

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 διαλύματος 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.

Μηλιώνης 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.

©2025 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     

T.145
ΙΑΝΟΥΑΡΙΟΣ-ΜΑΡΤΙΟΣ
2025

9 – 10	Κύριο Άρθρο Σύνταξης Εκδότη Δημήτριος Ι. Γκρίλλας
11	Γραπτό Συμπόσιο Ηπατολογίας Παθήσεις του Ήπατος Μέρος Ε΄ Γ. Ν. Νταλέκος
12 – 25	Αυτοάνοση ηπατίτιδα, μια νόσος με πολλαπλές εκφάνσεις Γ. Ν. Νταλέκος
26 – 29	Ειδικό Άρθρο Ενημερώσεως: Νόσος μικρών αγγείων. Κλινική προσέγγιση και διαχείριση για τον καρδιολόγο.
30 – 31	Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση: Surgery Quiz – Case 55
32 – 36	Diet & Nutrition: Ozempic - Παρενέργειες
37 – 38	Νοσοκομειακή Ανασκόπηση: GLP-1 Παρενέργειες Διαβητολογικών Φαρμάκων - Παρενέργειες Φαρμάκων Απώλειας Βάρους - Η περίπτωση του Ozempic
39 – 41	Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμακευτικών Σκευασμάτων & Εμβολίων Κίτρινη Κάρτα Ε.Ο.Φ. Φαρμακοεπαγρύπνηση. Απόσυρση - Ανάκληση Φαρμάκων από τα Φαρμακεία
42 – 44	Νεκρολογίες: Σ. Μουλόπουλου, N. Μαδία, Γ. Λουρίδα

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

N.145
JANUARY-MARCH
2025

9 – 10	Editorial of the Publisher Dimitrios I. Gkrillas
11	Written Hepatology Symposium : Diseases of Liver, Part 5, Prologue G. N. Dalekos
12 – 25	Autoimmune hepatitis, one disease with many faces G. N. Dalekos
26 – 29	Special Update Article: Small Vessel Disease. Clinical Approach and Management for the Cardiologist
30 – 31	Continuing Medical Education : Surgery Quiz - Case 55
32 – 36	Diet & Nutrition: Ozempic Side Effects
37 – 38	Hospital Review: GLP-1 diabetes and weight-loss drug side effects: "Ozempic face" and more
39 – 41	Adverse Reactions To Drugs And Vaccines Pharmacovigilance Drug Safety. Drug Recalls
42 – 44	Obituaries: S. Mouloupoulou, N. Madia, G. Lourida

CONTENTS

Άρθρο Σύνταξης Editorial



Βαδίζοντας πλέον στο πρώτο εξάμηνο της νέας χρονιάς, δημοσιεύουμε το πέμπτο μέρος του Γραπτού Συμποσίου Ηπατολογίας - Παθήσεις του Ήπατος, το οποίο συντονίζουν οι Καθηγητές Παθολογίας κκ Σπυρίδων Ντουράκης και Γεώργιος Νταλέκος.

Στο Γραπτό Συμπόσιο Ηπατολογίας Παθήσεις του Ήπατος, συμμετέχουν συνεργάτες των Καθηγητών Παθολογίας, Ιατροί, μέλη ΔΕΠ των Ιατρικών Σχολών των Πανεπιστημίων Αθηνών και Θεσσαλίας.

Αναφορικά με το παρόν τεύχος του περιοδικού, εκτός του Ε' μέρους του Γραπτού Συμποσίου Ηπατολογίας Παθήσεις του Ήπατος, δημοσιεύεται ένα Ειδικό Άρθρο Ενημέρωσης με γενικό τίτλο Νόσος μικρών αγγείων, Κλινική προσέγγιση και διαχείριση για τον καρδιολόγο, η νέα στήλη του περιοδικού Συνεχιζόμενη Ιατρική Εκπαίδευση με θέμα Surgery Quiz - Case 55, η στήλη Diet & Nutrition με θέμα το φαρμακευτικό σκεύασμα που έχει απασχολήσει διεθνώς την επιστημονική κοινότητα αλλά και τα μέλη ολόκληρης της κοινωνίας μας σχετικά τη χρήση του ως ουσία απώλειας βάρους, Ozempic Side Effects, η στήλη Hospital Review με θεματολογία σχετιζόμενη επίσης με το σκεύασμα Ozempic, GLP - 1 Diabetes And Weight Loss Drug Side Effects.

Την ύλη του παρόντος τεύχους 145, Ιανουάριος - Μάρτιος 2025, συμπληρώνουν οι στήλες του περιοδικού Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμακευτικών Σκευασμάτων & Εμβολίων - Φάρμακο επαγρύπνηση Ανάκληση φαρμάκων με ενδιαφέροντα στοιχεία για πρόσφατη απόσυρση φαρμακευτικών σκευασμάτων για τον σακχαρώδη διαβήτη και άλλα ενδιαφέροντα θέματα καθώς και οι Νεκρολογίες για τους Καθηγητές Ιατρικής Σπυρίδωνα Μουλόπουλο, Νικόλαο Μαδιά, Γεώργιο Λουρίδα.

Θα σταθώ ιδιαίτερος στο Καθηγητή Παθολογίας Σπυρίδωνα Δ. Μουλόπουλο ο οποίος ήταν μέλος της Συντακτικής Επιτροπής του περιοδικού Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση και Συντονιστής του πρώτου Γραπτού Συμποσίου με τίτλο : Οξύ Έμφραγμα του Μυοκαρδίου, το οποίο δημοσιεύτηκε στο πρώτο τεύχος του περιοδικού Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση καθώς και το πρώτο Πρόλογο

Καθηγητή Ιατρικής στη πρώτη σελίδα του περιοδικού Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση, σε αυτή τη στήλη του Προλόγου -Editorial.

Στο πρώτο Γραπτό Συμπόσιο που συντόνισε ο Καθηγητής Σπυρ. Μουλόπουλος συμμετείχαν κορυφαίοι Καθηγητές Ιατρικής ως Συγγραφείς Άρθρων, Σ. Θ. Τουμανίδης, Ι.Π.Λεκάκης, Στ. Ρόκας, Ι.Ν.Νανάς, Δ.Α.Σιδεράς, Δ. Γ. Μπούφας, Σ.Σταματελόπουλος, Χρ.Λόλας, Αν.Κ.Πιστεύος, Π.Ν.Αδαμόπουλος.

Στις σελίδες των νεκρολογιών θα βρείτε περισσότερα στοιχεία για το έργο των αείμνηστων Καθηγητών Ιατρικής.

Η ύλη του παρόντος τεύχους συμπληρώνεται με τις Ανασκοπήσεις Διεθνούς Ιατρικού Τύπου και με τα Προσεχή Ιατρικά Συνέδρια - Ανακοινώσεις Ιατρικών Εταιριών.

