- Liver histology is mandatory for the diagnosis of AIH although no findings are specific for AIH, typical findings include the presence of interface hepatitis consisting of lymphocytes and abundant plasma cells, however, one third of patients with AIH have few or no portal or acinar plasma cells and therefore, the absence of portal track plasma cell infiltration does not preclude diagnosis.
- Emperipolesis and hepatic rosette formation were also regarded as typical for the diagnosis of AIH, the histological features in patients with severe-acute to fulminant AIH differs since the lesions predominate in the centrilobular zone including distinctive patterns of massive hepatic necrosis, presence of lymphoid follicles, a plasma cell-enriched inflammatory infiltrate and central zone necrosis/perivenulitis.
- Because of the low prevalence of “overlap syndromes or variants of AIH” and on the basis of the current, very limited knowledge about the aetiopathogenesis of AIH, PBC and PSC definition of diagnostic criteria for “overlap conditions” can only be arbitrary and therefore, patients with autoimmune liver diseases should be categorized as AIH, PBC and PSC including its small duct variant, respectively, based on the predominating disease and that those with “overlapping features” should not be considered as being distinct diagnostic entities.

Figure 1A: Portal inflammation consisting of lymphocytes, plasma cells and eosinophils. In addition, interface hepatitis is noted in a case with autoimmune hepatitis-type 1.

Figure 1B: Prominent plasma cells in autoimmune hepatitis. They tend to form clusters, better illustrated after CD138 immu-

nostaining (lower panel).

Figure 1C: Emperipolesis in routine stain and after CD8+ immunostaining (lower right panel)

Figure 2A: Extensive periportal parenchymal collapse from a non-cirrhotic soluble liver antigen/liver pancreas (SLA/LP)-positive case with autoimmune hepatitis-type 1. In the collapsed area there is microacinar transformation with regenerative rosettes of variable diameter.

Figure 2B: No association of biochemical and histology activity, note a portal area with inflammation and ongoing interface necroinflammatory activity from a soluble liver antigen/liver pancreas (SLA/LP)-positive female patient with borderline high transaminases and IgG levels.

References

- Zachou K, Muratori P, Koukoulis G, Granito A, Gatselis N, Fabbri A, Dalekos GN, Muratori L. Review article: Autoimmune hepatitis – its aetiopathogenesis, clinical features, diagnosis and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2013, 38: 887-913
- Dalekos GN, Zachou K, Liaskos C, Gatselis N. Autoantibodies and defined target autoantigens in autoimmune hepatitis: an overview. *Eur J Intern Med* 2002, 13: 293-303
- Czaja AJ. Autoantibodies in autoimmune liver disease. *Adv Clin Chem* 2005, 40: 127-64
- Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993, 18: 998-1005
- Alvarez F, Berg PA, Bianchi FB, Bianchi L, Burroughs AK, Cancado EL, Chapman RW, Cooksley WG, Czaja AJ, Desmet VJ, Donaldson PT, Eddleston AL, Fainboim L, Heathcote J, Homberg JC, Hoofnagle JH, Kakumu S, Krawitt EL, Mackay IR, MacSween RN, Maddrey WC, Manns MP, McFarlane IG, Meyer zum Buschenfelde KH, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999, 31: 929-38
- Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, Pares A, Dalekos GN, Krawitt EI, Bittencourt PL, Porta G, Boberg KM, Hofer H, Bianchi FB, Shibata M, Schramm C, Eisenmann de Torres B, Galle PR, McFarlane I, Dienes HP, Lohse AW. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008, 48: 169-76
- Boberg KM, Aadland E, Jahnsen J, Raknerud N, Stiris M, Bell H. Incidence and prevalence of primary biliary cirrhosis, primary sclerosing cholangitis and autoimmune hepatitis in Norwegian population. *Scand J Gastroenterol* 1998, 33: 99-103
- Boberg KM. Prevalence and epidemiology of autoimmune hepatitis. *Clin Liver Dis* 2002, 6: 635-47
- Feld JJ, Heathcote EJ. Epidemiology of autoimmune liver disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2003, 18: 1118-28
- Werner M, Prytz H, Ohlsson B, Almer S, Bjornsson E, Bergquist A, Wallerstedt S, Sandberg-Gertzen H, Hultgrantz R, Sangfelt P, Weiland O, Danielsson A. Epidemiology and the initial presentation of autoimmune hepatitis in Sweden: A nation wide study. *Scand J Gastroenterol* 2008, 43: 1232-40
- Hurlburt KJ, McMahon BJ, Deubner H, Hsu-Trawinski B, Williams JL, Kowdley KV. Prevalence of autoimmune liver diseases in Alaska Natives. *Am J Gastroenterol* 2002, 97: 2402-7
- Ngu H, Bechly K, Chapman BA, Burt MJ, Barclay ML, Geary RB, Stedman CA. Population-based epidemiology study of autoimmune hepatitis: a disease of older women? *J Gastroenterol Hepatol* 2010, 25: 1681-6
- Lim KN, Casanova RL, Boyer TD, Bruno CJ. Autoimmune hepatitis in African Americans: presenting features and response to therapy. *Am J Gastroenterol* 2001, 96: 3390-4
- Wong RJ, Gish R, Frederick T, Bzowej N, Frenette C. The impact of race/ethnicity on the clinical epidemiology of autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2012, 46: 155-61
- Czaja AJ, Doherty DG, Donaldson PT. Genetic bases of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2002, 47: 2139-50
- Muratori P, Czaja AJ, Muratori L, Pappas G, Maccariello S, Cassani F, Granito A, Ferrari R, Mantovani V, Lanzi M, Bianchi FB. Genetic distinctions between autoimmune hepatitis in Italy and North America. *World J Gastroenterol* 2005, 11: 1862-6
- Czaja AJ, Donaldson PT. Genetic susceptibilities for immune expression and liver cell injury in autoimmune hepatitis. *Immunol Rev* 2000, 174: 250-259
- Pando M, Larriba J, Fernandez GC, Fainboim H, Ciocca M, Ramonet M, Badia I, Daruich J, Findor J, Tanno H, Canero-Velasco C, Fainboim L. Pediatric and adult forms of type I autoimmune hepatitis in Argentina: evidence for differential genetic predisposition. *Hepatology* 1999, 30: 1374-80
- Czaja AJ, Souto EO, Bittencourt PL, Cancado EL, Porta G, Goldberg AC, Donaldson PT. Clinical distinctions and pathogenic implications of type 1 autoimmune hepatitis in Brazil and the United States. *J Hepatol* 2002, 37: 302-8
- Ma Y, Bogdanos DP, Hussain MJ, Underhill J, Bansal S, Longhi MS, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Polyclonal T-cell responses to cytochrome P450IID6 are associated with disease activity in autoimmune hepatitis type 2. *Gastroenterology* 2006, 130: 868-82
- Manns MP, Johnson EF, Griffin KJ, Tan EM, Sullivan KF. Major antigen of liver kidney microsomal autoantibodies in idiopathic autoimmune hepatitis is cytochrome P450db1.

- J Clin Invest 1989, 83: 1066-72
22. Kerkar N, Choudhuri K, Ma Y, Mahmoud A, Bogdanos DP, Muratori L, Bianchi F, Williams R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Cytochrome P4502D6 (193-212): a new immunodominant epitope and target of virus/self cross reactivity in liver kidney microsomal autoantibody type 1-positive liver disease. *J Immunol* 2003, 170: 1481-9
 23. Bogdanos DP, Dalekos GN. Enzymes as target antigens of liver-specific autoimmunity: The case of cytochromes P450. *Curr Med Chem* 2008, 15: 2285-92
 24. Muratori L, Parola M, Ripalti A, Robino G, Muratori P, Belomo G, Carini R, Lenzi M, Landini MP, Albano E, Bianchi FB. Liver/kidney microsomal antibody type 1 targets CYP2D6 on hepatocyte plasma membrane. *Gut* 2000, 46: 553-61
 25. Miyara M, Gorochov G, Ehrenstein M, Musset L, Sakaguchi S, Amoura Z. Human FoxP3+ regulatory T cells in systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev* 2011, 10: 744-55
 26. Longhi MS, Ma Y, Bogdanos DP, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Impairment of CD4+ CD25+ regulatory T-cells in autoimmune liver disease. *J Hepatol* 2004, 41: 31-7
 27. Longhi MS, Hussein MJ, Mitry RR, Arora SK, Mieli-Vergani G, Vergani D, Ma Y. Functional study of CD4+ CD25+ regulatory T-cells in health and autoimmune hepatitis. *J Immunol* 2006, 176: 4484-91
 28. Peiseler M, Sebode M, Franke B, Wortmann F, Schwinge D, Quaas A, Baron U, Olek S, Wiegand C, Lohse AW, Weiler-Normann C, Schramm C, Herkel J. FOXP3+ regulatory T cells in autoimmune hepatitis are fully functional and no reduced in frequency. *J Hepatol* 2012, 57: 125-32
 29. Zingaretti C, Arigo M, Cardaci A, Moro M, Crosti M, Sinisi A, Sugliano E, Cheroni C, Marabita F, Nogarotto R, Bonnal RJ, Marcatili P, Marconi M, Zignego A, Muratori P, Invernizzi P, Colombatto P, Brunetto M, Bonino F, De Francesco R, Geginat J, Pagani M, Muratori L, Abrignani S, Bombaci M. Identification of new autoantigens by protein array indicates a role for IL4 neutralization in Autoimmune Hepatitis. *Mol Cell Proteomics* 2012, 11: 1885-97
 30. Kuriki J, Murakami H, Kakumu S, Sakamoto N, Yokochi T, Nakashima I, Kato N. Experimental autoimmune hepatitis in mice after immunization with syngeneic liver proteins together with the polysaccharide of *Klebsiella pneumoniae*. *Gastroenterology* 1983, 84: 596-603
 31. Lohse AW, Manns M, Dienes HP, Meyer Zum Buschenfelde KH, Cohen IR. Experimental autoimmune hepatitis: disease induction, time course and T-cell reactivity. *Hepatology* 1990, 11: 24-30
 32. Limmer A, Sacher T, Alfering J, Kretschmar M, Schonrich G, Nichterlein T, Arnold B, Hammerling GJ. Failure to induce organ-specific autoimmunity by breaking of tolerance: importance of the microenvironment. *Eur J Immunol* 1998, 28: 2395-406
 33. Voehringer D, Blaser C, Grawitz AB, Chisari FV, Buerki K, Pircher H. Break of T cell ignorance to a viral antigen in the liver induces hepatitis. *J Immunol* 2000, 165: 2451-22
 34. Djilali-Saiah I, Lapierre P, Vittozi S, Alvarez F. DNA vaccination breaks tolerance for a neo-self antigen in liver: a transgenic murine model of autoimmune hepatitis. *J Immunol* 2002, 169: 4889-96
 35. Derkow K, Loddenkemper C, Mintern J, Kruse N, Klugewitz K, Berg T, Wiedenmann B, Ploegh HL, Schott E. Differential priming of CD8 and CD4 T-cells in animal models of autoimmune hepatitis and cholangitis. *Hepatology* 2007, 46: 1155-65
 36. Hardtke-Wolenski M, Jaeckel E. Mouse models for experimental autoimmune hepatitis: limits and chances. *Dig Dis* 2010, 28: 70-9
 37. Czaja AJ. Animal models of autoimmune hepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010, 4: 429-43
 38. Zierden M, Kuhnen E, Odenthal M, Dienes HP. Effects and regulation of autoreactive CD8+ T cells in a transgenic mouse model of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010, 139: 975-86
 39. Hintermann E, Ehser J, Christen U. The CYP2D6 animal model: how to induce autoimmune hepatitis in mice. *J Vis Exp* 2012, 60: 3644
 40. Lapierre P, Djilali-Saiah I, Vittozi S, Alvarez F. A murine model of type 2 autoimmune hepatitis: Xenoinmunization with human antigens. *Hepatology* 2004, 39: 1066-74
 41. Lapierre P, Beland K, Djilali-Saiah I, Alvarez F. Type 2 autoimmune hepatitis murine model: The influence of genetic background in disease development. *J Autoimmun* 2006, 26: 82-9
 42. Lapierre P, Beland K, Martin C, Alvarez FJ, Alvarez F. Forkhead box p3+ regulatory T cell underlies male resistance to experimental type 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010, 51: 1789-98
 43. Lapierre P, Beland K, Yang R, Alvarez F. Adoptive transfer of ex vivo expanded regulatory T cells in an autoimmune hepatitis mouse model restores peripheral tolerance. *Hepatology* 2013, 57: 217-27
 44. Christen U, Holdener M, Hintermann E. Cytochrome P450 2D6 as a model antigen. *Dig Dis* 2010, 28: 80-5
 45. Ehser J, Holdener M, Christen S, Bayer M, Pfeilschiffer JM, Hintermann E, Bogdanos D, Christen U. Molecular mimicry rather than identity breaks T cell tolerance in the CYP2D6 mouse model for human autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2013, 42: 39-49

46. Holdener M, Hintermann E, Bayer M, Rhode A, Rodrigo E, Hintereder G, Johnson EF, Gonzalez FJ, Pfeilschiffer J, Manns MP, Herrath Mv, Christen U. Breaking tolerance to the natural human liver autoantigen cytochrome P450 2D6 by virus infection. *J Exp Med* 2008, 205: 1409-22
47. Kido M, Watanabe N, Okazaki T, Akamatsu T, Tanaka J, Saga K, Nishio A, Honjo T, Chiba T. Fatal autoimmune hepatitis induced by concurrent loss of naturally arising regulatory T cells and PD-1-mediated signaling. *Gastroenterology* 2008, 135: 1333-43
48. Stravitz RT, Lefkowitz JH, Fontana RJ, Gershwin ME, Leung PS, Sterling RK, Manns MP, Norman GL, Lee WM, Acute Liver Failure Study Group. Autoimmune acute liver failure: proposed clinical and histological criteria. *Hepatology* 2011, 53: 517-26
49. Abe M, Mashiba T, Zeniya M, Yamamoto K, Onji M, Tsubouchi H. Present status of autoimmune hepatitis in Japan: a nationwide survey. *J Gastroenterol* 2011, 46: 1136-41
50. Takahashi H, Zeniya M. Acute presentation of autoimmune hepatitis: Does it exist? A published work review. *Hepatol Res* 2011, 41: 498-504
51. Ferrari R, Pappas G, Agostinelli D, Muratori P, Muratori L, Lenzi M, Verucchi G, Cassani F, Chiodo F, Bianchi FB. Type 1 autoimmune hepatitis: patterns of clinical presentation and differential diagnosis of the "acute" type. *QJM* 2004, 97: 407-12
52. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Okamoto R, Ikeda H, Makino Y, Kobashi H, Takaguchi K, Sakaguchi K, Shiratory Y. Clinical characteristics of fulminant-type autoimmune hepatitis: an analysis of eleven cases. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 23: 1347-53
53. Malekzadeh Z, Haghazali S, Sepanlou SG, Vahedi H, Merat S, Sotoudeh M, Nasseri-Moghaddam S, Malekzadeh R. Clinical features and long term outcome of 102 treated autoimmune hepatitis patients. *Hepat Mon* 2012, 12: 92-9
54. Muratori P, Granito A, Quameti C, Ferri S, Menichella R, Cassani F, Pappas G, Bianchi FB, Lenzi M, Muratori L. Autoimmune hepatitis in Italy: The Bologna experience. *J Hepatol* 2009, 50: 1210-8
55. Miyake Y, Iwasaki Y, Sakaguchi K, Shiratory Y. Clinical features of Japanese male patients with type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 24: 519-23
56. Floreani A, Niro G, Rosa Rizzotto E, Antoniazzi S, Ferrara F, Carderi I, Baldo V, Premoli A, Olivero F, Morello E, Durazzo M. Type I autoimmune hepatitis: clinical course and outcome in an Italian multicentre study. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 24: 1051-7
57. Schramm C, Kanzler S, Meyer zum Buschenfelde KH, Galle PR, Lohse AW. Autoimmune hepatitis in the elderly. *Am J Gastroenterol* 2001, 96: 1587-91
58. Granito A, Muratori L, Pappas G, Muratori P, Ferri S, Cassani F, Lenzi M, Bianchi FB. Clinical features of type 1 autoimmune hepatitis in elderly Italian patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 21: 1273-7
59. Al-Chalabi T, Boccato S, Portmann BC, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis (AIH) in the elderly: A systematic retrospective analysis of a large group of consecutive patients with definite AIH followed at a tertiary referral centre. *J Hepatol* 2006, 45: 575-83
60. Verslype C, George C, Buchel E, Nevens F, van Steenberghe W, Fevery J. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis at age 65 and older. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 21: 695-9
61. Feld JJ, Dinh H, Arenovich T, Marcus VA, Wanless IR, Heathcote EJ. Autoimmune hepatitis: effect of symptoms and cirrhosis on natural history and outcome. *Hepatology* 2005, 42: 53-62
62. Zachou K, Gatselis N, Papadamou G, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Mycophenolate for the treatment of autoimmune hepatitis: prospective assessment of its efficacy and safety for induction and maintenance of remission in a large cohort of treatment-naïve patients. *J Hepatol* 2011, 55: 636-46
63. Czaja AJ. Features and consequences of untreated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2009, 29: 816-23
64. Landeira G, Morise S, Fassio E, Ramonet M, Alvarez E, Caglio P, Longo C, Dominguez N. Effect of cirrhosis at baseline on the outcome of type 1 autoimmune hepatitis. *Ann Hepatol* 2012, 11: 100-6
65. Heneghan MA, Norris SM, O'Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001, 48: 97-102
66. Buchel E, Van Steenberghe W, Nevens F, Fevery J. Improvement of autoimmune hepatitis during pregnancy followed by flare-up after delivery. *Am J Gastroenterol* 2002, 97: 3160-5
67. Samuel D, Riordan S, Strasser S, Kurtovic J, Singh-Grewel I, Koorey D. Severe autoimmune hepatitis first presenting in early post partum period. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004, 2: 622-4
68. Efe C, Purnak T, Ozaslan E. Autoimmune hepatitis in the post partum period. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2012, 36: 391-3
69. Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Outcomes of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012, 38: 239-44
70. Muratori P, Loffreda S, Muratori L, Ferrari R, Afandi K, Cassani F, Pappas G, Lenzi M, Bianchi FB. Spontaneous remis-