Εύχομαι σε όλους και σε όλες Καλή Χρονιά, με συνέχιση της επαναφοράς της ιατρικής κανονικότητας, μετά τη μακροχρόνια επιδημία του Covid 19, στα νοσοκομεία της χώρας καθώς και στην Ιατρική κοινότητα συνολικότερα. Τα νοσοκομεία έχουν επανέλθει σε ρυθμούς προ Covid 19, αντιμετωπίζοντας τα περιστατικά, τακτικά και επείγοντα, με τους ρυθμούς της προ πανδημίας περιόδου.

As ευχνηθούμε τα κρούσματα Μηνιγγίτιδας που πρόσφατα εμφανίστηκαν στο Πανεπιστήμιο Πατρών, με το θάνατο φοιτητή και με την αναστολή της εξεταστικής περιόδου στο Πανεπιστήμιο Πατρών, να αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά και να μη λάβουν περαιτέρω διαστάσεις.

Δημήτριος Ι. Γκρίλλας

Εκδότης

Γραπτό Συμπόσιο Ηπατολογίας Παθήσεις του Ήπατος Μέρος Ε'

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

Dear and esteemed colleagues,

Autoimmune hepatitis (AIH) is a relatively rare disease of unknown aetiology characterized by interface hepatitis, hypergammaglobulinemia, circulating antibodies and a favourable response to immunosuppression.

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, the International AIH Group (IAIHG) met for the first time some twenty years ago and proposed a cumulative score⁴ which was subsequently revised and simplified.

Accordingly, in this part of the review, we analyze the current published criteria for the diagnosis of AIH whereas, an in depth summary on current and future therapeutic schedules for the treatment and follow-up of patients with AIH is also presented.

Γεώργιος Ν. Νταλέκος

George N. Dalekos, MD, PhD, FEFIM, FAASLD

Full Professor of Medicine

President Elect of the European Federation of Internal Medicine EFIM

Chair of the European Association for the study of Liver Clinical Practice Guidelines Panel for Autoimmune Hepatitis, Fellow of EFIM and the American Association for the study of Liver Diseases AASLD

Full Member of the European Reference Network on Hepatological Diseases ERN - RARE LIVER,

Head of the Department of Medicine and the Research Laboratory of Internal Medicine

National Expertise Center in Autoimmune Liver Diseases,

University of Thessaly, General University Hospital of Larissa .

Αυτοάνοση ηπατίτιδα, μια νόσος με πολλαπλές εκφάνσεις

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 χαρακτηρίζεται από περιπυλαία ηπατίτιδα, υπεργαμμασφαιριναιμία, κυκλοφορούντα αυτοαντισώματα και ευνοϊκή ανταπόκριση στην ανοσοκαταστολή.

Σκοπός: Η ανασκόπηση πρόσφατων εξελίξεων σχετικά με τη διάγνωση και των στρατηγικών αντιμετώπισης του νοσήματος.

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

Αποτελέσματα: Σύμφωνα με τα δημοσιευμένα κριτήρια διάγνωσης της ΑΗ οι ιστολογικές βλάβες του ήπατος και η ανίχνευση αυτοαντισωμάτων παραμένουν ακρογωνιαίοι λίθοι για τη διάγνωση. Τα νέα απλοποιημένα κριτήρια για τη διάγνωση της ΑΗ βοηθούν στην έγκαιρη και ταχεία διάγνωση στην καθημερινή κλινική πρακτική. 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 κλασική θεραπεία με κορτικοστεροειδή 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.

Συμπεράσματα: Υπάρχουν πλέον πολύ καλά διαγνωστικά κριτήρια που βοηθούν για μια έγκαιρη και ταχεία διάγνωση καθώς και οδηγίες για την καθημερινή κλινική πρακτική σχετικές με την αντιμετώπιση και παρακολούθηση ασθενών με ΑΗ. Είναι εντούτοις ενδιαφέρον, ότι χρησιμοποιώντας τα νέα αυστηρά κριτήρια ανταπόκρισης στη θεραπεία του AASLD του 2010 αρκετοί ασθενείς είναι μη ανταποκριθέντες στην κλασική θεραπεία (κορτικοστεροειδή με ή χωρίς αζαθειοπρίνη). 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.

Λέξεις ευρητηρίου: Αυτοάνοση ηπατίτιδα, Αζαθειοπρίνη, Βουδεσονίδη, Κυκλοσπορίνη, Διαγνωστικά κριτήρια, Αυτοανοσία ήπατος, Μεταμόσχευση Ήπατος., Μυκοφαινόλη, Σύνδρομα επικάλυψης.

Autoimmune hepatitis, one disease with many faces: Part II

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 characterized by interface hepatitis, hypergammaglobulinaemia, circulating autoantibodies and a favourable response to immunosuppression.

Aim: To review recent advancements in diagnosis and treatment strategies of AIH.

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

Results: According to the published criteria for AIH, liver histology and autoantibodies although not pathognomonic, still remain the hallmark for diagnosis. The new simplified criteria for the diagnosis of AIH can help the establishment of a prompt and rapid diagnosis of AIH on an every-day clinical practice. Immunosuppressive treatment is mandatory and life-saving. However, recent systematic reviews and studies on long-term treatment responses have shown that conventional therapy with prednisolone alone or in combination with azathioprine is far from ideal, and the search for drugs targeting AIH aetiopathogenesis with a favourable risk – benefit ratio is urgently needed.

Conclusions: Efficient diagnostic criteria and clinical practice guidelines have recently been suggested in an attempt to achieve a timely and correct diagnosis of AIH as well as a practical management and follow-up of the patients. Of interest however, according to the strict definition of treatment response issued by the 2010 AASLD guidelines, several patients are non-responders to conventional treatment (prednisolone with or without azathioprine). Newer immunosuppressive agents targeting pathogenetic mechanisms can improve patient management which needs to be tailored on a case by case basis.

Keywords: Autoimmune hepatitis, Azathioprine, Budesonide, Cyclosporin, Diagnostic criteria, Liver autoimmunity, Liver transplantation, Mycophenolate mofetil, Overlap syndromes.

Introduction

Autoimmune hepatitis (AIH) is a relatively rare disease of unknown aetiology characterized by interface hepatitis, hypergammaglobulinemia, circulating antibodies and a favourable response to immunosuppression¹⁻³.

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 difficult¹.

Therefore, 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.

Accordingly, in this part of the review, we analyze the current published criteria for the diagnosis of AIH whereas, an in depth summary on current and future therapeutic schedules for the treatment and follow-up of patients with AIH is also presented.

Table 1. Descriptive criteria for the diagnosis of AIH from the IAIHG, 1995

Features	Definite AIH	Probable AIH
Liver histology	Interface hepatitis of moderate or severe activity with or without lobular hepatitis or bridging necrosis. No biliary lesions, granulomas or other prominent changes suggestive of a different aetiology.	Same as for definite
Serum biochemistry	Any serum aminotransferase abnormality, especially if ALP is not markedly elevated. Normal levels of alpha-1-anti-trypsin, copper and ceruloplasmin.	As for definite AIH but patients with abnormal levels of copper or ceruloplasmin may be included provided that Wilson's disease has been excluded by appropriate investigations.
Serum immunoglobulins	Total serum globulin or γ-globulin or IgG concentrations greater than 1.5 times the upper normal limit.	Any elevation of serum globulin or γ-globulin or IgG concentrations above the upper normal limit.
Serum autoantibodies	Seropositivity for ANA, SMA or anti-LKM-1 antibodies at titres greater than 1:80. Lower titres (particularly of anti-LKM-1) may be significant in children. Seronegativity for AMA.	Same as for "definite" but at titres of 1:40 or greater or presence of other specified autoantibodies.
Viral markers	Seronegativity for markers of current infection with hepatitis A, B and C viruses	Same as for definite
Other aetiological factors	Average alcohol consumption less than 25 g/day. No history of recent use of known hepatotoxic drugs.	Alcohol consumption less than 50 g/day and no recent use of known hepatotoxic drugs. Patients who have consumed larger amounts of alcohol or who have recently taken potential hepatotoxic drugs may be included, if there is clear evidence of continuing liver damage after abstinence from alcohol or withdrawal of the drug.

AIH = Autoimmune hepatitis, IAIHG = International Autoimmune Hepatitis Group, ALP = Alkaline phosphatase, IgG = Immunoglobulin G, ANA = Antinuclear antibodies, SMA = Smooth muscle antibodies, anti-LKM-1 = Antibodies against liver kidney microsomal type 1, AMA = Anti-mitochondrial antibodies.

Diagnostic criteria

In case of a compatible liver histology, the diagnosis of AIH is quite easy when other aetiological factors of chronic or acute hepatitis have appropriately been excluded and characteristic circulating autoantibodies and abnormal levels of serum globulins are present (Table 1)^{1,4-9}. In principle however, due to the heterogeneity of the disease and also to the absence of a single diagnostic test such as the detection of HBsAg or antimitochondrial antibodies (AMA) in the diagnosis of hepatitis B virus (HBV) infection and primary biliary cirrhosis (PBC), respectively, AIH needs to be considered in the differential diagnosis in any patient with acute or chronic liver disease or unexplained cirrhosis⁹⁻¹¹. For these reasons, the establishment of simple diagnostic criteria of AIH seems mandatory in an attempt to facilitate making the diagnosis in daily clinical practice, particularly in non-expert settings (Table 2) but also to allow enrolment of AIH patients with homogenous patterns into clinical trials^{4-6,7-9,12}.

Indeed, in 1999, the IAIHG published the revised diagnostic criteria (Table 1) to standardize the diagnosis for clinical trials and population studies⁵. The revised criteria included response to immunosuppressive therapy or relapse after its discontinuation, allowing determination of pre- or post-treatment scores. A pretreatment score of 15 indicated "definite" AIH with 95% sensitivity, 97% specificity and 94% diagnostic accuracy. A pre-treatment score ≥ 10 or post-treatment score ≥ 12 indicated "probable" AIH. A pre-treatment score of 10 has 100% sensitivity, 73% specificity and 67% diagnostic accuracy. However, the calculation of this score was relatively complex for everyday clinical use, may be inaccurate when applied in individual patients, especially children whereas, the main aim of clinically useful criteria should be the establishment of a reliable diagnosis as early as possible after clinical presentation and before the initiation of any treatment. Thus, in 2008, the same group published the now widely used simplified diagnostic criteria for AIH based on only four parameter namely, autoantibodies detection, serum IgG levels, absence of viral hepatitis markers and liver histology (Table 2)⁶. A number of studies have shown the utility of these new criteria in different cohorts of patients from different countries spread over four continents with a sensitivity and specificity of more than 90%¹²⁻¹⁸. In this context, the group from Japan reported that the more typical features of disease were present the more useful was the simplified score compared to the revised criteria whereas, from a large retrospective study including patients with diverse chronic liver disorders (n = 428) it was pointed out the high diagnostic value of the high specificity of the simplified score to exclude AIH¹³. It should be noted however, that since there is no definite gold standard in making AIH diagnosis, precise studies on sensitivity and specificity are not feasible and therefore, clinicians must

regard diagnostic scores only as an aid to AIH diagnosis¹⁹. In patients with a non-diagnostic simplified score rescoring with the original revised score could be helpful to avoid misdiagnosis^{9,11,19}.

Table 2. Simplified diagnostic criteria for the diagnosis of AIH6.

Variable	Cut-off	Points
ANA or SMA	$\geq 1:40$	+1
ANA or SMA or LKM or SLA/LP	$\geq 1:80$ $\geq 1:40$ Positive	+2*
Liver histology (evidence of hepatitis is a necessary condition)	Compatible with AIH Typical AIH**	+1 +2
Serum Immunoglobulin G levels	>Upper normal limit >1.1 upper normal limit	+1 +2
Absence of viral hepatitis	Yes	+2
Sum		≥ 6 : probable AIH ≥ 7 : definite AIH

AIH = Autoimmune hepatitis, ANA = Antinuclear antibodies, SMA = Smooth muscle antibodies, SLA/LP = Antibodies against soluble liver antigen/liver pancreas, LKM = Liver kidney microsomal antibodies, *Addition of points achieved for all autoantibodies (maximum, 2 points). **To be considered typical, each of the features of typical AIH histology (interface hepatitis, emperipolesis and hepatic rosette formation) had to be present. Compatible features are a picture of chronic hepatitis with lymphocytic infiltration without all the features considered typical.

Management and outcome

3a. Conventional treatment

In the Seventies, different randomized clinical trials unequivocally demonstrated the survival benefit of immunosuppression in patients suffering from AIH²⁰⁻²². Even if a proportion of such patients were possibly infected with the hepatitis C virus (HCV), these trials not only documented the dramatic positive therapeutic effect of steroid treatment, but also emphasized the dreadful prognosis of symptomatic patients with AIH left without immunosuppressive therapy²³. Treatment is mandatory and usually effective in patients who have clinical, laboratory or histological features of active liver inflammation, i.e. altered transaminase levels, elevated γ -globulins and/or IgG values, and a "florid" liver histology^{24,25}. Whether to treat asymptomatic patients with mild disease still is a matter of debate, even if the risk of acute/hyper-acute flares with progression of the disease strongly militates in favour of treatment. Patients with inactive or "burned out cirrhosis" seldom benefit from therapy, and are at increased risk of drug-induced side effects.