- sion of autoimmune hepatitis during pregnancy. *Dig Liver Dis* 2002, 34: 608-9
71. Zachou K, Rigopoulou E, Dalekos GN. Autoantibodies and autoantigens in autoimmune hepatitis: Important tools in clinical practice and to study pathogenesis of the disease. *J Autoimmune Dis* 2004, 1: 2
 72. Czaja AJ. Drug-induced autoimmune-like hepatitis. *Dig Dis Sci* 2011, 56: 958-76
 73. Appleyard S, Saraswati R, Gorard DA. Autoimmune hepatitis triggered by nitrofurantoin: a case series. *J Med Case Rep* 2010, 4: 311
 74. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Kamath PS, Takahashi N, Sanderson S, Neuhauser M, Lindor K. Drug-Induced autoimmune hepatitis: Clinical characteristics and prognosis. *Hepatology* 2010, 51: 2040-8
 75. Suzuki A, Brunt EM, Kleiner DE, Miquel R, Smyrk TC, Andrade RJ, Lucena MI, Castiella A, Lindor K, Bjornsson E. The use of liver biopsy evaluation in discrimination of idiopathic autoimmune hepatitis versus drug-induced liver injury. *Hepatology* 2011, 54: 931-9
 76. Lisotti A, Azzaroli F, Brillanti S, Mazzella G. Severe acute autoimmune hepatitis after natalizumab treatment. *Dig Liver Dis* 2012, 44: 356-7
 77. Grasland A, Sterpu R, Boussoukaya S, Mahe I. Autoimmune hepatitis induced by adalimumab with successful switch to abatacept. *Eur J Clin Pharmacol* 2012, 68: 895-8
 78. Van Casteren-Messidoro C, Prons G, van Tilburg A, Zelinkova Z, Schouten J, de Man R. Autoimmune hepatitis following treatment with infliximab for inflammatory bowel disease. *J Crohn Colitis* 2012, 6: 630-1
 79. Subramaniam K, Chitturi S, Brown M, Pavli P. Infliximab-induced autoimmune hepatitis in Crohn's disease treated with budesonide and mycophenolate. *Inflamm Bowel Dis* 2011, 17: E149-50
 80. O' Leary JG, Zachary K, Misdraji J, Chung RT. De novo autoimmune hepatitis during immune reconstitution in an HIV-infected patient receiving highly active antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 2008, 46: e12-e14
 81. Venti S, Cainelli F. Is there a role for viruses in triggering autoimmune hepatitis? *Autoimmunity Rev* 2004, 3: 61-9
 82. Vento S, Guella L, Mirandola F, Cainelli F, Di Perri G, Solbiati M, Ferraro T, Concia E. Epstein-Barr virus as a trigger for autoimmune hepatitis in susceptible individuals. *Lancet* 1995, 346: 608-9
 83. Cabibi D. Autoimmune hepatitis following Epstein-Barr virus infection. *BMJ Case Rep* 2008, 2008: bcr0620080071
 84. Nakajima S, Umebayashi H, Kurosawa R, Imagawa T, Kataura S, Mori M, Aihara Y, Yokota S, Sogo T, Inui A, Fujisawa T, Hanzawa N. A case of autoimmune hepatitis needed to be differentiated from EBV hepatitis, in that the histology of liver biopsy specimen was useful for diagnosis. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 2005, 28: 154-8
 85. Zeliou A, Spoulou V, Roma-Giannikou E, Karentzou O, Dalekos GN, Theodoridou M. Autoimmune hepatitis type-2 and Epstein-Barr virus infection in a toddler: Art of facts or an artifact? *Ann Hepatol* 2013, 12: 147-51
 86. Kerkar N, Hadzic N, Davies ET, Portmann B, Donaldson PT, Rela M, Heaton ND, Vergani D, Mieli-Vergani G. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Lancet* 1998, 351: 409-13
 87. Mieli-Vergani G, Vergani D. De novo autoimmune hepatitis after liver transplantation. *J Hepatol* 2004, 40: 3-7
 88. Fiel MI, Schiano TD. Plasma cell hepatitis (de novo autoimmune hepatitis) developing post liver transplantation. *Curr Opin Organ Transplant* 2012, 17: 287-92
 89. Rigopoulou EI, Dalekos GN, Bogdanos DP. How common are connective tissue disorders in patients with autoimmune hepatitis? *Semin Arthritis Rheum* 2007, 36: 332
 90. Stefanidis I, Giannopoulou M, Liakopoulos V, Dovas S, Karasavvidou F, Zachou K, Koukoylis GK, Dalekos GN. A case of membranous nephropathy associated with Sjogren syndrome, polymyositis and autoimmune hepatitis. *Clin Nephrol* 2008, 70: 245-50
 91. Obermayer-Straub P, Perheentupa J, Braun S, Kayser A, Barut A, Loges S, Harms A, Dalekos G, Strassburg CP, Manns MP. Hepatic autoantigens in patients with autoimmune polyendocrinopathy-candidiasis-ectodermal dystrophy. *Gastroenterology* 2001, 121: 668-77
 92. Gatselis NK, Zachou K, Norman GL, Tzellas G, Speletas M, Gabeta S, Germanis A, Koukoulis G, Dalekos GN. IgA antibodies against deamidated gliadin peptides in patients with chronic liver diseases. *Clin Chim Acta* 2012, 413, 1683-8
 93. Szepietuk G, Lesuisse M, Pierard GE, Quatresooz P, Pierard-Franchimont C. Autoimmunity-related granulomatous dermatitis in association with hepatitis. *Case Rep Dermatol* 2012, 4: 80-4
 94. Fujii K, Rokutand R, Osugi Y, Koyama Y, Ota T. Adult-onset Still's disease complicated by autoimmune hepatitis: successful treatment with infliximab. *Intern Med* 2012, 51: 1125-8
 95. Panetta F, Nobili V, Sartorelli MR, Papa RE, Ferreti F, Alterio A, Diamanti A. Celiac disease in pediatric patients with autoimmune hepatitis: etiology, diagnosis and management. *Paediatr Drugs* 2012, 14: 35-41
 96. Papamichalis PA, Zachou K, Koukoulis GK, Veloni A, Karacosta EG, Kypri L, Mamaloudis I, Gabeta S, Rigopoulou EI, Lohse AW, Dalekos GN. The revised international autoim-

- mune hepatitis score in chronic liver diseases including autoimmune hepatitis/overlap syndromes and autoimmune hepatitis with concurrent other liver disorders. *J Autoimmune Dis* 2007, 4: 3
97. Toda G, Zeniya M, Watanabe F, Imawari M, Kiyosawa K, Nishioka M, Tsuji T, Omata M. Present status of autoimmune hepatitis in Japan -correlating the characteristics with international criteria in an area with high rate of HCV infection. *J Hepatol* 1997, 26:1207-12
 98. Georgiadou SP, Liaskos C, Zachou K, Gabeta S, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Occult hepatitis B virus infection in Greek patients with autoimmune liver diseases. *Liver Int* 2009, 29: 434-42
 99. Gatselis N, Zachou K, Papamichalis P, Koukoulis GK, Gabeta S, Dalekos GN, Rigopoulou EI. Comparison of simplified score with the revised original score for the diagnosis of autoimmune hepatitis: A new or a complementary diagnostic score? *Dig Liver Dis* 2010, 42: 807-12
 100. Azhar A, Niazi MA, Tufail K, Malek AH, Balasupramanian M, Araya V. A new syndrome. *Gastroenterol Hepatol (NY)* 2010, 6: 23-6
 101. Rigopoulou EI, Zachou K, Gatselis N, Koukoulis GK, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis in patients with chronic HBV and HCV infections: patterns of clinical characteristics, disease progression and outcome. *Ann Hepatol* 2014, 13: 127-35
 102. Teufel A, Weinmann A, Centner C, Piendl A, Lohse AW, Galle PR, Kanzler S. Hepatocellular carcinoma in patients with autoimmune hepatitis. *World J Gastroenterol* 2009, 15: 578-82
 103. Yeoman AD, Al-Chalabi T, Karani JB, Quaglia A, Devlin J, Mieli-Vergani G, Bomford A, O'Grady JG, Harrison PM, Heneghan MA. Evaluation of risk factors in the development of hepatocellular carcinoma in autoimmune hepatitis: implications for follow-up and screening. *Hepatology* 2008, 48: 863-70
 104. Ngu JH, Gearry RB, Frampton CM, Stedman CA. Mortality and the risk on malignancy in autoimmune liver diseases: a population-based study in Canterbury, New Zealand. *Hepatology* 2012, 55: 522-9
 105. Migita K, Watanabe Y, Jiuchi Y, Nakamura Y, Saito A, Yagura M, Ohta H, Shimada M, Mita E, Hijioka T, Yamashita H, Takezaki E, Muro T, Sakai H, Nakamura M, Abiru S, Komori A, Ito M, Yatsushashi H, Nakamura M, Ishibashi H. Japanese NHO-Liver-network study group. Hepatocellular carcinoma and survival in patients with autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2012, 32: 837-44
 106. Yamamoto K, Hiura M, Tabaru A, Honma Y, Narita R, Abe S, Shimaraji S, Okamoto K, Yamagushi K, Harada M. Rapid progression of hepatocellular carcinoma in a patient with autoimmune hepatitis. *Intern Med* 2011, 50: 1409-13
 107. Montano-Loza A, Carpenter HA, Czaja AJ. Predictive factors for hepatocellular carcinoma in type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2008, 103: 1944-51
 108. Hiro-Arinaga T, Ide T, Kuromatsu R, Miyajima I, Ogata K, Kuwahara R, Hisamochi A, Torimura T, Sata M. Autoimmune hepatitis Study Group. Risk factors for hepatocellular carcinoma in Japanese patients with autoimmune hepatitis type 1. *J Gastroenterol* 2012, 47: 569-76
 109. Mieli-Vergani G, Heller S, Jara P, Vergani D, Chang Mh, Fujisawa T, Gonzalez-Peralta RP, Kelly D, Mohan N, Shah U, Murray KF. Autoimmune hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009, 49: 158-64
 110. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, Vierling JM. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2012, 51: 1-31
 111. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011, 60: 1611-29
 112. McFarlane IG. Definition and classification of autoimmune hepatitis. *Semin Liver Dis* 2002, 22: 317-24
 113. Zauli D, Ghetti S, Grassi A, Descovich C, Cassani F, Ballardini G, Muratori L, Bianchi FB. Anti-neutrophil cytoplasmic antibodies in type 1 and 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1997, 25: 1105-7
 114. Vergani D, Alvarez F, Bianchi FB, Cancado EL, Mackay IR, Manns MP, Nishioka M, Penner E. International Autoimmune Hepatitis Group. Liver autoimmune serology: a consensus statement from the committee for autoimmune serology of the International Autoimmune Hepatitis Group. *J Hepatol* 2004, 41: 67-83
 115. Muratori P, Muratori L, Agostinelli D, Pappas G, Veronesi L, Granito A, Cassani F, Terlizzi P, Lenzi M, Bianchi FB. Smooth muscle antibodies and type 1 autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2002, 35: 497-500
 116. Czaja AJ, Cassani F, Cataleta M, Valenti P, Bianchi FB. Frequency and significance of antibodies to actin in type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 1996, 24: 1068-73
 117. Granito A, Muratori L, Muratori P, et al. Antibodies to filamentous actin (F-actin) in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2006, 59: 280-4
 118. Liaskos C, Bogdanos DP, Davies ET, Dalekos GN. Diagnostic relevance of antifilamentous actin antibodies in autoimmune hepatitis. *J Clin Pathol* 2007, 60: 107-8
 119. Dalekos GN, Manousakis MN, Zervou E, Tsianos EV, Moutsopoulos HM. Immunologic and viral markers in anti-HIV negative heroin addicts. *Eur J Clin Invest* 1993, 23:

- 219-25
120. Cassani F, Cataleta M, Valentini P, Muratori P, Giostra F, Francesconi R, Muratori L, Lenzi M, Bianchi G, Zauli Dm, Bianchi FB. Serum autoantibodies in chronic hepatitis C: comparison with autoimmune hepatitis and impact in the disease profile. *Hepatology* 1997, 26: 561-6
 121. Czaja AJ. Behaviour and significance of autoantibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999, 30: 394-401
 122. Dbouk N, Parekh S. Impact of pre-transplant antinuclear antibody (ANA) and anti-smooth muscle antibody (SMA) titers on disease recurrence and graft survival following liver transplantation in autoimmune hepatitis (AIH) patients. *J Gastroenterol Hepatol* 2013, 28: 537-42
 123. Wies I, Brunner S, Henninger J, Herkel J, Kanzler S, Meyer zumBuschenfelde KH, Lohse AW. Identification of target antigen for SLA/LP autoantibodies in autoimmune hepatitis. *Lancet* 2000, 355: 1515-5
 124. Herkel J, Heidrich B, Nieraad N, Wies I, Rother M, Lohse AW. Fine specificity of autoantibodies to soluble liver antigen and liver/pancreas. *Hepatology* 2002, 35: 403-8
 125. Kanzler S, Weidermann C, Gerken G, Lohr HF, Galle PR, Meyer zumBuschenfelde KH, Lohse AW. Clinical significance of autoantibodies to soluble liver antigen in autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999, 31: 635-40
 126. Ballot E, Homberg JC, Johanet C. Antibodies to soluble liver antigen: an additional marker in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2000, 33: 208-15
 127. Baeres M, Herkel J, Czaja AJ, Wies I, Kanzler S, Cancado EL, Porta G, Nishioka M, Simon T, Daehnrich C, Schlumberger W, Galle PR, Lohse AW. Establishment of standardized SLA/LP immunoassays: specificity for autoimmune hepatitis, worldwide occurrence and clinical characteristics. *Gut* 2002, 51: 259-64
 128. Ma Y, Okamoto M, Thomas MG, Bogdanos DP, Lopes AR, Portmann B, Underhill J, Durr R, Mieli-Vergani G, Vergani D. Antibodies to conformational epitopes of soluble liver antigen define a severe form of autoimmune liver disease. *Hepatology* 2002, 36: 658-64
 129. Czaja AJ, Donaldson PT, Lohse AW. Antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas and HLA risk factors for type 1 autoimmune hepatitis. *Am J Gastroenterol* 2002, 97: 413-9
 130. Efe C, Ozaslan E, Wahlin S, Purnak T, Muratori L, Quameti C, Yuksel O, Muratori P. Antibodies to soluble liver antigen in patients with various liver diseases: A multicentre study. *Liver Int* 2013, 33: 190-6
 131. Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2012, 57: 610-24
 132. Yuan J, Palioura S, Salazar JC, Su D, O' Donoghue P, Hohn MJ, Cardoso AM, Whitman WB, Soll D. RNA-dependent conversion of phosphoserine forms selenocysteine in eukaryotes and archaea. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006, 103: 18923-7
 133. Palioura S, Sherrer RL, Steitz TA, Soll D, Simonovic M. The human SepSecS-tRANSec complex reveals the mechanism of selenocysteine formation. *Science* 2009, 325: 321-5
 134. Liaskos C, Bogdanos DP, Rigopoulou EI, Norman GL, Shurns Z, Al-Chalabi T, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Czaja AJ, Vergani D, Dalekos GN. Antibody responses specific for soluble liver antigen co-occur with Ro-52 autoantibodies in patients with autoimmune hepatitis (abstract). *J Hepatol* 2007, 46(Suppl. 1): S250
 135. Eyraud V, Chazouilleres O, Ballot E, Corpechot C, Poupon R, Johanet C. Significance of antibodies to soluble liver antigen/liver pancreas: a large French study. *Liver Int* 2009, 29: 857-64
 136. Montano-Loza AJ, Shums Z, Norman GL, Czaja AJ. Prognostic implications of antibodies to Ro/SSA and soluble liver antigen in type 1 autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2012, 32: 85-92
 137. Omberg JC, Abuaf N, Bernard O, Islam S, Alvarez F, Khalil SH, Poupon R, Darnis F, Levy VG, Gripon P, Opolon P, Bernuau J, Benhamou J-P, Alagille D. Chronic active hepatitis associated with anti-liver kidney microsome antibody type I: A second type of "Autoimmune hepatitis". *Hepatology* 1987, 7: 1333-9
 138. Fabien N, Desbos A, Bienvenu J, Magdalou J. Autoantibodies directed against the UDP-glucurotransferases in human autoimmune hepatitis. *Autoimmun Rev* 2004, 3: 1-9
 139. Martini E, Abuaf N, Cavalli F, Durand V, Johanet C, Homberg JC. Antibody to liver cytosol (anti-LC1) in patients with autoimmune hepatitis type 2. *Hepatology* 1988, 8: 1662-1666
 140. Duchini A, McHutchison JG, Pockros PJ. LKM-positive autoimmune hepatitis in the western United States: a case series. *Am J Gastroenterol* 2000, 95: 3238-41
 141. Bridoux-Henno L, Maggiore G, Johanet C, Fabre M, Vajro P, Dommergues JP, Reinert P, Bernard O. Features and outcome of autoimmune hepatitis type 2 presenting with isolated positivity for anti-liver cytosol antibody. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004, 2: 825-30
 142. Manns MP, Griffin KJ, Sullivan KF, Johnson EF. LKM-1 autoantibodies recognize a short linear sequence in P450 2D6, a cytochrome P450 monooxygenase. *J Clin Invest* 1991, 88: 1370-8
 143. Yamamoto AM, Cresteil D, Boniface O, Clerc FF, Alvarez F. Identification and analysis of cytochrome P450 2D6 antigenic sites recognized by anti-liver kidney microsome type-1 antibodies (LKM1) *Eur J Immunol* 1993, 23: 1105-11