From a practical standpoint, AIH treatment can be divided in two phases: a) induction of remission, and then b) remission maintenance²⁴⁻²⁷. The standard treatment to achieve remission is mono-therapy with high-dose prednisone or prednisolone (usually 1 mg/Kg per day), or a reduced initial steroid dose

(prednisone or prednisolone 30 mg per day) in combination with 1-2 mg/Kg per day of azathioprine, as outlined by the recently published American Association for the Study of Liver (AASLD) practice guidelines⁷. Of interest, prednisolone is sometimes started in a higher dose than 30 mg/day in combination with azathioprine. Indeed, an individualized dosage of prednisolone (or prednisone) of 1 mg/kg/day plus azathioprine has been proposed as first-line treatment of patients with AIH. The prednisolone is then reduced to 10 mg/day over 2-3 months as aminotransferases are normalised^{24,26,28}. A previous study showed that non-cirrhotic patients who received this dosage had faster normalization of aminotransferases (77% at 6 months) compared to 39% with standard dose prednisolone in a different randomized trial²⁶. Similar findings have been reported from a Greek study, as well. Actually, 69.5% of a cohort of treatment-naïve AIH patients including 35% cirrhotics (95%CI: 59.6-79.3%) receiving 0.5-1 mg/kg/day prednisolone plus mycophenolate mofetil (MMF) achieve normalization of aminotransferases and γ -globulins in less than 3 months²⁹. However, the frequency and rapidity of histological resolution, treatment tolerance and long-term outcome, including progression to cirrhosis, relapse after drug withdrawal and treatment failure, require further definition and a firmer evidence base is needed when the abovementioned treatment strategy is administered to patients with AIH^{28,30}. At variance with the previously dominant view, which considered the disease remission as the reduction of transaminases to less than twice the normal levels⁵ today there is an internationally agreed consensus on the definition of disease remission as complete normalization of transaminases, along with normal γ -globulins or IgG levels, and possibly of the histological picture^{7,29,31}.

Long-term treatment with generous steroid dosage may induce predictable side effects such as cosmetic changes ("facies lunaris", dorsal hump formation, "striae rubrae", weight gain, acne, alopecia, hirsutism) or even more dreadful complications such as osteopenia, brittle diabetes, psychosis, pancreatitis, opportunistic infections, labile hypertension, and malignancy^{25,32}. The initial high-dose steroid regimen should therefore be temporally limited and dose tapering actively pursued. The concomitant use of azathioprine, with its steroid-sparing effect, may be very helpful. However, at least 10% of patients may be intolerant to azathioprine and experience nausea, vomiting, arthralgia, fever, skin rash, or may even develop severe side-effects such as cholestatic hepatitis, pancreatitis, opportunistic infection, bone marrow suppression and malignancy. In addition, since azathioprine is potentially hepatotoxic, in the severely ill and jaundiced patient it is advisable to start with high-dose steroids first, and add azathioprine later^{25,27,32}.

Several proposals of treatment schedules have been recent-

ly published^{7,24,25,28,30,32} and can be used as general guidelines, however treatment of AIH, particularly dose reduction schedules, should always be adapted to the response of the individual patient, particularly when side-effects already developed. Once remission is obtained, its maintenance should be actively pursued, possibly avoiding the reactivation of the disease (relapse), defined as an increase of transaminases > 3 times the upper normal limit. Azathioprine alone^{26,33}, low-dose steroids³⁴, or both³⁵ are the standard maintenance treatment appropriate to maintain remission with absent or minimal side-effects.

3b. Alternative therapies

In overall, 10-20% of patients does not respond to or are intolerant of conventional corticosteroid therapy with or without azathioprine use, a non-selective immunosuppressant that acts by inhibition of several enzymes involved in purine synthesis³⁶. On the other hand, the measurement of azathioprine metabolites neither provides a fool proof way of avoiding toxicity nor predicts response, and it is time consuming and not widely available^{37,38}.

In addition, recently, Lamers et al³⁵ reviewed the appropriateness of the recommendations for optimal induction and maintenance treatment in AIH, by descriptive analysis of the published randomized controlled trials (RCTs) from 1950 to 2009. Surprisingly enough, although the current literature indicates remission rates of 65-80% with conventional therapy including prednisolone with or without azathioprine³⁹, Lamers et al after the analysis of 11 RCTs with 578 patients including 363 treatment-naïve AIH patients found much lower percentages of remission on prednisolone treatment (approximately 43%)³⁵. Therefore, they concluded that treatment of AIH with prednisolone in combination or not with azathioprine is far from ideal, and the search of drugs with a favourable risk-benefit ratio seems mandatory³⁵.

In parallel, it has been shown recently that the application of the 2010 response criteria of the AASLD practice guidelines⁷ compared to the 2002 criteria⁴⁰ flips the previously codified remission rate from 73% to 26%³¹. Of note, patients with complete response defined by normal γ -globulins or IgG levels and normal transaminases had a very good long-term prognosis virtually free of significant clinical events, whereas patients whose serum aminotransferases were unable to be stably normalized were those with the highest probability of developing long-term complications, which not rarely may prove to be lethal^{31,41}.

Finally, a very recent multicentre large study from Netherlands showed that relapse of the disease is almost universal when immunosuppression with azathioprine is discontinued in patients with AIH in long-term remission (n = 131) further supporting the concerns for the lack of long-term efficacy of conventional treatment⁴².

For all the above mentioned reasons, several strategies have been proposed in recent years, particularly for those not responding to or intolerant of conventional treatment, using immunosuppressive drugs derived from the anti-rejection experience of solid organ transplantation but also using agents that can redirect thiopurine metabolism towards the biologically active 6-thioguanine nucleotides (6-TGN) instead of the hepatotoxic metabolites like 6- methylmercaptapurine (6-MMP) as well as new pharmacological, cellular, and molecular therapies^{9,28,39,43-45}.

3b.1. Cyclosporin A

It is a calcineurin inhibitor and a potent immunosuppressive agent that inhibits IL-2 and T cell proliferation. Several single-centre studies with cyclosporine A for AIH documented improvement in most of the patients treated, especially among the paediatric population^{46,47}. However, a randomized controlled study is needed to confirm the efficacy of cyclosporine in AIH, and the long list of side-effects (nephrotoxicity, gum hypertrophy, hypertension, hyperlipidaemia, hirsutism, infections and malignancy) have limited its widespread use so far.

3b.2. Tacrolimus

It is a macrolideantibiotic with immunosuppressive effectiveness 10-200 times greater than cyclosporine. Its mechanism of action is similar to that of cyclosporine. It has been reported to be effective, particularly as salvage therapy and at low doses, in small series of AIH patients who were resistant to standard treatment^{48,49}. As for cyclosporine, its use should be balanced by the relatively frequent side effects (diabetes, neurotoxicity, nephrotoxicity, diarrhea, pruritus, alopecia).