144. Klein R, Zanger UM, Berg T, Hopf U, Berg PA. Overlapping but distinct specificities of anti-liver kidney microsomes antibodies in autoimmune hepatitis type II and hepatitis C revealed by recombinant native CYP2D6 and novel peptide epitopes. *Clin Exp Immunol* 1999, 118: 290-7
145. Duclos-Valleye JC, Hajoui O, Yamamoto AM, Jacqz-Aigrain E, Alvarez F. Conformational epitopes on CYP2D6 are recognized by liver/kidney microsomal antibodies. *Gastroenterology* 1995, 108: 470-6
146. Nishioka M, Morshed SA, Kono K, Himoto T, Parveen S, Arima K, Watanabe S, Manns MP. Frequency and significance of antibodies to P450IID6 protein in Japanese patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1997, 26: 992-1000
147. Muratori L, Lenzi M, Ma Y, Cataleta M, Mieli-Vergani G, Vergani D, Bianchi FB. Heterogeneity of liver/kidney microsomal antibody type 1 in autoimmune hepatitis and hepatitis C virus related liver disease. *Gut* 1995, 37:406-12
148. Dalekos GN, Makri E, Loges S, Obermayer-Straub P, Zachou K, Tsirikas T, Schmidt E, Papadamou G, Manns MP. Increased incidence of anti-LKM autoantibodies in a consecutive cohort of HCV patients from central Greece. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002, 14: 35-42
149. Gatselis NK, Georgiadou SP, Koukoulis GK, Tassopoulos N, Zachou K, Liaskos C, Hatzakis A, Dalekos GN. Clinical significance of organ and non-organ specific autoantibodies on the response to antiviral treatment of patients with chronic hepatitis C. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 24: 1563-73
150. Ferri S, Muratori L, Quameti C, Muratori P, Menichella R, Pappas G, Granito A, Ballardini G, Bianchi FB, Lenzi M. Clinical features and effects of antiviral therapy on anti-liver/kidney microsomal antibody type 1 positive chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2009, 50: 1093-101
151. Sugimura T, Obermayer-Straub P, Kayser A, Braun S, Loges S, Alex B, Luttig B, Johnson EF, Manns MP, Strassburg CP. A major CYP2D6 autoepitope in autoimmune hepatitis type 2 and chronic hepatitis C is a three-dimensional structure homologous to other cytochrome P450 autoantigens. *Autoimmunity* 2002, 35: 501-13
152. Dalekos GN, Obermayer-Straub P, Bartels M, Maeda T, Kayser A, Braun S, Loges S, Schmidt E, Gershwin ME, Manns MP. Cytochrome P450 2A6: a new hepatic autoantigen in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2003, 39: 800-6
153. Ma Y, Peakman M, Lobo-Yeo A, Wen L, Lenzi M, Gaken J, Farzaneh F, Mieli-Vergani G, Bianchi FB, Vergani D. Difference in immune recognition of cytochrome P450 2D6 by liver kidney microsomal (LKM) antibody in autoimmune hepatitis and chronic hepatitis C virus infection. *Clin Exp Immunol* 1994, 97: 94-9
154. Dalekos GN, Wedemeyer H, Obermayer-Straub P, Kayser A, Barut A, Frank H, Manns MP. Epitope mapping of cytochrome P450 2D6 autoantigen in patients with chronic hepatitis C under alpha-interferon treatment. *J Hepatol* 1999, 30: 366-75
155. Durazzo M, Philipp T, Va Pelt FN, Luttig B, Borghesio E, Michel G, Schmidt E, Loges S, Rizzetto M, Manns MP. Heterogeneity of liver-kidney microsomal autoantibodies in chronic hepatitis C and D virus infection. *Gastroenterology* 1995, 108: 455-62
156. Muratori P, Czaja AJ, Muratori L, Granito A, Guidi M, Ferri S, Volta U, Mantovani W, Pappas G, Cassani F, Lenzi M, Bianchi FB. Evidence of a genetic basis for the different geographic occurrences of liver-kidney microsomal antibody type 1 in hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2007, 52: 179-84
157. Muratori L, Lenzi M, Cataleta M, Giostra F, Cassani F, Ballardini G, Zauli D, Bianchi FB. Interferon therapy in liver/kidney microsomal antibody type 1-positive patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994, 21: 199-203
158. Todros L, Saracco G, Durazzo M, Abate ML, Touscoz G, Scaglione L, Verme G, Rizzetto M. Efficacy and safety of interferon alpha therapy in chronic hepatitis C with autoantibodies to liverkidney microsomes. *Hepatology* 1995, 22: 1374-8
159. Cholongitas E, Samonakis D, Patch D, Senzolo M, Burroughs AK, Quaglia A, Dhillon A. Induction of autoimmune hepatitis by pegylated interferon in a liver transplant patient with recurrent hepatitis C virus. *Transplantation* 2006, 81: 488-90
160. Venti S, Cainelli F, Renzini C, Concia E. Autoimmune hepatitis type 2 induced by HCV and persisting after viral clearance. *Lancet* 1997, 350: 12
161. Strassburg CP, Obermayer-Straub P, Alex B, Durazzo M, Rizzetto M, Tukey RH, Manns MP. Autoantibodies against glucuronosyltransferases differ between viral hepatitis and autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1996, 111: 1582-92
162. Philipp T, Durazzo M, Trautwein C, Alex B, Straub B, Lamb JG, Johnson EF, Tukey RH, Manns MP. Recognition of uridine diphosphate glucuronosyltransferases by LKM-3 antibodies in chronic hepatitis D. *Lancet* 1994, 344: 578-81
163. Crivelli O, Lavarini C, Chiaberge E, Amoroso A, Farci P, Negro F, Rizzetto M. Microsomal autoantibodies in chronic infection with HBsAg associated delta (delta) agent. *Clin Exp Immunol* 1983, 54: 232-8
164. Csepregi A, Nemesanszky E, Luettig B, Obermayer-Straub P, Manns MP. LKM3 autoantibodies in hepatitis C cirrhosis: a further phenomenon of the HCV-induced autoimmunity.

- Am J Gastroenterol 2001, 96: 910-1
165. Bachrich T, Thalhammer T, Jager W, Haslmayer P, Alhodzic B, Bakos S, Hitchman E, Senderowicz AM, Penner E. Characterization of autoantibodies against uridine-diphosphate glucuronosyltransferases in patients with inflammatory liver diseases. *Hepatology* 2001, 33: 1053-9
166. Abuaf N, Johanet C, Chretien P, Martini E, Soulier E, Laperche S, Homberg JC. Characterization of liver cytosol antigen type 1 reacting with autoantibodies in chronic active hepatitis. *Hepatology* 1992, 16: 892-8
167. Lenzi M, Manotti P, Muratori L, Cataleta M, Ballardini G, Cassani F, Bianchi FB. Liver cytosolic 1 antigen-antibody system in type 2 autoimmune hepatitis and hepatitis C virus infection. *Gut* 1995, 36: 749-54
168. Muratori L, Cataleta M, Muratori P, Lenzi M, Bianchi FB. Liver/kidney microsomal antibody type 1 and liver cytosol antibody type 1 concentrations in type 2 autoimmune hepatitis. *Gut* 1998, 42: 721-6
169. Lapiere P, Hajoui O, Homberg JC, Alvarez F. Forminotransferase/cyclodeaminase is organ-specific autoantigen recognized by sera of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 1999, 116: 643-9
170. Muratori L, Sztul E, Muratori P, Gao Y, Ripalti A, Ponti C, Lenzi M, Landini MP, Bianchi FB. Distinct epitopes on forminotransferase/cyclodeaminase induce autoimmune liver cytosol antibody type 1. *Hepatology* 2001, 34: 494-501
171. Muratori L, Cataleta M, Muratori P, Manotti P, Lenzi M, Cassani F, Bianchi FB. Detection of anti-liver cytosol antibody type 1 (anti-LC1) by immunodiffusion, counter immunoelectrophoresis and immunoblotting: comparison of three different techniques. *J Immunol Methods* 1995, 187: 259-64
172. Makaritsis KP, Gatselis NK, Ioannou M, Petinaki E, Dalekos GN. Polyclonal hypergammaglobulinaemia and high smooth-muscle autoantibody titers with specificity against filamentous actin: consider visceral leishmaniasis, not just autoimmune hepatitis. *Int J Infect Dis* 2009, 13: e157-60
173. Renaudineau Y, Dalekos GN, Guegeun P, Zachou K, Youinou P. Anti-alpha-actinin antibodies cross-react with anti-ssDNA antibodies in active autoimmune hepatitis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2008, 34: 321-5
174. Liaskos C, Rigopoulou EI, Zachou K, Georgiadou S, Gatselis N, Papamichalis R, Dalekos GN. Prevalence and clinical significance of anticardiolipin antibodies in patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998, 13: 483-9
175. Chen M, Shirai M, Czaja AJ, Kurokohchi K, Arichi T, Arima K, Kodama T, Nishioka M. Characterization of antihistone antibodies in patients with type 1 autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 1998, 13: 483-9
176. Montano-Loza A, Czaja AJ, Carpenter HA, Piette A, Murphy D, Shums Z, Burlingame R, Norman GL. Frequency and significance of antibodies to cyclic citrullinated peptide in type 1 autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2006, 39: 341-8
177. Fusconi M, Vannini A, Dall'Aglio AC, Pappas G, Cassani F, Ballardini G, Frisoni M, Grassi A, Bianchi FB, Zauli D. Anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2005, 22: 951-5
178. Schreiter T, Liu C, Gerken G, Treichel U. Detection of circulating autoantibodies directed against the asialoglycoprotein receptor using recombinant receptor subunit H1. *J Immunol Methods* 2005, 301: 1-10
179. Hausdorf G, Rogenbuck D, Feist E, Buttner T, Jungblut PR, Conrad K, Berg C, Klein R. Autoantibodies to asialoglycoprotein receptor (ASGRP) measured by a novel ELISA - revival of a disease-activity marker in autoimmune hepatitis. *Clin Chim Acta* 2009, 408: 19-24
180. Czaja AJ, Shums Z, Binder WL, Lewis SJ, Nelson VJ, Norman GL. Frequency and significance of antibodies to chromatin in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2003, 48: 1658-64
181. Czaja AJ, Manns MP. Advances in the diagnosis, pathogenesis and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010, 139: 58-72
182. Granito A, Muratori P, Muratori L, Pappas G, Cassani F, Worthington J, Ferri S, Quameti C, Cipriano V, de Molo C, Lenzi M, Chapman RW, Bianchi FB. Antibodies to SS-A/Ro-52kD and centromere in autoimmune liver disease: a clue to diagnosis and prognosis of primary biliary cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 26: 831-8
183. Gueguen P, Dalekos GN, Nouisbaum J-B, Zachou K, Putterman C, Youinou P, Renaudineau Y. Double reactivity against actin and alpha-actinin defines a severe form of autoimmune hepatitis type 1. *Clin Immunol* 2006, 26: 495-505
184. Oikonomou KG, Zachou K, Dalekos GN. Alpha-actinin: A multidisciplinary protein with important role in B-cell driven autoimmunity. *Autoimmun Rev* 2011, 10: 389-96
185. Zachou K, Oikonomou KG, Renaudineau Y, Chauveau A, Gatselis N, Youinou P, Dalekos GN. Anti-alpha-actinin antibodies are new predictors of response to treatment in autoimmune hepatitis type 1. *Aliment Pharmacol Ther* 2012, 35: 116-25
186. Muratori L, Muratori P, Guidi M, Maccariello S, Pappas G, Ferrari R, Gionchetti P, Campieri M, Bianchi FB. Anti-Saccharomyces cerevisiae antibodies (ASCA) and autoimmune liver diseases. *Clin Exp Immunol* 2003, 132: 473-6
187. Czaja AJ, Shums Z, Donaldson PT, Norman GL. Frequency

- and significance of antibodies to *Saccharomyces cerevisiae* in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2004, 49: 611-18
188. Volta U, Franceschi L, Molinaro N et al. Frequency and significance of anti-gliadin and anti-endomysial antibodies in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1998, 43: 2190-5
 189. Rigopoulou EI, Dalekos GN. Molecular diagnostics of primary biliary cirrhosis. *Expert Opin Med Diagn* 2008, 2: 621-34
 190. Nezu S, Tanaka A, Yasui H, Imamura M, Nakajima H, Ishida H, Takahashi S. Presence of antimitochondrial autoantibodies in patients with autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2006, 21: 1448-54
 191. Liaskos C, Bogdanos DP, Rigopoulou EI, Dalekos GN. Development of antimitochondrial antibodies in patients with autoimmune hepatitis: Art of facts or artifact? *J Gastroenterol Hepatol* 2007, 22: 454-5
 192. Mishima S, Omagari K, Ohba K, Kadokawa Y, Masuda J, Mishima R, Kinoshita h, Hayashida K, Isomoto H, Shikuwa S, Mizuta Y, Kohno S. Clinical implications of antimitochondrial antibodies in type 1 autoimmune hepatitis: a longitudinal study. *Hepatology* 2008, 55: 221-7
 193. Montano-Loza AJ, Carpenter HA, Czaja AJ. Frequency, behavior and prognostic implications of antimitochondrial antibodies in type 1 autoimmune hepatitis. *J Clin Gastroenterol* 2008, 42: 1047-53
 194. O' Brien C, Joshi S, Feld JJ, Guindi M, Dienes HP, Heathcote EJ. Long-term follow-up of antimitochondrial antibody-positive autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008, 48: 550-6
 195. Dinani Am, Fischer SE, Mosko J, Guindi M, Hirschfield GM. Patients with autoimmune hepatitis who have antimitochondrial antibodies need long-term follow-up to detect late development of primary biliary cirrhosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2012, 10: 682-4
 196. Muratori L, Muratori p, Zauli d, Grassi A, Pappas G, Rodrigo L, Cassani F, Lenzi M, Bianchi FB. Antilactoferrin antibodies in autoimmune liver disease. *Clin Exp Immunol* 2001, 124: 470-3
 197. Herkel J, Modrow JP, Bamberger S, Kanzler S, Rotter V, Cohen IR, Lohse AW. Prevalence of autoantibodies to the p53 protein in autoimmune hepatitis. *Autoimmunity* 2002, 35: 493-6
 198. Himoto T, Yoneyama H, Kurokohchi K, Inukai M, Masugata H, Goda F, Haba R, Watanabe S, Senda S, Masaki T. Clinical significance of autoantibodies to p53 protein in patients with autoimmune liver diseases. *Can J Gastroenterol* 2012, 26: 125-9
 199. Muratori P, Muratori L, Gershwin ME, Czaja AJ, Pappas G, MacCariello S, Granito A, Cassani F, Loria P, Lenzi M, Bianchi FB. "True" antimitochondrial antibody-negative primary biliary cirrhosis, low sensitivity of the routine assays, or both? *Clin Exp Immunol* 2004, 135: 154-8
 200. Renaudineau Y, Croquefer S, Jousse S, Renaudineau E, Devauchelle V, Gueguen P, Hanrotel C, Gillburd B, Saraux A, Shoenfeld Y, Putterman C, Youinou P. Association of alpha-actinin-binding anti-double stranded DNA antibodies with lupus nephritis. *Arthritis Rheum* 2006, 54: 2523-32
 201. Renaudineau Y, Deocharan B, Jousse S, Renaudineau E, Putterman C, Youinou P. Anti-alpha-actinin antibodies: a new marker of lupus nephritis. *Autoimmun Rev* 2007, 6: 464-8
 202. Zamanou A, Samiotaki M, Panayotou G, Margaritis I, Lymberi P. Fine specificity and subclasses of IgG anti-actin autoantibodies differ in health and disease. *J Autoimmun* 2003, 20: 333-44
 203. Vierling JM. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2012, 14: 25-36
 204. Czaja AJ, Pfeifer KD, Decker RH, Vallari AS. Frequency and significance of antibodies to asialoglycoprotein receptor in type 1 autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 1996, 41: 1733-40
 205. Yoshioka M, Mizuno M, Morisue Y, Shimada M, Hirai M, Nasu J, Okada H, Sakagushi K, Yamamoto K, Tsuji T. Anti-asialoglycoprotein receptor autoantibodies detected by a capture-immunoassay are associated with autoimmune liver diseases. *Acta Med Okayama* 2002, 56: 99-105
 206. Hilgard P, Schreiter T, Stockert RJ, Gerken G, Treichel U. Asialoglycoprotein receptor facilitates hemolysis in patients with alcoholic liver cirrhosis. *Hepatology* 2004, 39: 1398-407
 207. Treichel U, Gergen G, Rossol S, Rotthauwe HW, Meyer zum Buschenfelde KH, Poralla T. Autoantibodies against the human asialoglycoprotein receptor: effects of therapy in autoimmune and virus-induced chronic active hepatitis. *J Hepatol* 1993, 19: 55-63
 208. Husa P, Chalupa P, Stroblova H, Husova L, Slesinger P, Zalic J. Autoantibodies to asialoglycoprotein receptor in chronic hepatitis C patients. *Acta Virol* 2001, 45: 7-11
 209. Bjornsson E, Talwalkar J, Treeprasertsuk S, Neuhauser M, Lindor K. Patients with typical laboratory features of autoimmune hepatitis rarely need a liver biopsy for diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2011, 9: 57-63
 210. Czaja AJ, Muratori P, Muratori L, Carpenter HA, Bianchi FB. Diagnostic and therapeutic implications of bile duct injury in autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2004, 24: 322-9
 211. Dienes HP, Erberich H, Dries V, Schirmacher P, Lohse AW. Autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Clin Liver Dis* 2002, 6: 349-62, vi
 212. Czaja AJ. Autoimmune hepatitis In: McSween R, ed. Pa-

- thology of the liver. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2007.
213. Te HS, Koukoulis G, Ganger DR. Autoimmune hepatitis: a histological variant associated with prominent centrilobular necrosis. *Gut* 1997, 41: 269-71
 214. Fujiwara K, Fukuda Y, Yokosuka O. Precise histological evaluation of liver biopsy specimen is indispensable for diagnosis and treatment of acute-onset autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2008, 43: 951-8
 215. Guindi M. Histology of autoimmune hepatitis and its variants. *Clin Liver Dis* 2010, 14: 577-90
 216. Yasui S, Fujiwara K, Yonemitsu Y, Oda S, Nakano M, Yokosuka O. Clinicopathological features of severe and fulminant forms of autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011, 46: 378-90
 217. Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008, 14: 3368-73
 218. Heathcote J. Overlap syndromes. In: Bircher J, Beuhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, editors. *Oxford textbook of clinical hepatology*, vol 2, Oxford, United Kingdom: Oxford University Press, 1999, p. 1135-9
 219. Gregorio GN, Portmann B, Karani J, Harrison P, Donaldson PT, Vergani D, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis/sclerosing cholangitis overlap syndrome in childhood: a 16-year prospective study. *Hepatology* 2001, 33: 544-53
 220. Muratori L, Cassani F, Pappas G, Guidi M, Mele L, Lorenza V, Lenzi M, Bianchi FB, Muratori P. The hepatic/cholestatic "overlap" syndrome: an Italian experience. *Autoimmunity* 2002, 35: 565-8
 221. Boberg KM, Lohse AW, Hennes EM, Dienes HP, Heathcote EJ, Chapman RW, Schrupf E. Assessment of 479 patients with autoimmune liver diseases according to the IAIHG scoring system for autoimmune hepatitis does not support the contention of overlap syndromes as separate diagnostic entities. *Hepatology* 2009, 50: 1009A
 222. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrupf E. Overlap syndromes: The International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011, 54: 374-85
 223. Neuhauser M, Bjornsson E, Treeprasertcuk S, Enders F, Silveira M, Talwalkar J, Lindor K. Autoimmune hepatitis-PBC overlap syndrome: a simplified scoring system may assist in the diagnosis. *Am J Gastroenterol* 2010, 105: 345-53
 224. Kuiper EM, Zondervan PE, van Buuren HR. Paris criteria are effective in diagnosis of primary biliary cirrhosis and autoimmune hepatitis overlap syndrome. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010, 8: 530-4
 225. Chazouilleres O, Wendum D, Serfaty L, Montembault S, Rosmorduc O, Poupon R. Primary biliary cirrhosis-autoimmune hepatitis overlap syndrome: clinical features and response to therapy. *Hepatology* 1998, 28: 296-301
 226. Muratori P, Granito A, Pappas G, Pendino GM, Quarneti C, Cicola R, Menichella R, Ferri S, Cassani F, Bianchi FB, Lenzi M, Muratori L. The serological profile of autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am J Gastroenterol* 2009, 104: 1420-1425
 227. Coss AE, Granados J, Uribe M, Torre A, Does HLA-DR7 differentiate the overlap syndrome of autoimmune hepatitis/primary biliary cirrhosis (AIH-PBC) from those with autoimmune hepatitis type 1? *Ann Hepatol* 2011, 10: 28-32
 228. Lee H, Stapp RT, Ormsby AH, Shah W. The usefulness of IgG and IgM immunostaining of periportal inflammatory cells (plasma cells and lymphocytes) for the distinction of autoimmune hepatitis and primary biliary cirrhosis and their staining pattern in autoimmune hepatitis-primary biliary cirrhosis overlap syndrome. *Am J Clin Pathol* 2010, 133: 430-7
 229. Cabibi D, Tarantino G, Barbaria F, Campione M, Craxi A, Di Marco V. Intrahepatic IgG/IgM plasma cells ratio helps in classifying autoimmune liver diseases. *Dig Liver Dis* 2010, 42: 585-92
 230. Stone HJ, Zen Y, Deshpande V. IgG4-related disease. *N Engl J Med* 2012, 366: 539-51
 231. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Ichijo T, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K. IgG4 associated autoimmune hepatitis: a differential diagnosis for classical autoimmune hepatitis. *Gut* 2007, 56: 1471-2
 232. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Kawa S, Nakanuma Y, Kiyosawa K. Immunoglobulin G4-hepatopathy: association of immunoglobulin G4-bearing plasma cells in liver with autoimmune pancreatitis. *Hepatology* 2007, 46: 463-71
 233. Ghazale A, Chari ST, Zhang L, Smyrk TC, Takahashi N, Levy MJ, Topazian MD, Clain JE, Pearson RK, Petersen BT, Vege SS, Lindor K, Farnell MB. Immunoglobulin G4-associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology* 2008, 134: 706-15
 234. Chung H, Watanabe T, Kudo M, Maenishi O, Wakatsuki Y, Chiba T. Identification and characterization of IgG4-associated autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2010, 30: 222-31
 235. Umemura T, Zen Y, Hamano H, Joshita S, Ichijo T, Yoshizawa K, Kiyosawa K, Ota M, Kawa S, Nakanuma Y, Tanaka E. Clinical significance of immunoglobulin G4-associated autoimmune hepatitis. *J Gastroenterol* 2011, 46 Suppl 1: 48-55
 236. Trivedi PJ, Hirschfield GM. Review article: overlap syndromes and autoimmune liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2012, 36: 517-33

Diet & Nutrition

Διαταραχές μεταβολισμού, Υπερλιπιδαιμία, Δυσλιπιδαιμία, Χοληστερίνη λόγω κακής διατροφής, κληρονομικότητας.

Οι δυσλιπιδαιμίες, που κατά κανόνα αφορούν στην αύξηση της χοληστερίνης ή/και των τριγλυκεριδίων, αποτελούν ένα βασικό παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου, επιταχύνοντας τη διαδικασία της αθηρωμάτωσης. Διακρίνονται σε πρωτοπαθείς δυσλιπιδαιμίες, όπου ελαττωματικά γονίδια οδηγούν σε διαταραχές του μεταβολισμού των λιπιδίων, και σε δευτεροπαθείς όπου βασικό ρόλο παίζουν επίκτητοι παράγοντες, όπως η παχυσαρκία και ο σακχαρώδης διαβήτης. Τυπικό παράδειγμα πρωτοπαθούς υπερλιπιδαιμίας είναι και η οικογενής υπερχοληστερολαιμία. Κληρονομείται με τον αυτοσωματικό επικρατούντα χαρακτήρα και η βαρύτητα της νόσου ποικίλλει ανάλογα με το αν πρόκειται για την ομόζυγη ή την ετερόζυγη μορφή. Τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης στο πλάσμα είναι ιδιαίτερα αυξημένα σε πρόσωπα με οικογενή υπερχοληστερολαιμία, και στην ομόζυγη μορφή συνήθως υπερβαίνουν τα 600 mg/dl, ενώ μπορεί να φθάσουν έως και 1.000-1.500 mg/dl. Στην ετερόζυγη μορφή τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης στο πλάσμα είναι συνήθως πάνω από 290 mg/dl. Αυτή η αύξηση της χοληστερίνης μπορεί να παρατηρηθεί ακόμη και αμέσως μετά τη γέννηση του παιδιού.

Η μεγάλη αύξηση της χοληστερίνης από την παιδική ηλικία οδηγεί σε πρώιμη εμφάνιση αθηρωματικής νόσου και των επιπλοκών της, όπως είναι τα εμφράγματα, τα αγγειακά εγκεφαλικά, η περιφερική αποφρακτική αγγειοπάθεια και η στένωση της αορτικής βαλβίδας. Ενδεικτικά, μπορεί να αναφερθεί, ότι τα πρόσωπα με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία που δεν θεραπεύονται θα εμφανίσουν κάποιο καρδιαγγειακό επεισόδιο πριν την ηλικία των 30 ετών, σε ποσοστό 5% οι άνδρες και 1% οι γυναίκες, πριν την ηλικία των 50 ετών, σε ποσοστό 50% οι άνδρες και 20% οι γυναίκες και πριν την ηλικία των 60 ετών, σε ποσοστό 85% οι άνδρες και 50% οι γυναίκες. Στενώσεις των καρωτίδων διαπιστώνονται στο 10% των παιδιών και εφήβων και στο 46% των ενηλίκων, ενώ διαλείπουσα χωλότητα στο 8-16% των ενηλίκων με ετερόζυγη οικογενή υπερχοληστερολαιμία. Από τα μείζονα

πρώιμα καρδιαγγειακά συμβάματα, ποσοστό 9% οφείλεται στην ετερόζυγη μορφή της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, ενώ σε πρόσωπα ηλικίας μικρότερης των 60 ετών, που επέζησαν από έμφραγμα μυοκαρδίου, πάσχει το 3%-5%. Επιπλέον, αν μιλήσουμε για τους πάσχοντες από την ομόζυγη μορφή, που ευτυχώς είναι πολύ σπάνια, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι χωρίς θεραπεία πολλοί δεν θα επιβιώσουν πέρα από τη δεύτερη δεκαετία της ζωής, ενώ σχεδόν όλοι θα εμφανίσουν κλινικά έκδηλη αθηρωματική νόσο μέχρι την ηλικία των 30 ετών.

Όλα τα παραπάνω κάνουν επιτακτική την έγκαιρη διάγνωση της νόσου αυτής, που στην ομόζυγη μορφή της εμφανίζεται σε 1 κάθε 600.000-1.000.000 γεννήσεις, όμως στην ετερόζυγη μορφή της είναι πολύ συχνή και εμφανίζεται σε 1 κάθε 200-500 γεννήσεις. Ένα από τα κριτήρια της νόσου είναι η τιμή της ολικής και LDL-χοληστερίνης: στην ετερόζυγη μορφή τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης στο πλάσμα είναι στους ενήλικες συνήθως πάνω από 290 mg/dl και της LDL-χοληστερίνης πάνω από 190 mg/dl, ενώ στα παιδιά κάτω των 16 ετών τα επίπεδα της ολικής χοληστερόλης στο πλάσμα είναι συνήθως πάνω από 260 mg/dl. Το δεύτερο βασικό διαγνωστικό κριτήριο είναι το θετικό κληρονομικό ιστορικό για πρώιμη αθηρωματική νόσο, η σοβαρή δυσλιπιδαιμία ή η παρουσία κλινικών σημείων σε συγγενείς πρώτου ή δευτέρου βαθμού. Το τρίτο διαγνωστικό κριτήριο είναι η παρουσία κλινικών σημείων, τα οποία περιγράφονται στην επόμενη παράγραφο. Τέλος, το τέταρτο κριτήριο, που θέτει άλλωστε με βεβαιότητα τη διάγνωση, είναι ο γονιδιακός έλεγχος και η διαπίστωση λειτουργικής μετάλλαξης στα γονίδια LDLR, ApoB ή PCSK9.

Ένα βασικό κλινικό σημείο, που οδηγεί με μεγάλη βεβαιότητα στη διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, είναι η εμφάνιση ξανθωμάτων, είτε αυτά βρίσκονται στον ίδιο τον ασθενή, είτε σε πάσχοντες συγγενείς του. Η παρουσία τους αυξάνει τον κίνδυνο για εμφάνιση πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου. Οι βλάβες αυτές αποτελούνται από ινώδη συνδετικό ιστό και μακροφάγα κύττα-

ρα με άφθονα σταγονίδια λίπους στο κυτταρόπλασμά τους και εμφανίζονται συχνότερα στους τένοντες, ενώ στα παιδιά εκδηλώνονται συχνότερα σαν οζώδη ξανθώματα. Βέβαια, τα ξανθώματα μπορούν να εμφανιστούν σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος και σε οποιονδήποτε ιστό. Τα οζώδη δερματικά ξανθώματα είναι ανώδυνα και εμφανίζονται στους αγκώνες, τα γόνατα και τους γλουτούς, μεμονωμένα ή ως πολλαπλές βλάβες. Το μέγεθός τους ποικίλλει από αυτό μιας φακής μέχρι ενός πορτοκαλιού. Τα τενόντια ξανθώματα εντοπίζονται μεταξύ των ινών των τενόντων και κινούνται μαζί με τους τένοντες, δεν φλεγμαίνουν και δεν μεταβάλλουν το χρώμα του υπερκείμενου δέρματος. Σχηματίζονται συνήθως στον αχίλλειο τένοντα, στην κνήμη στην περιοχή της πρόσφυσης του επιγονάτιου τένοντα και στους εκτατικούς μύες των δακτύλων των χεριών. Τα ξανθελάσματα εμφανίζονται στο δέρμα των βλεφάρων και δεν είναι παθογνωμονικά για τη διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας, αφού συνδυάζονται με αυτή μόνο στο 40% των περιπτώσεων και στις υπόλοιπες περιπτώσεις τα επίπεδα χοληστερίνης δεν είναι αυξημένα. Ένα άλλο βασικό κλινικό σημείο για τη διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας είναι το γεροντότοξο, ένας υπόλευκος δακτύλιος από εστεροποιημένη χοληστερόλη, που εμφανίζεται στην περιφέρεια της ίριδας, στον κερατοειδή χιτώνα του οφθαλμού. Η παρουσία της σε πρόσωπα μικρότερα των 45 ετών κάνει εξαιρετικά πιθανή (>80%) τη διάγνωση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας.



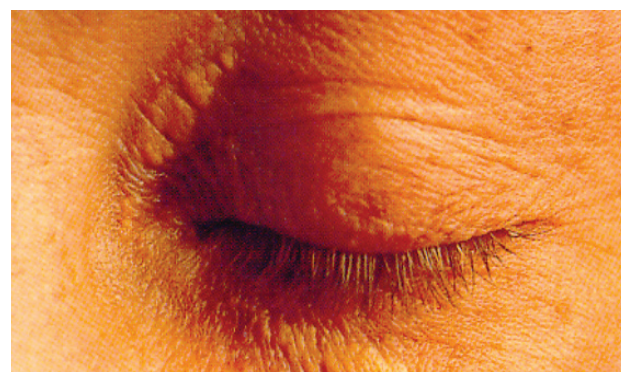
Τενόντια ξανθώματα

Όπως αναφέρθηκε και πιο πάνω, είναι εξαιρετικής σημασίας η έγκαιρη διάγνωση και η αποτελεσματική αντιμετώπιση της οικογενούς υπερχοληστερολαιμίας και αυτό πρέπει να γίνεται οπωσδήποτε όσο πιο νωρίς στην παιδική ηλικία. Στα παιδιά με θετικό κληρονομικό ιστορικό πρώιμης καρδιαγγειακής νόσου ή σοβαρής δυσλιπιδαιμίας είναι λογικό να ελέγχεται το λιπιδαιμικό προφίλ ακό-

μη και στην ηλικία των δυο ετών. Αντίστοιχα, όταν σε ένα παιδί έχει διαπιστωθεί μέτρια ή σοβαρή υπερχοληστερολαιμία είναι λογικό να συστήνεται ο έλεγχος των υπόλοιπων μελών της οικογένειας τουλάχιστον μέχρι το δεύτερο βαθμό συγγένειας. Στα παιδιά χωρίς άλλους καρδιαγγειακούς παράγοντες κινδύνου και χωρίς θετικό κληρονομικό ιστορικό, ο έλεγχος του λιπιδαιμικού προφίλ συστήνεται να γίνεται στην ηλικία των 9 με 11 ετών και σε καμία περίπτωση αργότερα από την ηλικία των 17-21 ετών. Τα δυο πρώτα χρόνια της ζωής οι τιμές της χοληστερόλης είναι πολύ χαμηλές, ενώ και κατά τη διάρκεια της εφηβείας τα επίπεδα μειώνονται και οι μετρήσεις δεν είναι τόσο αξιόπιστες.



Γεροντότοξο και ξανθελάσματα



Ξανθελάσματα



Οζώδη δερματικά ξανθώματα

Hospital Review

ΑΠΟΣΥΝΤΑΓΟΓΡΑΦΗΣΗ ΑΝΤΙΥΠΕΡΤΑΣΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ ΣΕ ΗΛΙΚΙΩΜΕΝΟΥΣ

Η αύξηση της αρτηριακής πίεσης αποτελεί τον κύριο τροποποιησιμο παράγοντα καρδιαγγειακού κινδύνου και έχει αυξημένο επιπολασμό μεταξύ των ηλικιωμένων ή υπερηλικών ασθενών, οι οποίοι συνήθως έχουν επιπρόσθετες συννοσηρότητες. Η υπέρταση μπορεί να αντιμετωπιστεί με τη χρήση αντιυπερτασικών φαρμάκων, που μειώνουν τον κίνδυνο εγκεφαλικών επεισοδίων και καρδιακής ανεπάρκειας σε κάθε ηλικιακή ομάδα. Η φαρμακευτική αγωγή, αν και γενικά ξεκινάει από μικρότερες ηλικίες, αποτελεί συνοδοιπόρο κάθε ηλικιωμένου συνήθως μέχρι το τέλος της ζωής του. Παρά τα οφέλη της αντιυπερτασικής θεραπείας, έχουν αναγνωριστεί σημαντικές παρενέργειες (υπόταση, συγκοπή, οξεία νεφρική ανεπάρκεια, και ηλεκτρολυτικές διαταραχές), που εκδηλώνονται ανεξάρτητα από την ηλικία, αλλά έχουν περισσότερο αρνητικές συνέπειες στους ηλικιωμένους. Αυτό συμβαίνει κυρίως γιατί τα φάρμακα παρουσιάζουν διαφοροποιήσεις στη φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική σε μεγαλύτερη σε σχέση με τη μικρότερη ηλικία. Επίσης, οι ηλικιωμένοι πιο συχνά λαμβάνουν φάρμακα για επιπρόσθετες συννοσηρότητες, με αποτέλεσμα να καταγράφονται αλληλεπιδράσεις μεταξύ των αντιυπερτασικών και άλλων μη αντιυπερτασικών φαρμάκων. Για το λόγο αυτό, οι κατευθυντήριες οδηγίες υποστηρίζουν ότι η αντιυπερτασική αγωγή στους ηλικιωμένους και ευάλωτους ασθενείς θα πρέπει να εξατομικεύεται. Συχνά αποτελεί κλινικό δίλημμα το εάν θα πρέπει με κάθε τρόπο να στοχεύεις στην επιμήκυνση της επιβίωσης ή να δίνεις προτεραιότητα, με βάση τα κλινικά χαρακτηριστικά του

ηλικιωμένου εξεταζόμενου, στη βελτίωση της ποιότητας ζωής του.

Μια μέθοδος για να πετύχεις βελτίωση της ποιότητας ζωής είναι η αποκλιμάκωση της φαρμακευτικής αγωγής (αποσυνταγογράφηση). Η αποσυνταγογράφηση είναι μια θεραπευτική προσέγγιση που αφαιρεί, υπό προσεκτική επίβλεψη, ένα ή περισσότερα φάρμακα που θεωρούνται από το θεράποντα ιατρό μη κλινικά χρήσιμα ή επιβλαβή και έχει στόχο να θεραπεύσει την πολυφαρμακία και να βελτιώσει τις κλινικές εκβάσεις. Έτσι, λοιπόν, στο πλαίσιο των αντιυπερτασικών φαρμάκων, ο ιατρός που σκέφτεται την αποσυνταγογράφηση, οφείλει να θεωρήσει αν ένα φάρμακο μπορεί να εκθέσει τον ηλικιωμένο σε μεγαλύτερο κίνδυνο συγκοπής, οξείας νεφρικής ανεπάρκειας, ή απώλεια στήριξης (με ή χωρίς κάταγμα). Επίσης, ο ιατρός θα πρέπει να συνεκτιμήσει το αν ο παραπάνω κίνδυνος είναι μεγαλύτερος από την πρόληψη κάποιου επικείμενου εγκεφαλικού επεισοδίου. Μια άλλη περίπτωση, στην οποία ένα φάρμακο κρίνεται μη ωφέλιμο για τον ασθενή, είναι σε ασθενείς τελικού σταδίου, όπου το όποιο καρδιαγγειακό όφελος είναι πολύ μικρό (για τον ίδιο τον ασθενή) και σίγουρα οι παρενέργειες μεγεθύνονται με τη συνέχιση του φαρμάκου. Μια επιπρόσθετη πληροφορία, σε σχέση με τις παρενέργειες αντιυπερτασικών φαρμάκων, είναι το ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν μέρος στις κλινικές μελέτες είναι **1)** υπό την άγρυπνη παρακολούθηση των ερευνητών, και **2)** σε καλύτερη βιολογική κατάσταση, σε σχέση με τους ασθενείς στο γενικό πληθυσμό που είναι περισσότερο ευάλωτοι στις παρενέργειες.