3b.3. Mycophenolate Mofetil (MMF)

It is the prodrug of mycophenolic acid which blocks purine synthesis, inhibits DNA synthesis and exerts a selective anti proliferative effect on B and T lymphocytes⁵⁰. Actually, MMF has a 5-fold potent inhibitory effect on type II isoform of inosine-5'-monophosphate dehydrogenase an enzyme of the purine synthesis pathway, that depletes guanosine nucleotide specifically in activated T and B lymphocytes, without affecting type I isoform expressed in other cell types⁵⁰. As a result, MMF tends to be more powerful and better tolerated agent providing, additionally, selective immunosuppression with minimal side effects, which is the requested offspring of therapy in transplantation and autoimmune diseases⁵¹.

Its use is suggested as an alternative to azathioprine in intolerant patients, usually in association to steroids⁵²⁻⁶¹. Actually, Richardson et al⁵² reported complete biochemical response, with significant decrease in histological activity index on the

second biopsy and minimal toxicity in 5/7 patients, while Devlin et al⁵³ showed a complete response and steroid withdrawal in all 5 patients included in their study. In addition, Chatur et al⁵⁴, Inductivo et al⁵⁵, Aw et al⁵⁶ and Wolf et al⁵⁷ reported 64% (n = 11), 73% (n = 15), 70% (n = 26) and 75% (n = 16) response rates respectively, while MMF was well tolerated. By contrast, small case-series studies have shown that patients with a previous non-response to azathioprine are unlikely to benefit from MMF although its use resulted in significant decrease in steroid use^{59,60}.

MMF seems to be safe and effective as first-line therapy in inducing and maintaining remission in treatment-naïve patients with AIH, with a rapid steroid sparing effect^{29,62}. Indeed, in the largest prospective series of treatment-naïve AIH patients (n = 59) ever published, it has been shown that MMF at a dose of 1.5-2 g/day in conjunction with personalized dosage of prednisolone (0.5-1 mg/kg/day) resulted initially in 88% response within only 3 months (12% partial responders) even though the definition of complete response used in that study was very strict meeting all the following: normalization of transaminases and IgG levels, disappearance of symptoms and minimal or no inflammation on liver biopsy if performed²⁹. Complete remission using these strict criteria was achieved in 59.3% of patients (26% and 43% in Muratori et al^{31,34} and Lamers et al³⁵ studies using standard conventional therapy, respectively) while prednisolone was withdrawn in 58% in 8 months (22 and 36 months in Johnson et al³³ and Muratori et al³⁴ studies using conventional therapy, respectively). Severe side effects compelled discontinuation of MMF in only 3% of patients²⁹. Of interest, complete normalization of biochemical indices seems to be achieved after a more prolonged period in AIH patients treated with conventional schedules^{34,39,63}, since only 11% of these patients enter complete remission in less than 6 months⁶³. These findings were independent of the presence or absence of cirrhosis whereas the response rates in patients who had been treated before with conventional therapy and received MMF as salvage therapy did not significantly differ from that found in treatment-naïve AIH patients²⁹. A recent retrospective study reported similar response rates (84%) in 29 AIH patients (including 17 treatment-naïve patients)⁶².

However, it is obvious that further data from multicentre RCTs are needed on efficacy in improving liver histology and outcome, and information on long-term safety of MMF. These trials seem obligatory and urgent -presumably not only for MMF- because application of the 2010 AASLD practice guidelines regarding the definition of response will potentially result in increased number of non-responders to conventional treatment^{1,7,9,31}. Due to its teratogenic potential MMF is contraindicated in pregnancy.

3b.4. Budesonide

Budesonide is a synthetic corticosteroid with high affinity for the glucocorticoid receptor that undergoes extensive first-pass metabolism. When given in combination with azathioprine (1-2 mg/kg/day), oral budesonide (9 mg/day) appears to be effective in non-cirrhotic patients with AIH and seems to have a reduced incidence of corticosteroid-related side effects^{64,65}. Indeed, the European trial compared the combination regimen of budesonide and azathioprine with that of prednisolone (40 mg daily, tapered to 10 mg daily) and azathioprine in 203 non-cirrhotic AIH patients⁶⁵. The primary end-point was to achieve complete remission without the typical steroid-induced side effects. Biochemical remission was achieved more frequently after 6 months in the patients treated with budesonide compared with those treated with prednisolone (47% vs 18%), and side effects were fewer (28% vs 53%).

However, in patients with AIH and cirrhosis the efficacy of budesonide may be reduced and the incidence of corticosteroid-related adverse reactions appears increased. No information so far is available on the long-term outcome in patients treated with budesonide. In fact, the frequency of histological resolution and the durability of the response with budesonide therapy are unknown, and the low frequency of response (18%) and high occurrence of side effects (53%) in the patients treated for only 6 months with conventional therapy are unexplained^{30,44,65,66}. Finally, a reported case of reactivation of AIH during budesonide monotherapy with subsequent response to standard treatment makes the advantages of a more expensive drug as first-line therapy in AIH uncertain⁶⁷.

3b.5. Allopurinol

It is well-known that some AIH patients will develop azathioprine-induced hepatotoxicity, which may be difficult to distinguish from AIH non-response or relapse without liver biopsy. In this setting, measuring of thiopurine metabolites may provide diagnostic guidance since increased 6-MMP with low or normal 6-TGN concentrations have shown to be associated with hepatotoxicity in patients with inflammatory bowel disease⁶⁸ whereas, high concentrations of 6-TGN were associated with remission in AIH⁶⁹. In this context, the use of allopurinol which acts through inhibition of xanthine oxidase, producing preferential azathioprine breakdown and therefore, resulting in higher 6-TGN and lower 6-MMP might be rationale in patients with AIH with intolerance and/or non-response due to an unfavourable thiopurine metabolism. So far, very small case-studies have reported that the use of allopurinol (100 mg/d) in combination with low-dose azathioprine (25-50% of the original dose) might be an effective and relatively safe alternative immunosuppression for AIH patients failing standard thioprine therapy due to

preferential 6-MMP metabolism^{45,70}. It is obvious that at present these results are too preliminary and external validation by RCTs is needed in order to draw general conclusions.

3c. Treatment of “difficult to treat patients” and overlap syndromes

3c.1. Pregnancy and AIH

Although the available studies addressing the question of pregnancy in AIH are relatively few and with a limited number of observational cases, the conclusive message is uniformly reassuring, indicating that pregnancy in AIH is safe for both mother and child⁷¹⁻⁷³. Steroids are safe as immunosuppressant therapy during pregnancy. Although azathioprine has been designated by the Food and Drug Administration as a category D drug in pregnancy, its use in AIH has not been related to miscarriages or other complications for the mother or the baby^{71,73-75}. Further support to this notion has been gained by a recent study of azathioprine use during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease⁷⁵. The inflammatory activity of the disease seems to be milder during pregnancy, and is controlled with reduced or even absent pharmacological immunosuppression⁷⁶, however, postpartum flares are quite frequent, and immunosuppression should be introduced again or increased shortly before the expected date of delivery. A poor disease control in the year prior to pregnancy may be associated with potential complications⁷⁴.