Η αποσυνταγογράφηση, γενικά, πραγματοποιείται **1)** μετά από παρενέργειες σε ευάλωτους ή μη αυτοεξυπηρετούμενους ασθενείς (τρόφιμους σε οίκους ευγηρίας), και **2)** σε ασθενείς που εισάγονται στα νοσοκομεία μετά από απώλεια στήριξης και κάταγμα ή ηλεκτρολυτικές διαταραχές και οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Στην τελευταία περίπτωση, όμως, η αποσυνταγογράφηση είναι μονόδρομος και μάλλον θεωρείται καθυστερημένη, εφόσον η παρενέργεια έχει ήδη εκδηλωθεί. Αυτό που είναι σημαντικότερο θα ήταν η έγκαιρη αποσυνταγογράφηση, πριν δηλαδή εκδηλωθεί η παρενέργεια. Έχουμε αποδεκτά κλινικά εργαλεία για να το κάνουμε; Επίσης, σε έναν ασυμπτωματικό ασθενή, που σκεφτόμαστε αποσυνταγογράφηση για να αποφύγουμε μια πτώση στο έδαφος, μήπως τον εκθέσουμε σε κίνδυνο εγκεφαλικού επεισοδίου ως αποτέλεσμα αρρυθμιστής υπέρτασης;

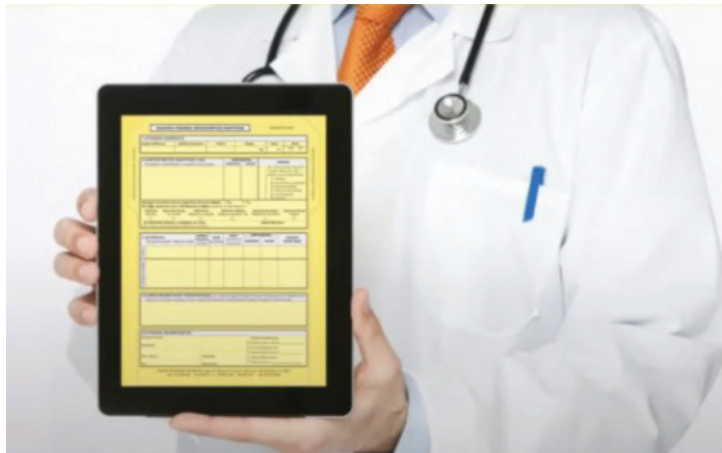
Υπάρχουν ενδείξεις, ότι η αποσυνταγογράφηση θα μπορεί να θεωρείται σε υπερήλικες (>80 ετών): **1)** χωρίς υποκείμενη καρδιαγγειακή νόσο **2)** με ενδείξεις ενδιάμεσου ή μεγαλύτερου βαθμού ευαλωτότητα, **3)** επηρεασμένη νοητική λειτουργία, **4)** σε υψηλό κίνδυνο συγκοπής ή πτώσης ή **5)** σε αυτούς με μικρό προσδόκιμο επιβίωσης, λόγω συνυπάρχουσας σημαντικής συννοσηρότητας. Βέβαια, το πρόβλημα εδώ είναι το πως ορίζεται ο υψηλός κίνδυνος συγκοπής ή αιφνίδια απώλειας στήριξης, ποιος είναι ο περισσότερος ή λιγότερος ευάλωτος και το ποιος ουδός νοητικής έκπτωσης είναι κλινικά σημαντικός. Μια επιπρόσθετη ομάδα ηλικιωμένων ασθενών, στους οποίους θα πρέπει να θεωρείται η αποσυνταγογράφηση, είναι οι ηλικιωμένοι με χαμηλή αρτηριακή πίεση που δεν οφείλεται σε σημαντική συννοσηρότητα (π.χ. καρκίνος ή τελικού σταδίου καρδιακή ανεπάρκεια). Αν και οι ηλικιωμένοι με χαμηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης παραμένουν επί μεγάλο χρονικό διάστημα ασυμπτωματικοί, έχουν αυξημένο κίνδυνο συγκοπής ή υποτασικών επεισοδίων με αιφνίδια απώλεια στήριξης. Μεταξύ των ηλικιωμένων με χαμηλά επίπεδα αρτηριακής πίεσης, οι πιο ευάλωτοι (π.χ. διαμένοντες σε οίκους ευγηρίας, μη αυτοεξυπηρετούμενοι) και αυτοί που λαμβάνουν 2 ή περισσότερα αντιυπερτασικά φάρμακα φαίνεται να είναι σε μεγαλύτερο κίνδυνο παρενεργειών. Αντιθέτως, η αποσυνταγογράφηση δεν είναι εφικτή, όταν η υπέρταση είναι αρρυθμιστή και σε ασθενείς που λαμβάνουν κατηγορίες αντιυπερτασικών φαρμάκων για καρδιαγγειακές ενδείξεις πέραν της υπέρτασης. Για παράδειγμα, δεν είναι κλινικά αποδεκτό να διακόψουμε τους β-αποκλειστές σε υπερτασικούς με καρδιακή ανεπάρκεια ή κολπική μαρμαρυγή.

Αφού έχουμε αποφασίσει αποσυνταγογράφηση στον

κατάλληλο ηλικιωμένο ασθενή, έχοντας πρώτα μετρήσει συστηματικά τα επίπεδα της αρτηριακής πίεσης, θα πρέπει να επιλέξουμε ποιο ή ποια φάρμακα θα διακόψουμε, και με τι τρόπο θα το κάνουμε. Οι β-αποκλειστές θα πρέπει να διακόπτονται σταδιακά με αποκλιμάκωση της δόσης. Και για τα διουρητικά της αγκύλης, ειδικά όταν λαμβάνονται σε ενδιάμεσες ή μεγάλες δόσεις, χρειάζεται σταδιακή αποκλιμάκωση πριν την οριστική διακοπή, προς αποφυγή απότομης κατακράτησης νερού και νατρίου. Αποκλιμάκωση της δόσης πριν τη διακοπή είναι επίσης σκόπιμη, όταν ο ηλικιωμένος λαμβάνει κάποιο φάρμακο στη μέγιστη ημερήσια δοσολογία. Η αποκλιμάκωση των δόσεων ή η οριστική απόσυρση καθενός από τα φάρμακα που έχουμε διαλέξει να αποσυνταγογραφήσουμε θα πρέπει να γίνεται κάθε 4 εβδομάδες, μετρώντας πάντα την αρτηριακή πίεση. Ενδεχόμενες παρενέργειες της αποκλιμάκωσης είναι η απότομη αύξηση της αρτηριακής πίεσης, το αίσθημα παλμών, τα περιφερικά οιδήματα ή σπανίως τα καρδιαγγειακά επεισόδια.

Με δεδομένο ότι δεν υπάρχουν ικανές μελέτες που να υποστηρίζουν την ασφάλεια της αποσυνταγογράφησης, προς το παρόν έχει ένδειξη μόνο σε περίπτωση ανακúπτουσας παρενεργείας ή μετά από ενημέρωση των ασθενών για πιθανές αρνητικές συνέπειες. Σημειώνω, ότι οι αρνητικές συνέπειες της αποσυνταγογράφησης, ως προς τα καρδιαγγειακά επεισόδια, έχουν φανεί στη μελέτη HYVET, αν και τα αποτελέσματα της μελέτης HYVET θα πρέπει να ερμηνεύονται με κριτική διάθεση.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμακευτικών Σκευασμάτων & Εμβολίων Κίτρινη Κάρτα Ε.Ο.Φ. Φαρμακοεπαγρύπνηση



1. Η PRAC ξεκίνησε την επανεξέταση της ασφάλειας των φαρμάκων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη

10 Φεβρουαρίου 2023 | EMA/56626/2023

Η επιτροπή ασφάλειας του EMA (PRAC) ξεκίνησε την επανεξέταση των φαρμάκων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη μετά από ανησυχίες σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης του συνδρόμου οπίσθιας αναστρέψιμης εγκεφαλοπάθειας (PRES) και του συνδρόμου αναστρέψιμης εγκεφαλικής αγγειοσύσπασης (RCVS), δηλαδή παθήσεων που επηρεάζουν τα αιμοφόρα αγγεία του εγκεφάλου. Η ψευδοεφεδρίνη λαμβάνεται από το στόμα και χρησιμοποιείται μόνη της ή σε συνδυασμό με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της ρινικής συμφόρησης (βουλωμένη μύτη) που οφείλεται σε κρυολόγημα, γρίπη ή αλλεργία.

Το PRES και το RCVS μπορεί να προκαλέσουν μειωμένη αιμάτωση (ισχαιμία) στον εγκέφαλο και σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσουν σοβαρές και απειλητικές για τη ζωή επιπλοκές. Τα συνήθη συμπτώματα που σχετίζονται με το PRES και το RCVS περιλαμβάνουν πονοκέφαλο, ναυτία και επιληπτικές κρίσεις.

Η επανεξέταση ακολουθεί νέα δεδομένα από ένα μικρό αριθμό περιπτώσεων PRES και RCVS σε άτομα που χρησιμοποιούσαν φάρμακα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη, τα οποία αναφέρθηκαν σε βάσεις δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης και στην ιατρική βιβλιογραφία.

Τα φάρμακα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη είναι γνωστό ότι ενέχουν κίνδυνο καρδιαγγειακών και εγκεφαλοαγγειακών ισχαιμικών επεισοδίων (παρενέργειες που αφορούν ισχαιμία στην καρδιά και τον εγκέφαλο), συμπεριλαμβανόμενου του εγκεφαλικού επεισοδίου και της καρδιακής προσβολής (έμφραγμα). Στις πληροφορίες προϊόντος των φαρμάκων αυτών περιλαμβάνονται ήδη περιορισμοί και προειδοποιήσεις για τη μείωση αυτών των κινδύνων.

Λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα του PRES και του RCVS, το συνολικό προφίλ ασφάλειας της ψευδοεφεδρίνης και τις ενδείξεις για τις οποίες έχουν εγκριθεί τα φάρμακα, η PRAC θα επανεξετάσει τα διαθέσιμα στοιχεία και θα αποφασίσει εάν οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμάκων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν σε ολόκληρη την ΕΕ.

Λαμβάνοντας υπόψη τη σοβαρότητα του PRES και του RCVS, το συνολικό προφίλ ασφάλειας της ψευδοεφεδρίνης και τις ενδείξεις για τις οποίες έχουν εγκριθεί τα φάρμακα, η PRAC θα επανεξετάσει τα διαθέσιμα στοιχεία και θα αποφασίσει εάν οι άδειες κυκλοφορίας των φαρμάκων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη θα πρέπει να διατηρηθούν, να τροποποιηθούν, να ανασταλούν ή να ανακληθούν σε ολόκληρη την ΕΕ.

Περισσότερες πληροφορίες για το φάρμακο

Η ψευδοεφεδρίνη δρα διεγείροντας τις νευρικές απολήξεις ώστε να απελευθερωθεί η χημική ουσία νοραδρεναλίνη, η οποία προκαλεί τη συστολή (στένωση) των αιμοφόρων αγγείων. Αυτό μειώνει την ποσότητα του υγρού που απελευθερώνεται από τα αγγεία, με αποτέλεσμα το πρήξιμο και η παραγωγή βλέννας στη μύτη να μειώνονται.

Τα φάρμακα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη είναι εγκεκριμένα σε διάφορα κράτη μέλη της ΕΕ μόνο τους ή σε συνδυασμό με φάρμακα για τη θεραπεία των συμπτωμάτων του κρυολογήματος και της γρίπης, όπως ο πονοκέφαλος, ο πυρετός και ο πόνος, ή της αλλεργικής ρινίτιδας (φλεγμονή των ρινικών διόδων) σε άτομα με ρινική συμφόρηση.

Εντός της ΕΕ, τα φάρμακα που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη διατίθενται με διάφορες εμπορικές ονομασίες, συμπεριλαμβανομένων των Actifed, Aerinaze, Aspirin Complex, Clarinase, Humex rhume και Nurofen Cold and Flu.

Περισσότερες πληροφορίες για τη διαδικασία

Η επανεξέταση των φαρμάκων που περιέχουν ψευδοεφεδρίνη ξεκίνησε κατόπιν αιτήματος του Γαλλικού οργανισμού φαρμάκων (ANSM) σύμφωνα με το Άρθρο 31 της Οδηγίας 2001/83/EC.

Η επανεξέταση διενεργείται από την Επιτροπή Αξιολόγησης Κινδύνου Φαρμακοεπαγρύπνησης (PRAC), την επιτροπή που είναι αρμόδια για την αξιολόγηση των θεμάτων ασφάλειας των φαρμάκων για τον άνθρωπο, η οποία θα διατυπώσει σειρά συστάσεων. Οι συστάσεις της PRAC θα διαβιβαστούν στη συνέχεια στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), υπεύθυνη για θέματα που αφορούν φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία θα υιοθετήσει μια γνώμη. Το τελικό στάδιο της διαδικασίας επανεξέτασης είναι η έκδοση από την Ευρωπαϊκή Επιτροπή μιας νομικά δεσμευτικής απόφασης που ισχύει σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.

2. Ο EMA επιβεβαιώνει μέτρα για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου σοβαρών παρενεργειών με αναστολείς κινασών Janus για χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές

27 January 2023 | EMA/27681/2023

Στις 23 Ιανουαρίου 2023, η επιτροπή φαρμάκων ανθρώπινης χρήσης (CHMP) του EMA ενέκρινε τα μέτρα που συνέστησε η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης και Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) για την ελαχιστοποίηση του κινδύνου σοβαρών παρενεργειών με τους αναστολείς κινασών Janus (JAK) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών. Αυτές οι παρενεργείες περιλαμβάνουν καρδιαγγειακές παθήσεις, θρόμβους αίματος, καρκίνο και σοβαρές λοιμώξεις.

Αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να χρησιμοποιούνται στους ακόλουθους ασθενείς μόνο εάν δεν υπάρχουν κατάλληλες εναλλακτικές λύσεις θεραπείας: άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω, άτομα με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών προβλημάτων (όπως καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο), άτομα που καπνίζουν ή κάπνιζαν για μεγάλο χρονικό διάστημα στο παρελθόν και άτομα με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου.

Οι αναστολείς JAK θα πρέπει να χρησιμοποιούνται με προσοχή σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου για θρόμβους αίματος στους πνεύμονες και στις εν τω βάθει φλέβες (φλεβική θρομβοεμβολή, ΦΘΕ) εκτός από αυτούς που αναφέρονται παραπάνω. Περαιτέρω, οι δόσεις θα πρέπει να μειώνονται

σε ομάδες ασθενών που διατρέχουν κίνδυνο ΦΘΕ, καρκίνου ή μείζονος σημασίας καρδιαγγειακών προβλημάτων, όπου είναι δυνατόν.

Οι συστάσεις προκύπτουν μετά από ανασκόπηση των διαθέσιμων δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων των τελικών αποτελεσμάτων μιας κλινικής δοκιμής¹ του JAK αναστολέα Xeljanz (τοφασιτινίμη) και προκαταρκτικών ευρημάτων από μια μελέτη παρατήρησης που περιλαμβάνει το Olumiant. Η ανασκόπηση περιελάμβανε επίσης συμβουλές από ομάδα εμπειρογνομόνων από ρευματολόγους, δερματολόγους, γαστρεντερολόγους και εκπροσώπους των ασθενών.

Η ανασκόπηση επιβεβαίωσε ότι το Xeljanz αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών προβλημάτων, καρκίνου, ΦΘΕ, σοβαρών λοιμώξεων και θανάτου από οποιαδήποτε αιτία σε σύγκριση με φάρμακα που ανήκουν στην κατηγορία των αναστολέων TNF-άλφα. Ο EMA κατέληξε τώρα στο συμπέρασμα ότι αυτά τα ευρήματα ασφαλείας ισχύουν για όλες τις εγκεκριμένες χρήσεις των αναστολέων JAK σε χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές (ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, ατοπική δερματίτιδα και γυροειδής αλωπεκία).

Οι πληροφορίες προϊόντος για τους αναστολείς JAK που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών θα επικαιροποιηθούν με τις νέες συστάσεις και προειδοποιήσεις. Επιπλέον, το εκπαιδευτικό υλικό για τους ασθενείς και τους επαγγελματίες υγείας θα αναθεωρηθεί αναλόγως.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Οι αναστολείς κινασών Janus (JAK) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών έχει διαπιστωθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών προβλημάτων (όπως καρδιακή προσβολή ή εγκεφαλικό επεισόδιο), καρκίνου, θρόμβων αίματος στους πνεύμονες και σε εν τω βάθει φλέβες, σοβαρών λοιμώξεων και θανάτου σε σύγκριση με τους αναστολείς TNF άλφα.
- Αυτοί οι αναστολείς JAK (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq και Jyseleca) χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μιας ή περισσότερων από τις ακόλουθες χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές: ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, ατοπική δερματίτιδα και γυροειδής αλωπεκία.
- Εάν είστε ηλικίας 65 ετών και άνω, έχετε αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών καρδιαγγειακών προβλημάτων ή καρκίνου ή εάν καπνίζετε ή κάπνιζατε για μεγάλο χρονικό διάστημα στο παρελθόν, θα πρέπει να

σας συνταγογραφούνται αυτά τα φάρμακα μόνο εάν δεν υπάρχουν κατάλληλες εναλλακτικές λύσεις θεραπείας για εσάς.

- Εάν έχετε ορισμένους παράγοντες κινδύνου, ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει τη δόση του αναστολέα JAK ή να αλλάξει θεραπεία ανάλογα με τη φλεγμονώδη διαταραχή σας και τον αναστολέα JAK που λαμβάνετε για τη θεραπεία της.
- Εάν, σε οποιοδήποτε στάδιο κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας, αισθανθείτε πόνο ή σφίξιμο στο στήθος (που μπορεί να επεκταθεί στα χέρια, το σαγόνι, το λαιμό και την πλάτη), δύσπνοια, κρύο ιδρώτα, ζάλη, ξαφνική ζάλη, αδυναμία στα χέρια και τα πόδια ή συγκεχυμένη ομιλία, επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας.
- Εξετάζετε το δέρμα σας περιοδικά και ενημερώστε το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε νέες αναπτύξεις στο δέρμα.
- Εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις σχετικά με τη θεραπεία σας, μιλήστε με το γιατρό σας.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας

- Μια ανασκόπηση του EMA διαπίστωσε ότι, σε σύγκριση με τους αναστολείς TNF-άλφα, οι αναστολείς κινασών Janus (JAK) που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών (ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, ατοπική δερματίτιδα και γυροειδής αλωπεκία) συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων (MACE), φλεβικής θρομβοεμβολής (ΦΘΕ), κακοήθειας, σοβαρών λοιμώξεων και ολικής θνησιμότητας.
- Η ανασκόπηση περιελάμβανε τα τελικά αποτελέσματα μιας ανοικτής κλινικής δοκιμής (ORAL Surveillance study)² του αναστολέα JAK Xeljanz (τοφαστινίμη) σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα και παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου, η οποία διαπίστωσε υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης των εν λόγω συμβάντων με το Xeljanz από ό,τι με τους αναστολείς TNF-άλφα.
- Τα προκαταρκτικά ευρήματα από μια μελέτη παρατήρησης (B023) που περιλαμβάνει έναν άλλο αναστολέα JAK, το Olumiant (βαριστινίμη), υποδηλώνουν επίσης αυξημένο κίνδυνο MACE και ΦΘΕ σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που έλαβαν θεραπεία με Olumiant σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν θεραπεία με αναστολείς TNF-άλφα.
- Ο EMA κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι αναγνωρισμένοι κίνδυνοι ισχύουν για όλους τους αναστολείς JAK που έχουν εγκριθεί για τη θεραπεία χρόνιων φλεγμο-

νωδών διαταραχών.

- Τα εν λόγω φάρμακα (Xeljanz, Cibinqo, Olumiant, Rinvoq και Jyseleca) θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο στους ακόλουθους ασθενείς εάν δεν υπάρχουν κατάλληλες εναλλακτικές θεραπευτικές λύσεις: σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω, σε όσους είναι νυν ή παλαιότεροι μακροχρόνιοι καπνιστές, σε όσους έχουν ιστορικό αθηροσκληρωτικής καρδιαγγειακής νόσου ή άλλους παράγοντες καρδιαγγειακού κινδύνου ή σε όσους έχουν άλλους παράγοντες κινδύνου κακοήθειας. Συνιστάται επίσης προσεκτική χρήση σε ασθενείς με γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΦΘΕ εκτός από αυτούς που αναφέρονται παραπάνω.
- Εάν απαιτούνται αναστολείς JAK σε ασθενείς με αυτούς τους παράγοντες κινδύνου, μπορεί να συνιστάται χαμηλότερη δόση, ανάλογα με το φάρμακο, την ένδειξη και τον συγκεκριμένο παράγοντα κινδύνου.
- Οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να συζητούν με τους ασθενείς τους για τους κινδύνους που σχετίζονται με τους αναστολείς JAK.
- Συνιστάται στους επαγγελματίες υγείας να διενεργούν περιοδικές εξετάσεις του δέρματος των ασθενών τους για να ελέγχουν για καρκίνο του δέρματος, ιδίως για τους ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο για καρκίνο του δέρματος.
- Θα αποσταλεί επιστολή σε όλους τους επαγγελματίες υγείας που αναμένεται να συνταγογραφούν τα εν λόγω φάρμακα για να τους ενημερώσει για το αποτέλεσμα της επανεξέτασης. Οι πλήρεις συστάσεις θεραπείας θα συμπεριληφθούν στην επικαιροποιημένη περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος και στο εκπαιδευτικό υλικό για τα αντίστοιχα προϊόντα.

Περισσότερα για τα φάρμακα

Οι αναστολείς κινασών Janus που αποτελούν αντικείμενο της παρούσας επανεξέτασης είναι οι Cibinqo (αμπροσιτινίμη), Jyseleca (φιλγοτινίμη), Olumiant (μπαριστινίμη), Rinvoq (ουπαδασιτινίμη) και Xeljanz (τοφαστινίμη). Αυτά τα φάρμακα χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία διαφόρων χρόνιων φλεγμονωδών διαταραχών (ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα, νεανική ιδιοπαθής αρθρίτιδα, αξονική σπονδυλοαρθρίτιδα, ελκώδης κολίτιδα, ατοπική δερματίτιδα και γυροειδής αλωπεκία). Οι δραστικές ουσίες σε αυτά τα φάρμακα δρουν αναστέλλοντας τη δράση ενζύμων γνωστών ως κινάσες Janus. Τα ένζυμα αυτά διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διαδικασία της φλεγμονής που εμφανίζεται σε αυτές τις διαταραχές. Με τον αποκλεισμό της δράσης των ενζύμων, τα φάρμακα συμβάλλουν στη μείωση της φλεγμονής και άλλων συμπτωμάτων αυτών των διατα-

ραχών.

Ορισμένοι αναστολείς JAK (Jakavi και Inrebic) χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία μυελοϋπερπλαστικών διαταραχών η ανασκόπηση δεν συμπεριέλαβε αυτά τα φάρμακα. Η ανασκόπηση δεν κάλυψε επίσης τη χρήση του Olumiant στη βραχυπρόθεσμη θεραπεία του COVID-19, η οποία ήταν υπό αξιολόγηση από τον EMA εκείνη την περίοδο.

Περισσότερα για τη διαδικασία

Η επανεξέταση των αναστολέων JAK στη θεραπεία φλεγμονωδών διαταραχών ξεκίνησε κατόπιν αιτήματος της Ευρωπαϊκής Επιτροπής, με βάση το άρθρο 20 του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004.

Η επανεξέταση διεξήχθη από την Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης και Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC), την επιτροπή που είναι αρμόδια για την αξιολόγηση θεμάτων ασφαλείας των φαρμάκων για τον άνθρωπο, η οποία διατύπωσε σειρά συστάσεων στις 27 Οκτωβρίου 2022. Οι συστάσεις της PRAC απεστάλησαν στην Επιτροπή Φαρμάκων για Ανθρώπινη Χρήση (CHMP), αρμόδια για ερωτήματα που αφορούν φάρμακα για ανθρώπινη χρήση, η οποία ενέκρινε τη γνώμη του Οργανισμού. Κατόπιν περαιτέρω επανεξέτασης της σύστασης της του Οκτωβρίου 2022, η PRAC εξέδωσε επικαιροποίηση στις 12 Ιανουαρίου 2023 για την περαιτέρω ευθυγράμμιση των συστάσεων δοσολογίας για τα φάρμακα που αφορά η διαδικασία. Οι αναθεωρημένες συστάσεις της PRAC απεστάλησαν στην CHMP, η οποία ενέκρινε τη γνώμη του Οργανισμού. Η γνώμη της CHMP θα διαβιβαστεί τώρα στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία θα εκδώσει τελική νομικά δεσμευτική απόφαση που θα ισχύει σε όλα τα κράτη μέλη της ΕΕ.

- 1 Ytterberg SR, et al. Καρδιαγγειακός κίνδυνος και κίνδυνος καρκίνου με την τοφασιτινίμη στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927
- 2 Ytterberg SR, et al. Καρδιαγγειακός κίνδυνος και κίνδυνος καρκίνου με την τοφασιτινίμη στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. *New Engl J Med* 2022;386(4):316-326. doi: 10.1056/NEJMoa2109927

Νεκρολογία

ΔΗΜΗΤΡΗΣ ΛΟΥΚΟΠΟΥΛΟΣ



Ο Δημήτρης Λουκόπουλος ήταν Καθηγητής Παθολογίας του Πανεπιστημίου Αθηνών και Συνεργαζόμενος Ερευνητής στο Εργαστήριο Αιματολογίας του ΙΙΒΕΑΑ. Γεννήθηκε στην Καβάλα το 1935 και αποφοίτησε από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών από όπου και έλαβε το Διδακτορικό του.

Έλαβε υποτροφίες από το Ίδρυμα Κρατικών Υποτροφιών, τη Γαλλική Κυβέρνηση, το Εθνικό Ινστιτούτο Υγείας των ΗΠΑ (NIH), και τη Διεθνή Επιτροπή Ατομικής Ενέργειας. Μετεκπαιδεύτηκε στο Πανεπιστήμιο του Παρισιού (Hôpital Saint-Louis), στο Πανεπιστήμιο της Utah, και στο Πανεπιστήμιο Harvard.

Κατά τα έτη 1993-2002 διετέλεσε Διευθυντής της Α΄ Παθολογικής Κλινικής και του ομώνυμου Εργαστηρίου του Πανεπιστημίου Αθηνών στο Λαϊκό Νοσοκομείο.

Από το 2002-2005 άσκησε καθήκοντα Διοικητικού Διευθυντή του Ιδρύματος Ιατροβιολογικών Ερευνών της Ακαδημίας Αθηνών (ΙΙΒΕΑΑ).

Από το 2002 έως το τέλος ηγείτο του Εργαστηρίου Αιματολογίας του ΙΙΒΕΑΑ.

Διετέλεσε Πρόεδρος και ενεργό μέλος της Ελληνικής Αιματολογικής Εταιρείας, Μέλος της Επιτροπής Εκπαίδευσης στην Αιματολογία και Project Leader (μέσω Προγράμματος Leonardo da Vinci) της Ευρωπαϊκής Αιματολογικής Εταιρείας (European Haematology Association, EHA) για την αναγνώριση (accreditation) της εκπαίδευσης στην Αιματολογία στην Ευρώπη (2002 μέχρι 2007), και μέλος της Διεθνούς Επιτροπής (International Committee) της Αμερικανικής Αιματολογικής Εταιρείας (American Society of Hematology).

Διετέλεσε ακόμη Πρόεδρος ή μέλος πολλών Διοικητικών Επιτροπών των Υπουργείων Παιδείας και Υγείας, και της ΓΓΕΚ (πρώην ΓΓΕΤ), και εκπρόσωπος της Ελλάδος σε Επιτροπές BIOMED της Ευρωπαϊκής Ένωσης.

Διετέλεσε αντιπρόεδρος της Διοικούσας Επιτροπής του Πανεπιστημίου Στερεάς Ελλάδος και Πρόεδρος του αντίστοιχου Ειδικού Λογαριασμού Κονδυλίων Έρευνας.

Υπήρξε μέλος του ΔΣ και Διευθυντεύων (επί εξάμηνο) στο Ελληνικό Ινστιτούτο Pasteur

Οι κύριες ερευνητικές δραστηριότητές του περιελάμβαναν την μελέτη της παθοφυσιολογίας των θαλασσαιμικών συνδρόμων και τη μοριακή ταυτοποίηση των υποκείμενων γενετικών βλαβών.

Ο Καθηγητής Δημήτρης Λουκόπουλος με την ερευνητική του δραστηριότητα συνέβαλε καθοριστικά στην ευρεία εφαρμογή της τεχνολογίας για την προγεννητική διάγνωση της θαλασσαιμίας και των αιμοσφαιρινοπαθειών (βιοσυνθετικά κατά τα πρώτα στάδια, και στη συνέχεια με εφαρμογή τεχνικών Μοριακής Βιολογίας) με τη δημιουργία Ειδικής Μονάδας Θαλασσαιμίας, όπου αναπτύχθηκαν και προτυπώθηκαν οι νεότερες τεχνολογίες

Η προσπάθεια αυτή είχε γενικής αναγνώρισης και αποτέλεσε πρότυπο για την μεταφορά της εμπειρίας και τεχνολογίας σε πολλές άλλες χώρες και ανακούφισε την Ελλάδα από τον τεράστιο αντίκτυπο αυτών των γενετικών νόσων.

Επιπλέον, με την ένταξη των μοριακών τεχνικών στο ιατρικό εργαστήριο, άνοιξε το δρόμο για τη σημερινή ευρεία εφαρμογή της μοριακής βιολογίας στην Αιματολογία, καθώς και τη μελέτη των αιματολογικών κακοηθειών με έμφαση στις κακοήθειες της μυελικής σειράς με σκοπό την κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών παθογένειας, τη γενετική διαγνωστική και την ανάδειξη προγνωστικών δεικτών για αυτές τις καταστάσεις. Το τελευταίο του εγχείρημα ήταν η "αναδιοργάνωση" της πρόληψης της θαλασσαιμίας και των λοιπών συχνών κληρονομικών νοσημάτων με την εφαρμογή νέων τεχνολογιών (NGS). Οραματιζόταν την δημιουργία ενός Εθνικού Δικτύου Πρόληψης

Κληρονομικών Νοσημάτων με σαφείς και προκαθορισμένες αρμοδιότητες των εμπλεκόμενων Φορέων ανάλογα με την εμπειρογνωμοσύνη τους, που θα εξασφάλιζε τόσο οικονομία κλίμακος όσο και την επιτυχή αναβάθμιση της πρόληψης με την εισαγωγή και την σταδιακή αξιοποίηση των νέων τεχνολογιών γονιδιωματικής ανάλυσης.

Η ερευνητική του δραστηριότητα είχε επιχορηγηθεί από Εθνικούς και Διεθνείς Οργανισμούς. Είχε περισσότερες από 200 δημοσιεύσεις σε διεθνή επιστημονικά περιοδικά με κριτές.

Είχε λάβει τις διακρίσεις:

- Officier de l'Ordre National du Mérite, από τη Γαλλική Κυβέρνηση, (1987), και
- Βραβείο της Ακαδημίας των Αθηνών (2001), για τη συμβολή του στην εκρίζωση της θαλασσαιμίας στην Ελλάδα

Ο Δημήτρης Λουκόπουλος ήταν ένας ερευνητής με όραμα, ικανός και αθεράπευτα ενθουσιώδης, πολύ παραπάνω από το εθνικό επίπεδο.

Ήταν ένας Δάσκαλος της Αιματολογίας που όχι μόνο επηρέασε αλλά και διαμόρφωσε μια ολόκληρη γενιά μαθητών, δίνοντας τους σύγχρονα επιστημονικά εφόδια και ανοίγοντας τους ορίζοντες. Δημιούργησε διεπιστημονικές

ομάδες με ισχυρούς δεσμούς που διατηρήθηκαν μέσα στο πέρασμα των ετών.

Ευπροσήγορος, άοκνος, ευγενής, ψύχραιμος, βαθύτατα καλλιεργημένος, συμβιβαστικός και όχι επιστημονικά εριστικός και αλαζών, κινούμενος με άνεση στο διεθνές περιβάλλον έδωσε ευκαιρίες στους νεότερους τόσο δια του προσωπικού του παραδείγματος όσο και της επαφής μαζί του, τους μετέδωσε στοιχεία από το δικό του πρότυπο, του ακαδημαϊκού οραματιστή, ιατρού-ερευνητή σε διεθνές περιβάλλον που ο καθένας συνδύασε με τα δικά του στοιχεία ώστε να διαμορφώσει την προσωπική του επιστημονική ταυτότητα.

Διέθετε αστείρευτη νεότητα ψυχής και πνεύματος, πάντοτε έτοιμος να υποβάλλει άλλο ένα ερευνητικό πρόγραμμα, να επικαιροποιήσει ένα βιβλίο αιματολογίας, να οχλήσει τους φίλους του ανά τον κόσμο ώστε να στείλει έναν ακόμη νέο για διδακτορικό ή μετεκπαίδευση. Και όλα αυτά με ηρεμία, χιούμορ, αισιοδοξία, συγκαταβατικότητα και περιηγητική διάθεση στον κόσμο.

Υπήρξε μια εμβληματική προσωπικότητα της Αιματολογίας. Το έργο του, ο τρόπος σκέψης του και το όραμά του αποτελεί τη παρακαταθήκη του στις επερχόμενες γενιές Αιματολόγων.

ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΣΠΥΡΟΠΟΥΛΟΣ



Ο Καθηγητής Νικόλαος Σπυρόπουλος διετέλεσε επί μακρόν Καθηγητής και Διευθυντής της Κλινικής Διαγνωστικής και Ακτινολογίας Στόματος. Ο Καθηγητής Νικόλαος Σπυρόπουλος υπηρέτησε με αγάπη και αφοσίωση την Οδοντιατρική και ιδιαίτερα τη Διαγνωστική και Ακτινολογία Στόματος για πολλά χρόνια. Η συμβολή του στη δημιουργία και πρόοδο της Κλινικής υπήρξε σημαντική και καθοριστική.

Ήταν νυμφευμένος με την Καθηγήτρια Ορθοδοντικής, τέως Βουλευτή τής « Νέας Δημοκρατίας » Μερόπη Σπυρο-

πούλου. Ο Νικόλαος Σπυρόπουλος ανανέωσε την ακτινοδιαγνωστική των γνάθων, ενέπνευσε, στήριξε, προώθησε έδωσε κίνητρα σε χιλιάδες φοιτητές στους οποίους μεταλαμπαδέυσε αρχές, αξίες, εργασιακή ηθική και γενικότερα ήθος.

Ο Καθηγητής Οδοντιατρικής Νικόλαος Σπυρόπουλος διετέλεσε μέλος της Συντακτικής Επιτροπής του περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση thehjm» επι σειρά ετών .

Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



Hellenic Journal of Medicine
2024: 144: 187–189

Προσδιορίζοντας τις υγειονομικές και οικονομικές συνιστώσες του αντιγριπικού εμβολιασμού στην ΕΕ των 25 κρατών-μελών

Ryan J, Zoellner Y, Gradl B, Palache B, Medema J

Vaccine; [Epub ahead of print]

Εισαγωγή: Το 2003, το Συμβούλιο του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (World Health Assembly WHA) εξέδωσε ψήφισμα σχετικά με την πρόληψη και τον έλεγχο τόσο μιας μελλοντικής πανδημίας γρίπης όσο και των ετήσιων επιδημιών, σύμφωνα με το οποίο τα κράτη μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης των 25 (ΕΕ-25) υποχρεούνται: (α) να καθιερώσουν και να εφαρμόσουν στρατηγικές προαγωγής του αντιγριπικού εμβολιασμού των ομάδων υψηλού κινδύνου, περιλαμβάνοντας τους ηλικιωμένους και τους χρονίως πάσχοντες, με στόχο την επίτευξη εμβολιαστικής κάλυψης του πληθυσμού των ηλικιωμένων τουλάχιστον στο 50% το 2006 και στο 75% ως το 2010, και (β) να αξιολογήσουν την επιβάρυνση των ατόμων από τη νόσο, καθώς και την κοινωνικοοικονομική επίπτωση των ετήσιων επιδημιών γρίπης, που θα αποτελέσει βάση για το σχεδιασμό και την υλοποίηση πολιτικών πρόληψης μιας ενδεχόμενης επιδημίας. Αυτή η απόφαση επικυρώθηκε από την Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ), όπου τα κράτη-μέλη συμφώνησαν να κάνουν πρόσθετες προσπάθειες ώστε να αυξηθεί το ποσοστό των εμβολιασμών, σύμφωνα με τις συστάσεις, και να επιτευχθεί ο στόχος του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO) για την κάλυψη του 75% του συνόλου των ατόμων που ανήκουν σε ομάδες υψηλού κινδύνου πριν το 2010. Επίσης επισημάνθηκε ότι η μεταβολή του δημογραφικού προφίλ του πληθυσμού της ΕΕ θα οδηγήσει σε αύξηση του αριθμού των ηλικιωμένων, οι οποίοι περιλαμβάνονται στις ομάδες-στόχους.

Στόχος: Να προσδιοριστεί ο αριθμός των ατόμων που είναι κατάλληλοι για αντιγριπικό εμβολιασμό στην ΕΕ και ο υπολογισμός του κόστους και των συνεπειών του μη εμβολιασμού αυτού του πληθυσμού σε 5 κράτη-μέλη της Ευρωπαϊκής Ένωσης, Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ισπανία και Ηνωμένο Βασίλειο.