3c.2. Non-responsive/non-compliant patient

Response to immunosuppression is considered an ex-post diagnostic criterion⁵, therefore non-response should question the diagnosis first, and then adherence to treatment. In the index patient with AIH, non-response is defined as worsening of clinical, laboratory and histological findings in any combination despite compliance with standard therapy^{7,29}. Many diseases can resemble AIH, including Wilson disease, HCV infection, non-alcoholic fatty liver disease, PBC and primary sclerosing cholangitis (PSC). Therefore, reconsideration of diagnosis is needed in all compliant AIH patients with treatment failure by evaluating again the histology and autoimmune serology whereas investigation for genetic or metabolic diseases of the liver and endoscopic or magnetic resonance cholangiography is also mandatory in this setting.

Compliance can become a problem during follow up, especially in paediatric patients entering puberty or adolescents who do not accept the potential development of cosmetic side effects⁷⁷, in addition patients with anxiety and depression not recognized or treated are more likely to be non-adherent to the therapeutic regimen of AIH and inappropriately considered as non-responders⁷⁸.

3c.3. Overlap syndromes

Some patients present with characteristics of both PBC or PSC and AIH. These conditions may be difficult to classify and are commonly designated as “overlap syndromes”⁷⁹⁻⁸² in an attempt to describe either the sequential presentation of two disorders, or the concomitant presence of two distinct disorders, or a continuum of pathological changes between two disorders without strict boundaries, or as distinct entities on their own. The IAHG does not endorse such a subclassification, on the ground that the definition of the diagnostic criteria for overlap conditions can only be arbitrary⁸⁰. In addition, due to the low prevalence of “overlap syndromes”, prospective therapeutic trials cannot be expected in the future and a more practical approach is suggested. Therefore, the strategy to treat these patients with a combination of ursodeoxycholic acid and immunosuppression is not evidence-based, and as a rule, the dominant clinical feature of AIH, PBC, or PSC/small duct PSC should be treated first and therapy should be individualized, tailored to each patient, and adjusted according to the response^{80,83}. In this context, in patients with PBC and PSC with also features of AIH a trial of immunosuppressive treatment should be considered^{79-81,83}. Importantly however, care must be taken not to expose PBC or PSC patients to the risk of side effects of steroids if this cannot be justified by the beneficial effect.

3d. Potential new therapeutic options according to aetiopathogenesis

3d.1. Targeting immune cell populations

The emerging role of an impaired regulatory T cell activity in the pathogenesis of AIH⁸⁴⁻⁸⁶ appear to involve not only CD4+CD25+FOXP3+classical regulatory cells, but also other regulatory cell types such as NKT cells⁸⁷. Even if the impairment of FOXP3+ cells in AIH is not univocally recognized⁸⁸, work is in progress to promote expansion and de novo generation of regulatory T cells to reconstitute impaired immune regulation and restoring peripheral tolerance through regulatory T cell infusion⁸⁹⁻⁹¹. In support of this strategy, a recent paper reported that in an animal model of AIH the adoptive transfer of ex-vivo expanded regulatory T cells targeted efficiently the inflamed liver, restored peripheral tolerance and induced remission of the disease⁹². Corticosteroid therapy can improve regulatory T cell function, but in a non-selective fashion⁹³.

On the other hand, antigen-specific regulatory T cell responses have been recognized in oral toleration studies and in investigational treatments with anti-CD3⁹⁴. Characterization and isolation of this antigen-specific population may make this kind of therapy in AIH very attractive. An alternative potential approach would be to explore drugs that could restore regulatory T cell function in a more selective and durable way than corticoster-

oids. Under this context, MMF could be a candidate. Indeed, recent studies from the era of transplantation have shown that MMF-based immunosuppression increases the percentage and CD25 expression of CD4+Foxp3+ cells indicating that this therapy can overturn the repressive effect of calcineurin inhibitors on circulating T regulatory cells and therefore, may promote T regulatory-mediated suppression of alloreactivity⁹⁵. Moreover, corticosteroids were not able to reverse this effect, whereas MMF counterbalanced it, suggesting that the combination of MMF with calcineurin inhibitors maintains regulatory T cells activity promoting tolerance⁹⁶. In parallel, Lee et al⁹⁷ have shown in an experimental murine model of colitis that MMF pre-treatment can improve experimental colitis by down-regulation of expanded B cells population through apoptosis and augmentation of T regulatory cells. Taking together the above findings may explain at least in part the good experience from the use of MMF as first-line therapy in treatment-naïve patients with AIH²⁹. Inhibitors of the mammalian target of rapamycin (mTOR), like sirolimus or rapamycin could be another candidate because it has been shown recently that rapamycin can both promote CD4+CD25+Foxp3+ T regulatory cells induction and inhibit T effector cells function simultaneously⁹⁸.

Autologous haemopoietic stem cell transplantation and mesenchymal stem cell transplantation could be other options for treating patients with severe and/or refractory forms of the disease. Indeed, such a therapeutic option for AIH and other autoimmune diseases has already been reported⁹⁹. The pathophysiological concept of such a treatment is also supported by findings indicating that bone marrow from patients with AIH have had increase numbers of haemopoietic progenitor cells¹⁰⁰ and plasma cells¹⁰¹ whereas bone marrow stromal cells supported normal haemopoiesis¹⁰⁰. In addition, bone marrow cultures have shown high levels of apoptotic markers, tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha), interferon-gamma, IL-4, and TGF-beta^{102,103}. On the other hand, mesenchymal stem cells that have been isolated from human bone marrow have rescued immune-deficit mice with hepatic failure¹⁰⁴. The findings in immune deficit mice and patients with AIH suggest that mesenchymal stem cell transplantation and autologous bone marrow transplantation are feasible salvage strategies even though only rarely can be required. However, such a strategy would reduce reliance on whole organ transplantation and avoid the complications of whole organ rejection^{44,66}.

3d.2. Targeting apoptosis

Programmed cell death (apoptosis) is a critical mechanism for preserving immune homeostasis, and medications that can enhance apoptosis of activated lymphocytes and other cellular effectors in autoimmune diseases may short-circuit auto-

immunity. Accordingly, rapamycin a drug frequently used in liver transplantation, mainly for patients with renal insufficiency after transplantation, acts by inhibiting mTOR, a protein that modulates the proliferation and survival of activated lymphocytes. As such, rapamycin induces the apoptosis of cytotoxic T cells and antigen-sensitized CD4+ and CD8+ lymphocytes resulting in a considerable decrease of the production of perforin and granzyme B^{30,44}. Consequently, the apoptosis of hepatocytes targeted by these effector cells may diminish and the immune-mediated pathway of liver damage is stopped¹⁰⁵. Of interest, CD4+CD25+ T regulatory cells are resistant to the apoptosis induced by rapamycin¹⁰⁶.