Μέθοδος: Έχει αναπτυχθεί ήδη ένα μαθηματικό μοντέλο στο οποίο τα δεδομένα της κατανομής του εμβολιασμού συνδυάζονται με δημογραφικά και οικονομικά στοιχεία, ώστε να καθοριστούν οι επιπτώσεις μιας επιδημίας γρίπης στη δημόσια υγεία και οι πιθανές στρατηγικές παρέμβασης. Το μοντέλο επεκτάθηκε με τη χρήση συγκεκριμένων δημογραφικών στοιχείων των ομάδων υψηλού κινδύνου στην ΕΕ-25. Για κάθε χώρα, υπολογίστηκε και το ποσοστό του πληθυσμού που βρίσκεται εκτός των συστάσεων του WHA. Επισημάνθηκαν και άλλες ομάδες-στόχοι για εμβολιασμό, εκτιμώντας το ποσοστό των πασχόντων από νόσους του αναπνευστικού ή καρδιαγγειακού συστήματος, διαβήτη,

AIDS, των ατόμων που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση οργάνων, όπως επίσης και των επαγγελματιών υγείας. Τέλος, υπολογίστηκε το μέγεθος του πληθυσμού-στόχου και το εύρος κάλυψης σε εμβολιασμούς στην Ευρωπαϊκή Ένωση των 25 κρατών-μελών, μαζί με το πιθανό κόστος και τις συνέπειες για τη δημόσια υγεία.

Αποτελέσματα: Για την ΕΕ-25 βρέθηκε ότι το 49,1% του πληθυσμού (ή 223,4 εκατ. άτομα) αναμένεται να έχει εμβολιαστεί κατά της γρίπης. Αυτό το ποσοστό κυμαίνεται από 41,6% στην Κύπρο έως 56,4% στο Ηνωμένο Βασίλειο. Κατά μέσο όρο διανεμήθηκαν 174 δόσεις εμβολίων ανά 1.000 άτομου σημαίνει ένα μέσο όρο εμβολιασμού των ομάδων στόχου κατά 35,4% εξαιτίας του περιορισμού στην προμήθειαν εμβολίων. Κατά συνέπεια, έως και 144,4 εκατ. άτομα που θα μπορούσαν να θεωρηθούν υψηλού κινδύνου μπορεί να μην εμβολιαστούν. Η εφαρμογή ενός προγράμματος εμβολιασμού του 100% των ατόμων υψηλού κινδύνου των ομάδων στην ΕΕ-25 θα οδηγούσε σε μείωση των κρουσμάτων γρίπης κατά 7,22 εκατ. άτομα, μείωση κατά 1,96 εκατ. άτομα του αριθμού των επισκέψεων σε ιατρούς-πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας για θεραπεία των επιπλοκών της γρίπης, καθώς και 796.743 λιγότερες εισαγωγές στο νοσοκομείο και 68.537 λιγότερους θανάτους σχετιζόμενους με γρίπη στο σύνολο των χωρών της ΕΕ-25. Η εφαρμογή ενός προγράμματος εμβολιασμού του 100% των ομάδων υψηλού κινδύνου στη Γαλλία, Γερμανία, Ιταλία, Ισπανία, και το Ηνωμένο Βασίλειο θα απαιτούσε επιπλέον 1,52 δισ. ευρώ. Αυτό θα είχε ως αποτέλεσμα κέρδος 39,45 εκατ. ευρώ χάρη στη μείωση της χρήσης των υπηρεσιών πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας σε αυτές τις χώρες, και πρόσθετο κέρδος 1,59 δισ. ευρώ λόγω μείωσης του αριθμού των εισαγωγών στα νοσοκομεία.

Συμπέρασμα: Υπάρχει χάσμα μεταξύ της σημερινής αντιγριπικής κάλυψης του πληθυσμού και των συστάσεων του ΠΟΥ. Οι συνέπειες για τη δημόσια υγεία περιλαμβάνουν αύξηση της νοσηρότητας, των εισαγωγών στα νοσοκομεία και της θνησιμότητας. Το μοντέλο που αναπτύχθηκε στη μελέτη είναι χρήσιμο εργαλείο: (α) για να υποβοηθήσει τις αρχές της ΕΕ που ασχολούνται με θέματα δημόσιας υγείας για τη διατύπωση οδηγιών (β) να σχηματοποιήσει την ανάγκη για αυξημένα επίπεδα εμβολιασμού του πληθυσμού, ώστε να επιτευχθεί καλύτερος έλεγχος της γρίπης, και (γ) να επισημάνει τις συνέπειες της μικρής εμβολιαστικής κάλυψης του πληθυσμού υψηλού κινδύνου.

Προσυμπτωματικός έλεγχος με ακτινογραφία θώρακος στην Ελλάδα

Kamposioras K, Casazza G, Mauri D, Lakiotis V, Cortinovis I, Xilomenos A, Peponi C, Golfopoulos V, Milousis A, Kakaridis D, Zacharias G, Karathanasi I, Ferentinos G, Proiskos A.

Panhellenic Association for Continual Medical Research (PACMeR) Sections of Public-Health
BMC Public Health; 6:113.

Εισαγωγή: Οι αρχές Δημόσιας Υγείας διεθνώς αποθαρρύνουν τη χρήση ακτινογραφίας θώρακος ως μεθόδου προσυμπτωματικού ελέγχου (screening), λόγω της χαμηλής θετικής προγνωστικής αξίας της. Η διαδικασία μπορεί ακόμα να αποβεί επιβλαβής, επιφορτίζοντας με αγωνία και προβληματισμό τα άτομα με ψευδώς θετικά αποτελέσματα. Παρά τις ποικίλες μελέτες που ενισχύουν την παραπάνω θέση, οι ιατροί Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας εξακολουθούν να παραπέμπουν τους ασθενείς τους για screening με ακτινογραφία θώρακος. Σκοπός της μελέτης είναι να καταγράψει τη χρήση της ακτινογραφίας θώρακος ως μεθόδου screening του υγιούς πληθυσμού ενηλίκων.

Μέθοδος: Σε δείγμα 5.499 υγιών ενηλίκων, από 26 περιοχές της Ελλάδας, μελετήθηκαν οι πρακτικές προσυμπτωματικού ελέγχου στο πλαίσιο εθνικής αντικαρκινικής έρευνας. Συγκεντρώθηκαν στοιχεία που αφορούσαν στη χρήση της ακτινογραφίας θώρακος ως μεθόδου screening. Επιπρόσθετα μελετήθηκαν η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό για κακοήθειες και ο επαγγελματικός κίνδυνος για ανάπτυξη πνευμονικής νόσου.

Αποτελέσματα: Το 20% (n=1.099) των ατόμων υπεβλήθησαν σε ακτινογραφία θώρακος στο πλαίσιο screening τουλάχιστον μία φορά τα προηγούμενα 3 χρόνια. Ανάμεσα σε αυτούς, 24% επαναλαμβάνουν τον έλεγχο με συχνότητα ≥ 1 φορές ετησίως, και 48% με συχνότητα ίση ή μεγαλύτερη της μίας φορές στα 3 χρόνια. Ο έλεγχος με ακτινογραφία θώρακος ήταν πιο συχνός στους άντρες (OR 1,130 95% CI 0,988-1,292), τους συνταξιούχους (OR 1,319, CI 1,093-1,593)

και στα άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό για καρκίνο πνεύμονα (OR 1,251, CI 0,988-1,583).

Συμπέρασμα: Παρά τις επίσημες συστάσεις, η ακτινογραφία θώρακος ως screening αποτελεί κοινή πρακτική στην Ελλάδα, αν και αμφισβητείται, καθώς η θετική προγνωστική αξία μιας ακτινογραφίας θώρακος είναι χαμηλή. Η εφαρμογή μιας σχετικά φτηνής απεικονιστικής μεθόδου σε εθνική κλίμακα επιβαρύνει σημαντικά τα οικονομικά της υγείας και το φόρτο εργασίας των ακτινολογικών εργαστηρίων.

Η ευαισθητοποίηση των ελλήνων ιατρών σχετικά με τον προσυμπτωματικό έλεγχο για τον καρκίνο του παχέος εντέρου

Xilomenos A, Mauri D, Kamposioras K, Gkinosati A, Zacharias G, Sidiropoulou V, Papadopoulos P, Chatzimichalis G, Golfinoopoulos V, Peponi C.

Panhellenic Association for Continual Medical Research (PACMeR).
BMC Gastroenterol; 6:18.

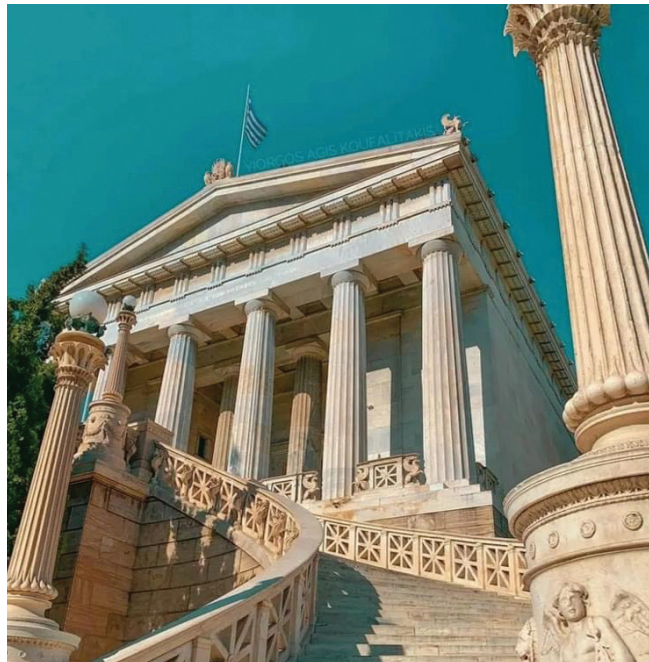
Εισαγωγή: Η σύγκριση στοιχείων από τις βάσεις δεδομένων SEER και EUROCCARE έδειξε ότι η επιβίωση από καρκίνο του παχέος εντέρου στις ΗΠΑ είναι μεγαλύτερη σε σχέση με τα ευρωπαϊκά κράτη. Δεδομένου ότι κατά τη στάθμιση των στοιχείων ως προς το στάδιο της νόσου τη στιγμή της διάγνωσης μειώθηκε αξιοσημείωτα η διαφορά που παρατηρήθηκε στην επιβίωση, έγινε η υπόθεση της επίδρασης διαφορετικού προτύπου προσυμπτωματικού ελέγχου (screening). Σκοπός της μελέτης ήταν να διερευνήσει την ευαισθητοποίηση των Ελλήνων ιατρών Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας (ΠΦΥ) σχετικά με τον προσυμπτωματικό έλεγχο για τον καρκίνο του παχέος εντέρου.

Μέθοδος: 211 ιατροί ΠΦΥ συμμετείχαν στην έρευνα, συμπληρώνοντας ένα ερωτηματολόγιο. Μελετήθηκαν τόσο η στάση των ιατρών ως προς τον προσυμπτωματικό έλεγχο για τον καρκίνο του παχέος εντέρου όσο και το είδος των παραπομπών για screening καρκίνου παχέος εντέρου κατά τη διάρκεια συνήθων επισκέψεων ασθενών για check up.

Αποτελέσματα: Μόνο 50% των ιατρών βρέθηκε να συνιστούν screening για καρκίνο του παχέος εντέρου κατά τη διάρκεια των συνήθων επισκέψεων για check up, και μόνο το 25% υποδείκνυε στους ασθενείς τους μεθόδους με καλή σχέση κόστους-αποτελεσματικότητας. Το ποσοστό των ιατρών που συνιστούσαν Mayer κοπράνων και ορθοσιγμοειδοσκόπηση ήταν 24% και 4% αντίστοιχα. Μόνο 48% και 23% των ιατρών αναγνώρισε πως έχει διαγνωστική αξία ο εργαστηριακός έλεγχος για την ανίχνευση αίματος στα κόπρανα και η ορθοσιγμοειδοσκόπηση. Οι συστάσεις για screening παχέος εντέρου ήταν στατιστικά λιγότερες μεταξύ των νέων ιατρών, ηλικίας κάτω των 30 ετών ($p=0,012$). Δε βρέθηκε διαφορά εξετάζοντας το δείγμα κατά φύλο, βαθμίδα και ειδικότητα, αν και οι ειδικευμένοι γενικοί ιατροί βρέθηκε να είναι περισσότερο ευαισθητοποιημένοι ($p=0,054$).

Συμπέρασμα: Οι σύγχρονες συστάσεις που αφορούν στον προσυμπτωματικό έλεγχο για τον καρκίνο του παχέος εντέρου δεν τηρούνται στο πλαίσιο της ΠΦΥ. Απαιτείται εκπαίδευση και παρακολούθηση της τακτικής που εφαρμόζεται ώστε να επιτευχθεί σημαντική συμβολή των υπηρεσιών Πρωτοβάθμιας Φροντίδας Υγείας στη μείωση της θνητότητας από καρκίνο παχέος εντέρου.

Προσεχή Ιατρικά Συνέδρια, Επιστημονικές Ιατρικές Εκδηλώσεις στην Ελλάδα και το Εξωτερικό. Ανακοινώσεις Ιατρικών Εταιρειών



23ο Πανελλήνιο Ηπατολογικό Συνέδριο, Εταιρεία Μελέτης Ήπατος, 14/05/2025 - 17-05-2025

Ξενοδοχειακή Makedonia Palace, Θεσσαλονίκη.

- **Διημερίδα Κλάδου Επιληψίας, Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία, 24/01/2025 - 25/01/2025,** Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα .
- **8ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικού Οργανισμού Εγκεφαλικών 2025, Ελληνικός Οργανισμός Εγκεφαλικών, 7/02/2025 - 09/02/2025,** Ξενοδοχείο Mediterranean Palace, Θεσσαλονίκη .
- **Διημερίδα Εξελίξεις στη Θεραπεία Ημικρανίας και άλλων Κεφαλαλγιών,Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία,08/02/2025 - 09/02/2025,** Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα .
- **34ο Ετήσιο Συνέδριο : Συνεχιζόμενη Εκπαίδευση Παιδιάτρου, Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων, Σχολή Επιστημών Υγείας, Τμήμα Ιατρικής, Τομέας Υγείας Παιδιού, 14/02/2025 - 16/02/2025,** Grand Serai Hotel, Ιωάννινα
- **Διημερίδα Παθήσεις των περιφερικών Νεύρων, Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία, 8/03/2025 - 9/03/2025,** Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα .
- **Διημερίδα DBS στη νόσο Πάρκινσον - Ενδείξεις, τεχνικές προγραμματισμού και νεότερες εξελίξεις, Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία, 28/03/2025 - 29/03/2025,** Ξενοδοχείο Royal Olympic, Αθήνα .

- **Πανελλήνιο Συνέδριο Ριнологίας - Πλαστικής Χειρουργικής Προσώπου, Ελληνική Ριнологική Εταιρεία Πλαστικής Χειρουργικής Προσώπου, 21/03/2025 - 23/03/2025, Μέγαρο Αθηνών Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο, Αθήνα .**
- **23ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο, Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 26/03/2025 - 29/03/2025, ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα .**
- **1st European Congress of Laboratory Medicine / Medical Biopathology, UEMS Section of Laboratory Medicine / Medical Biopathology, Hellenic Society of Medical Biopathology / Laboratory Medicine, Panhellenic Union of Medical Biopathology, 26/03/2025 - 29/03/2025, Athens Conservatoire, Athens .**
- **36ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία, 29/05/2025 - 1/06/2025, ξενοδοχείο THE MET, Θεσσαλονίκη.**
- **51ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, 22/05/2025 - 24/05/2025, Μέγαρο Αθηνών Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Αθηνών, Αθήνα .**
- **27th ESCV European Society for Clinical Virology, European Society for Clinical Virology, 17/09/2025 - 20/09/2025, Thessaloniki Conference Hall, Thessaloniki .**



**Ο Πρόεδρος της Εταιρίας «VEGA ECM LTD»
κος Δημήτριος Ι. Γκρίλλας, Εκδότης του περιοδικού
«the hjm Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση»
και η Συντακτική Επιτροπή του περιοδικού «the hjm»,
σας εύχονται Καλά Χριστούγεννα και Ευτυχισμένο
το Νέο Έτος 2025. Χρόνια Πολλά !**

ΣΥΝΤΟΜΗ ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ INCRUSE Ellipta

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρηγορότερο προσδιορισμό των πληροφοριών ασφαλείας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενο ανεπιθύμητο ενέργεια. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ: Incruse Ellipta 55 μικρογραμμάρια, κόνις για εισπνοή σε δόσεις.
2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ: Η παρεχόμενη δόση κάθε εφάπαξ εισπνοής (η δόση που εξέρχεται από το επιστόμιο) είναι 55 μικρογραμμάρια ουμεκλιδίνου (που ισοδυναμούν με 65 μικρογραμμάρια βρωμιούχου ουμεκλιδίνου). Αυτό αντιστοιχεί σε προκαθορισμένη δόση 62,5 μικρογραμμάρια ουμεκλιδίνου που ισοδυναμούν με 74,2 μικρογραμμάρια βρωμιούχου ουμεκλιδίνου. **Έκδοχο με γνωστές δράσεις:** Κάθε παρεχόμενη δόση περιέχει περίπου 12,5 mg λακτόζης μονοϋδρικής. Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ: Κόνις για εισπνοή, σε δόσεις (κόνις για εισπνοή). Λευκή κόνις σε συσκευη εισπνοών χρώματος γκρι (Ellipta), με κάλυμμα επιστομίου χρώματος ανοιχτού πράσινου και δοσομετρητή.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ:

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις: Το Incruse Ellipta ενδείκνυται ως βρογχοδιασταλτική θεραπεία συντήρησης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων σε ενήλικες ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία: Η συνιστώμενη δόση είναι μία εισπνοή άπαξ ημερησίως. Πρέπει να χορηγείται κάθε ημέρα την ίδια ώρα της ημέρας προκειμένου να διατηρηθεί η βρογχοδιαστολή. Η μέγιστη δόση είναι μία εισπνοή άπαξ ημερησίως. Εάν παραληφθεί μια δόση, η επόμενη δόση θα πρέπει να εισπνεύεται τη συνηθισμένη ώρα την επόμενη ημέρα.

Ειδικοί πληθυσμοί: **Ηλικιωμένοι.** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς ηλικίας άνω των 65 ετών (βλέπε παράγραφο 5.2). **Νεφρική δυσλειτουργία:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία (βλέπε παράγραφο 5.2). **Ηπατική δυσλειτουργία:** Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια ηπατική δυσλειτουργία. Το ουμεκλιδίνιο δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία και θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 5.2). **Παιδιατρικός πληθυσμός:** Δεν υπάρχει σχετική χρήση του ουμεκλιδίνου στον παιδιατρικό πληθυσμό (ηλικίας κάτω των 18 ετών) για την ένδειξη της ΧΑΠ.

Τρόπος χορήγησης: Αποκλειστικά για εισπνεόμενη χορήγηση. Οι παρακάτω οδηγίες για την συσκευή εισπνοών 30-δόσεων (επαρκεί για 30-ήμερες ισχύοντες επισκευές και για την συσκευή εισπνοών 7-δόσεων (επαρκεί για 7-ήμερες). Η συσκευή εισπνοών συσκευάζεται σε ένα δίσκο που περιέχει ένα φακελάκι με αφυγραντικό για τη μείωση της υγρασίας. Ο φακελάκιος με το αφυγραντικό πρέπει να απορριπτεί και δεν πρέπει να ανοίγεται, να καταναλώνεται ή να εισπνεύεται. Ο ασθενής πρέπει να συμβουλευτεί να μην ανοίξει το δίσκο μέχρι να είναι έτοιμος να εισπνεύσει τη δόση. Εάν το κάλυμμα της συσκευής εισπνοών ανοίχτει και κλειστεί χωρίς να εισπνεύσετε το φαρμακευτικό προϊόν, η δόση θα χαθεί. Η χαμένη δόση θα παραμείνει με ασφάλεια στο εσωτερικό της συσκευής εισπνοών, αλλά δεν θα είναι πλέον διαθέσιμη για εισπνοή. Δεν είναι δυνατή η τυχαία λήψη επιπλέον ποσότητας φαρμάκου ή διπλής δόσης με μία εισπνοή.

Οδηγίες χρήσης: **α) Προετοιμάστε μια δόση:** Ανοίξτε το κάλυμμα όταν είστε έτοιμοι να εισπνεύσετε τη δόση. Η συσκευή εισπνοών δεν πρέπει να ανακινείται. Σύρετε το κάλυμμα προς τα κάτω μέχρι να ακουστεί ένα «κλικ». Το φάρμακο είναι πλέον έτοιμο για εισπνοή. Ο δοσομετρητής μετρά αντίστροφα προς τα κάτω κατά 1 για επιβεβαίωση. Αν ο δοσομετρητής δεν μετρήσει αντίστροφα καθώς ακούγεται το «κλικ», το φάρμακο δεν θα χορηγηθεί από τη συσκευή εισπνοών και πρέπει να επιστραφεί σε ένα φαρμακοπώο για να σας συμβουλευτεί. **β) Πως να εισπνεύσετε το φάρμακο:** Η συσκευή εισπνοών πρέπει να κρατείται μακριά από το στόμα καθώς εκπνέεται στο βαθμό που αισθάνεστε άνετα. Αλλά μην εκπνέετε μέσα στη συσκευή. Το επιστόμιο πρέπει να τοποθετηθεί ανάμεσα στα χείλη και τα χείλη πρέπει να κλείσουν σφιχτά γύρω από αυτό. Οι αεραγωγοί δεν πρέπει να φράζονται με τα δάχτυλα κατά τη διάρκεια της χρήσης. Πάρτε μια μακρά, σταθερή, βαθιά εισπνοή. Αυτή η αναπνοή πρέπει να κρατηθεί όσο το δυνατόν περισσότερο (τουλάχιστον 3-4 δευτερόλεπτα). Απομακρύνετε τη συσκευή εισπνοών από το στόμα. Εκπνέστε αργά και ήρεμα. Είναι πιθανό να μην μπορέσετε να γευτείτε ή να αισθανθείτε το φάρμακο, ακόμη και όταν χρησιμοποιείτε ουσιαστικά τη συσκευή εισπνοών. Το επιστόμιο της συσκευής εισπνοών μπορεί να καθαριστεί χρησιμοποιώντας ένα στεγνό χαρτομάτιλο πριν το κλείσιμο του καλύμματος. **γ) Κλείστε τη συσκευή εισπνοών:** Σύρετε το κάλυμμα προς τα επάνω όσο περισσότερο γίνεται για να καλύψετε το επιστόμιο.

4.3 Αντενδείξεις: Υπερευαίσθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση: Άσθμα: Το ουμεκλιδίνιο δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με άσθμα καθώς δεν έχει μελετηθεί σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. **Παράδοξος βρογχοσπασμός:** Η χορήγηση του ουμεκλιδίνου μπορεί να οδηγήσει σε παράδοχο βρογχοσπασμό που ενδέχεται να είναι απειλητικό για τη ζωή. Εάν παρουσιαστεί παράδοξος βρογχοσπασμός η θεραπεία θα πρέπει να διακοπεί άμεσα και αν κριθεί απαραίτητο, θα πρέπει να ξεκινήσει ενυδακτική θεραπεία. **Επίδειξη νόσου:** Το ουμεκλιδίνιο προορίζεται για θεραπεία συντήρησης της ΧΑΠ. Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται για την ανακούφιση από οξεία συμπτώματα, δηλαδή, ως θεραπεία αντιμετώπισης των επεισοδίων υποεπιδημιών βρογχοσπασμού. Τα οξεία συμπτώματα θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με εισπνεόμενο βρογχοδιασταλτικό βραχείας δράσης. Η αύξηση της χρήσης βρογχοδιασταλτικών βραχείας δράσης για την ανακούφιση από τα συμπτώματα υποδηλώνει επίδειξη νόσου ελέγχου. Σε περίπτωση επίδειξης της ΧΑΠ κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το ουμεκλιδίνιο, θα πρέπει να πραγματοποιηθεί εκ νέου αξιολόγηση του ασθενούς και του θεραπευτικού σχήματος για τη ΧΑΠ. **Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό:** Επιδράσεις στο καρδιαγγειακό σύστημα, όπως καρδιακές αρρυθμίες, π.χ., κοιλιακή μαρμαρυγή και ταχυκαρδία, μπορεί να παρατηρηθούν μετά τη χορήγηση ανταγωνιστών των μωσακρινικών υποδοχέων, συμπεριλαμβανομένου του ουμεκλιδίνου (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς με κλινικά σημαντική μη ελεγχόμενη καρδιαγγειακή νόσο αποκλείστηκαν από τις κλινικές μελέτες. Ως εκ τούτου, το ουμεκλιδίνιο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με σοβαρές καρδιαγγειακές διαταραχές, ιδιαίτερα καρδιακή αρρυθμία. **Αντιμωσακρινική δράση:** Λόγω της αντιμωσακρινικής του δράσης, το ουμεκλιδίνιο θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με κατακράτηση ούρων ή με γλαύκωμα κλειστής γωνίας. **Έκδοχα:** Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ολική έλλειψη λακτάσης ή κακής απορρόφησης γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να χρησιμοποιούν αυτό το φαρμακευτικό προϊόν.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης: Κλινικά σημαντικές αλληλεπιδράσεις με ουμεκλιδίνιο σε κλινικές δόσεις θεωρούνται απίθανες λόγω των χαμηλών συγκεντρώσεων στο πλάσμα που επιτυγχάνονται μετά από εισπνεόμενες δόσεις. **Άλλα αντιμωσακρινικά:** Η συγχρήγηση του ουμεκλιδίνου με άλλους μακράς δράσης μωσακρινικούς ανταγωνιστές ή φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν την εν λόγω δραστική ουσία δεν έχει μελετηθεί και δεν συνιστάται διότι μπορεί να ενισχύσει γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των εισπνεόμενων μωσακρινικών ανταγωνιστών. **Αλληλεπιδράσεις που βασίζονται στο μεταβολισμό και σε μεταφορές:** Το ουμεκλιδίνιο αποτελεί υπόστρωμα του κυτοχρώματος P450 2D6 (CYP2D6). Η φαρμακοκινητική του ουμεκλιδίνου σε σταθερή κατάσταση αξιολογήθηκε σε υγιείς εθελοντές με έλλειψη CYP2D6 (ασθενείς με πτωχό μεταβολισμό). Δεν παρατηρήθηκε επίδραση στην AUC ή τη C_{max} του ουμεκλιδίνου σε δόση 4 φορές υψηλότερη από τη θεραπευτική. Αύξηση περίπου κατά 1,3 φορές της AUC του ουμεκλιδίνου παρατηρήθηκε σε δόση υψηλότερη κατά 8 φορές χωρίς καμία επίδραση στη C_{max} του ουμεκλιδίνου. Με βάση το εύρος αυτών των μεταβολών, δεν αναμένεται καμία κλινικά σημαντική φαρμακευτική αλληλεπίδραση όταν το ουμεκλιδίνιο συγχρησιμοποιείται με αναστολείς του CYP2D6 ή όταν χορηγείται σε άτομα με γενετική ανεπάρκεια όσον αφορά τη δράση του CYP2D6 (άτομα με πτωχό μεταβολισμό). Το ουμεκλιδίνιο είναι υπόστρωμα του μεταφορέα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (P-gp). Αξιολογήθηκε η επίδραση του μέτρου αναστολέα της Ρ-gp, βεραπαμίλη (240 mg άπαξ ημερησίως) στη φαρμακοκινητική του ουμεκλιδίνου σε σταθερή κατάσταση, σε υγιείς εθελοντές. Δεν παρατηρήθηκε επίδραση της βεραπαμίλης στη C_{max} του ουμεκλιδίνου. Παρατηρήθηκε αύξηση της AUC του ουμεκλιδίνου κατά 1,4 φορές περίπου. Με βάση το εύρος αυτών των μεταβολών, δεν αναμένεται καμία σχετιζόμενη κλινικά αλληλεπίδραση κατά τη συγχρήγηση του ουμεκλιδίνου με αναστολείς της Ρ-gp. **Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ:** Παρόλο που δεν έχουν διεξαχθεί επίσημες *in vivo* μελέτες αλληλεπίδρασης, το εισπνεόμενο ουμεκλιδίνιο έχει χρησιμοποιηθεί ταυτόχρονα με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα για την αντιμετώπιση της ΧΑΠ συμπεριλαμβανομένων βραχείας και μακράς δράσης συμπαθομιμητικών βρογχοδιασταλτικών και εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών χωρίς κλινική ένδειξη αλληλεπίδρασης.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία: Κύηση: Δεν υπάρχουν ή υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα από τη χρήση του ουμεκλιδίνου σε έγκυες γυναίκες. Οι μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν άμεσες ή έμμεσες βλαβερές επιδράσεις ως προς την αναπαραγωγική τοξικότητα (βλέπε παράγραφο 5.3). Το ουμεκλιδίνιο πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για τη μητέρα υπερτερεί του δυνητικού κινδύνου για το έμβryo. **Θηλασμός:** Δεν είναι γνωστό εάν το ουμεκλιδίνιο αποβάλλεται στο ανθρώπινο γάλα. Ο κίνδυνος στα θηλάζοντα νεογνά/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία με το Incruse Ellipta λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα. **Γονιμότητα:** Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τις επιδράσεις του ουμεκλιδίνου στην ανθρώπινη γονιμότητα. Μελέτες σε ζώα δεν υποδεικνύουν επίδραση του ουμεκλιδίνου στη γονιμότητα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων: Το ουμεκλιδίνιο δεν έχει κλίμα ή έχει ασήμαντη επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες: Περίληψη του προφίλ ασφαλείας: Οι πιο συχνά αναφερόμενες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι ρινοφαρυγγίτιδα (6%) και η λοιμώδη του ανώτερου αναπνευστικού (5%).

Πίνακας ανεπιθύμητων ενεργειών: Το προφίλ ασφαλείας του ουμεκλιδίνου αξιολογήθηκε σε ασθενείς με ΧΑΠ οι οποίοι έλαβαν δόσεις 55 μικρογραμμάρια ή μεγαλύτερες για μέχρι ένα έτος. Αυτό περιλαμβάνει ασθενείς οι οποίοι έλαβαν τη συνιστώμενη δόση των 55 μικρογραμμάρια άπαξ ημερησίως. Οι συχνότητες που παρουσιάζονται για τις ανεπιθύμητες ενέργειες στον πίνακα που παρατίθεται παρακάτω περιλαμβάνουν μη επεξεργασμένα ποσοστά επίπτωσης που παρατηρήθηκαν σε μελέτες αποτελεσματικότητας την μακροχρόνια μελέτη ασφαλείας (η οποία περιελάμβανε ασθενείς που έλαβαν ουμεκλιδίνιο), μεταγενετικές μελέτες και αυθόρμητες αναφορές. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων ενεργειών ορίζεται με τη χρήση της εξής σύμβασης: πολύ συχνές (≥ 1/10), συχνές (≥ 1/100 έως < 1/10), όχι συχνές (≥ 1/1.000 έως < 1/100), σπάνιες (≥ 1/10.000 έως < 1/1.000), πολύ σπάνιες (< 1/10.000) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα).

Κατηγορία Οργανικού Συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Ρινοφαρυγγίτιδα Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού Ουρολοιμώξη Παρορρινοκολπίτιδα Φαρυγγίτιδα	Συχνές Συχνές Συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος	Αντιδράσεις υπερευαίσθησίας που συμπεριλαμβάνουν: Εξάνθημα, κνίδωση και κνησμό Αναφυλαξία	Όχι συχνές Σπάνιες
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία Δυσουσία Ζάλη	Συχνές Όχι συχνές Μη γνωστές
Οφθαλμικές διαταραχές	Πόνος του οφθαλμού Γλαύκωμα Όραση θαμπή Αυξημένη ενδοφθάλμια πίεση	Σπάνιες Μη γνωστές Μη γνωστές Μη γνωστές
Καρδιακές διαταραχές	Ταχυκαρδία Κοιλιακή μαρμαρυγή Υποκοιλιακή ρυθμιά Υπερκοιλιακή ταχυκαρδία Υπερκοιλιακές έκτακτες συστολές	Συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου	Βήχας Άλλος στοματοφαρυγγία Δυσφωνία	Συχνές Συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Δυσκοιλιότητα Ξηροστομία	Συχνές Όχι συχνές
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Κατακράτηση ούρων, Δυσουρία	Μη γνωστές

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών: Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους/κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφορών. **Ελλάδα:** Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων, Μεσογείων 284, GR-15562 Χολαργός, Αθήνα, Τηλ: + 30 21 32040337, Ιστοτόπος: <http://www.eof.gr>, <http://www.kitirnikarta.gr>. **Κύπρος:** Φαρμακοεπικοινωνία Υπηρεσίες, Υπουργείο Υγείας, CY-1475 Λευκωσία, Τηλ: + 357 22608607, Φαξ: + 357 22608649, Ιστοτόπος: www.moh.gov.cy/phs

5.1 Υπερδοσολογία: Η υπερδοσολογία με το ουμεκλιδίνιο μπορεί να προκαλέσει σημεία και συμπτώματα, σύμφωνα με τις γνωστές ανεπιθύμητες ενέργειες των εισπνεόμενων μωσακρινικών ανταγωνιστών (π.χ., ξηροστομία, διαταραχές της οπτικής προσαρμογής και ταχυκαρδία).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες: Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Φάρμακα για αποφρακτικές παθήσεις των αεραγωγίων, αντιχολινεργικά, Κωδικός ATC: R03BB07.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων: Μονοϋδρική λακτόζη, Μαγνήσιο στεατικό.

6.2 Ασυμβατότητες: Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής: 2 χρόνια. Διάρκεια ζωής κατά τη χρήση μετά το άνοιγμα του δίσκου: 6 εβδομάδες.

6.4 Ιδιότητες προφυλάξεως κατά την φύλαξη του προϊόντος: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 30°C. Αν φυλάσσεται στο ψυγείο, αφήστε τη συσκευή εισπνοών τουλάχιστον μία ώρα ώστε να επανέλθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χρήση. Φυλάσσετε τη συσκευή εισπνοών μέσα στο σφραγισμένο δίσκο για να προστατευτεί από την υγρασία και αφαιρέστε μόνο αμέσως πριν από την πρώτη χρήση. Γράψτε την ημερομηνία που πρέπει να απορριφθεί η συσκευή εισπνοών, στο χώρο που παρέχεται στην ετικέτα. Η ημερομηνία πρέπει να προστεθεί μόλις η συσκευή εισπνοών αφαιρεθεί από το δίσκο.

6.5 Όψη και συστατικά του περιέκτη: Η συσκευή εισπνοών Ellipta αποτελείται από ένα σώμα χρώματος γκρι, ένα κάλυμμα επιστομίου χρώματος ανοικτού πράσινου και ένα δοσομετρητή, συσκευασμένα σε δίσκο από φύλλο αλουμινίου που περιέχει ένα φακελάκι με αφυγραντικό silica gel. Ο δίσκος είναι σφραγισμένος με αφαιρούμενο κάλυμμα από φύλλο αλουμινίου. Η συσκευή εισπνοών Ellipta είναι μία συσκευή που αποτελείται από πολλά εξαρτήματα και είναι κατασκευασμένη από πολυπροπυλένιο, πολυαιθυλένιο υψηλής πυκνότητας, πολυεξμεθυλένιο, τερεφθαλικό πολυβουτυλένιο, ακρυλονιτρικό βουταδιενικό στυρένιο, πολυαιθυρακικό και ανοξείδιο χαλκού. Η συσκευή εισπνοών περιέχει μία κωφέλη από φύλλο αλουμινίου των 7 ή των 30 δόσεων (επαρκεί για 7 ή 30 ημέρες). Συσκευασίες 1 συσκευής εισπνοών των 7 ή 30 δόσεων. Πολυσκευασίες που περιέχουν 90 (3 συσκευές εισπνοών των 30) δόσεις.

6.6 Ιδιότητες προφυλάξεως απόρριψης: Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορριπτείται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Ιρλανδία.

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ: EU/1/14/922/001, EU/1/14/922/002, EU/1/14/922/003.

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ: Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 28 Απριλίου 2014. Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 11 Ιανουαρίου 2019.

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΒΕΒΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΙΜΕΝΟΥ: 14/12/2023.

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων <http://www.ema.europa.eu>.

GR-INC-5-06-2024

Τοπικές Αντιπρόσωποι

GlaxoSmithKline

Τα εμπορικά σήματα ανήκουν ή έχουν παραχωρηθεί στον Όμιλο Εταιρειών GSK.
© 2024 Όμιλος εταιρειών GSK ή δικαιούχος του Όμιλου GSK.

Menarini Hellas A.E.

Πάτμου 16-18, 151 23 Μαρούσι, Αττική
Τ: 210 8316111, F: 210 8317343
www.menarini.gr