So far however, rapamycin has been reported to be effective only as salvage treatment in five patients with the novo AIH after liver transplantation that were non-responders to standard therapies with prednisolone, azathioprine, MMF or calcineurin inhibitor¹⁰⁷. These preliminary results along with the actions of rapamycin in mediating the apoptosis of both the activated immune cells and the hepatocytes but also sparing the apoptosis of T regulatory cells support the extension of its evaluation at least in untransplanted patients with refractory AIH.

3d.3 Monoclonal antibodies

Rituximab is a chimeric monoclonal antiCD20 antibody which can deplete B lymphocytes by targeting their CD20 cell surface receptor. It has been licensed for use in adults with CD20-positive B-cell lymphoma or rheumatoid arthritis and recently for ANCA-associated vasculitis, but it has also been used for off-label indications like refractory non-Hodgkin lymphoma, chronic immune thrombocytopenic purpura and essential mixed cryoglobulinaemia. The rationale of rituximab use in AIH is theoretically based on the suppression of B-cell expansion since an antibody-dependent cell-mediated form of cytotoxicity has long been implicated in the disease pathogenesis^{44,66}. So far, these speculations have been supported by the successful treatment of AIH cases associated with other B-cell driven diseases¹⁰⁸. These findings indicate that rituximab may have a role in the treatment of at least refractory AIH and that a large clinical trial in a research protocol could be considered. Rare but serious side effects have been reported with rituximab administration including late onset neutropenia, interstitial pneumonitis, hepatitis B virus reactivation, intestinal perforation and possible multifocal leucoencephalopathy^{109,110}. Monoclonal antibodies against TNF-alpha have already been used in clinical practice in TNF-alpha-associated diseases like inflammatory bowel disease and rheumatoid arthritis because they can block efficiently its deleterious effects¹¹¹.

Although the exact role of TNF-alpha in the pathogenesis of AIH has not been elucidated yet, very recently, it has been shown

in a mouse model of fatal AIH, that TNF-alpha is essential in the induction of AIH through up-regulation of hepatic CCL20 expression, which allows migration of dysregulated splenic T cells¹¹². As a consequence, the efficacy of anti-TNF-alpha therapy in AIH could have a pathophysiological basis, taking also into account that TNF-alpha is produced in large amounts in the liver, in the context of AIH, by macrophages, CD8+ T cells and possibly Th17 lymphocytes¹¹³.

Accordingly, very recently Weiler-Normann et al¹¹⁴ reported promising results regarding the use of infliximab as a therapeutic option in a case-series of 11 difficult to treat patients with AIH. However, it is already known that TNF-alpha blockade can also be immunogenic, with development of either antibodies or true autoimmune diseases, making such therapy a “two-edged sword”¹¹⁵. Indeed, the induction of AIH is one of the examples of the latter “therapeutic paradox” during anti-TNF-alpha therapies^{116,117}. This paradox in case of AIH is mainly attributed to the disruption of the regulatory role of TNF-alpha-signaling on the immune system. TNF-alpha blockade interferes with the normal cytotoxic T lymphocyte suppression of self-reactive B cell population leading to autoantibody production, a hallmark of AIH. Furthermore, anti-TNF-alpha therapy disrupts the TNF-alpha-mediated apoptosis of activated T lymphocytes resulting in unregulated lymphocyte activation.

The menu of preparations with anti-TNF-alpha activity is diverse including antibodies against TNF-alpha (adalimumab, infliximab, golimumab and certolizumab) and antibodies against the TNF-alpha receptor (etanercept)¹¹¹. Each may have variation in action, pharmacokinetics and toxicity which favour its candidacy as an agent against AIH. Conclusively, the use of TNF-alpha blockade seems rationale in the treatment of AIH^{112,11} but because of the incapability to predict efficiently the “unforeseen serious complications” of such a treatment like the merge of severe infections or in particular the development and/or deterioration of autoimmunity, safer tools are required in order to take the risk^{36,117}.

Other biological drugs can also be used to modify the pro-inflammatory intra-hepatic cytokine milieu which is deemed to play a relevant role in AIH pathogenesis¹¹⁸. In particular, Ustekinumab, a human monoclonal antibody targeting soluble IL-6 receptor and inhibiting the IL-6 signaling, are both promising drugs which can effectively skip the balance in favour of regulatory T cells and therefore control the autoimmune attack¹¹⁹.

3e. Liver transplantation

The need for liver transplantation may occur in 10-20% of patients with AIH, mainly for two reasons: a) severe, hyper acute AIH resulting in acute or subacute liver failure, b) decompensated, end-stage liver cirrhosis/HCC, usually occurring in a patient

with longstanding AIH¹²⁰. Five-year survival of liver transplantation for AIH is around 75%. Age significantly affects patient survival after liver transplantation for AIH: in adults, especially above the age of 50 years, there is a significantly increased risk of dying of infectious complications in the early postoperative period¹²¹. Recurrence of the disease is observed in about 20% of cases and is usually treated with long-term steroids or continuation of azathioprine in the immunosuppression regimen^{122,123}.

Concluding remarks

Reliable scores for AIH diagnosis carrying high sensitivity and specificity do exist and the latest simplified score taking into account only four parameters seems easier for every-day use in clinical practice, the absence however, of a definite gold standard for AIH diagnosis makes impossible the performance of precise studies on sensitivity and specificity and therefore, clinicians must regard diagnostic scores only as an aid to AIH diagnosis.

Treatment is mandatory and usually life-saving in patients who have clinical, laboratory or histological features of active liver inflammation, treatment can be divided in induction of remission, and remission maintenance either by mono-therapy with high-dose corticosteroids in combination with azathioprine.

An individual dosage of prednisolone (or prednisone) of 1 mg/kg/day plus azathioprine has also been proposed as first-line treatment of patients with AIH, Today there is an internationally agreed consensus on the definition of disease remission as complete normalization of transaminases, along with normal IgG levels.

Recent systematic reviews of all published RCTs has shown that treatment of AIH with prednisolone in combination or not with azathioprine is far from ideal, in parallel, a recent large study showed that relapse occurs in virtually all patients with AIH in long-term remission when immunosuppression with azathioprine was discontinued. Therefore, the search for drugs with a favourable risk-benefit ratio seems mandatory. The application of the 2010 AASLD practice guidelines regarding the definition of response is expected to result in increased number of non-responders to conventional treatment with corticosteroids and azathioprine.

Alternative therapies such as cyclosporine, tacrolimus, MMF, budesonide, rapamycin or other new drugs including biological agents are very promising and ideally should be tested in the following years especially for the difficult to treat or non-responder patient. For this reason a network of committed clinical investigators must be generated to evaluate new therapies in multicentre studies.

References

1. Zachou K, Muratori P, Koukoulis GK, 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
2. Dalekos GN, Zachou K, Liaskos C, Gatselis N. Autoantibodies and defined target antigens in autoimmune hepatitis: an overview. *Eur J Intern Med* 2002, 13: 293 – 303
3. Czaja AJ. Autoantibodies in autoimmune liver disease. *Adv Clin Chem* 2005, 40: 127 – 64
4. Johnson PJ, McFarlane IG. Meeting Report: International Autoimmune Hepatitis Group. *Hepatology* 1993, 18: 998 – 1005
5. 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 zumBuschenfelde KH, Zeniya M. International Autoimmune Hepatitis Group Report: review of criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 1999, 31: 929-38
6. 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
7. Michael P Manns, Albert J Czaja, James D Gorham, Edward L Krawitt, Giorgina Mieli-Vergani, Diego Vergani, John M Vierling. American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010, 51: 1-31
8. Albert J Czaja, Michael P Manns. Advances in the diagnosis, pathogenesis, and management of autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010, 139: 58-72
9. Vierling JM. Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Curr Gastroenterol Rep* 2012, 14: 25-36
10. Czaja AJ. Autoantibody-negative autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2012, 57: 610-24
11. Lohse Aw, Wiegard C. Diagnostic criteria for autoimmune hepatitis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011, 25: 665-71
12. Muratori P, Granito A, Pappas G, Muratori L. Validation of simplified diagnostic criteria for autoimmune hepatitis in Italian patients. *Hepatology* 2009, 49: 1872-3
13. Nikolaos K Gatselis, Kalliopi Zachou, Panagiotis Papamichalis, George K Koukoulis, Stella Gabeta, George N Dale-

- kos, Eirini I Rigopoulou. 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
14. Andrew D Yeoman 1, Rachel H Westbrook, Thawab Al-Chalabi, Ivana Carey, Nigel D Heaton, Bernard C Portmann, Michael A Heneghan. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group (IAIHG) criteria in acute and chronic liver disease *Hepatology* 2009, 50: 538-45
 15. Miyake Y, Iwasaki Y, Kobashi H, Yasunaka T, Ikeda F, Takaki A, Yamamoto K. Clinical features of autoimmune hepatitis diagnosed based on simplified criteria of the International Autoimmune Hepatitis Group. *Dig Liver Dis* 2010, 42: 210-5
 16. Czaja AJ. Comparability of probable and definite autoimmune hepatitis by international diagnostic scoring criteria. *Gastroenterology* 2011, 140: 1472-80
 17. Fujiwara K, Yasui S, Tawada A, Fukuda Y, Nakano M, Yokosuka O. Diagnostic value and utility of the simplified International Autoimmune Hepatitis Group criteria in acute-onset autoimmune hepatitis. *Liver Int* 2011, 31: 1013-20
 18. Qiu D, Wang Q, Wang H, Xie Q, Zang G, Jiang H, Tu C, Guo J, Zhang S, Wang J, Lu Y, Han Y, Shen L, Chen X, Hu X, Wang X, Chen C, Fu Q, Ma X. Validation of the simplified criteria for diagnosis of autoimmune hepatitis in Chinese patients. *J Hepatol* 2011, 54: 340-7
 19. Lohse AW. Recognizing autoimmune hepatitis: scores help, but no more. *J Hepatol* 2011, 54: 193-4
 20. Cook GC, Mulligan R, Sherlock S. Controlled prospective trial of corticosteroid therapy in active chronic hepatitis. *QJ Med* 1971, 40: 159-85
 21. R D Soloway, W H Summerskill, A H Baggenstoss, M G Geall, G L Gitnick, I R Elveback, L J Schoenfield. Clinical, biochemical, and histological remission of severe chronic active liver disease: a controlled study of treatments and early prognosis. *Gastroenterology* 1972, 63: 820-33
 22. Murray-Lyon IM, Stern RB, Williams R. Controlled trial of prednisone and azathioprine in active chronic hepatitis. *Lancet* 1973, 1: 735-7
 23. Kirk AP, Jain S, Pocock S, Thomas HC, Sherlock S. Late results of the Royal Free Hospital prospective controlled trial of prednisolone therapy in hepatitis B surface antigen negative chronic active hepatitis. *Gut* 1980, 21: 78-83
 24. Lohse AW, Mieli-Vergani G. Autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2011, 55: 171-82
 25. Medina J, Garcia-Buey L, Moreno-Otero R. Review article: Immunopathogenetic and therapeutic aspects of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2003, 17: 1-16
 26. Schramm C, Weiler-Normann C, Wiegand C, Hellweg S, Muller S, Lohse AW. Treatment response in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010, 52: 2247-8
 27. Wang Q, Qiu D, Ma X. Early normalization of aminotransferase predicts complete biochemical remission in autoimmune hepatitis patients. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 34: 107-9
 28. Gleeson D, Heneghan MA. British Society of Gastroenterology (BSG) guidelines for management of autoimmune hepatitis. *Gut* 2011, 60: 1611-29
 29. Kalliopi Zachou, Nikolaos Gatselis, Georgia Papadamou, Eirini I Rigopoulou, George N Dalekos. 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
 30. Selvarajah V, Montano-Loza AJ, Czaja AJ. Systematic review: managing suboptimal treatment responses in autoimmune hepatitis with conventional and nonstandard drugs. *Aliment Pharmacol Ther* 2012, 36: 691-707
 31. Muratori L, Muratori P, Lanzomi G, Ferri S, Lenzi M. Application of the 2010 American Association for the Study of Liver Diseases criteria of remission to a cohort of Italian patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010, 52: 1857
 32. A D Yeoman, M S Longhi, M A Heneghan. Review article: the modern management of autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2010, 31: 771-87
 33. Johnson PJ, McFarlane IG, Williams R. Azathioprine for long-term maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *N Engl J Med* 1995, 333: 958-63
 34. Muratori P, Granito A, Quarneri 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
 35. Lamers MM, van Oijen MG, Pronk M, Drenth JP. Treatment options for autoimmune hepatitis: a systematic review of randomized controlled trial. *J Hepatol* 2010, 53: 191-8
 36. Albert J Czaja Safety issues in the management of autoimmune hepatitis *Expert Opin Drug Saf* 2008, 7: 319-33
 37. Sahasranaman S, Howard D, Roy S. Clinical pharmacology and pharmacogenetics of thiopurines. *Eur J Clin Pharmacol* 2008, 64: 753-67
 38. Tamori A, Shinzaki M, Kosaka S, Hayashi T, Iwai S, Enomoto M, Habu D, Sakagushi H, Kawada N, Hino M, Shiomi S, Nishiguchi S. Thiopurine S-methyltransferase gene polymorphism in Japanese patients with autoimmune liver diseases. *Liver Int* 2007, 27: 95-100
 39. Czaja AJ. Current and future treatments of autoimmune

- hepatitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2009, 3: 269-91
40. Albert J Czaja, Deborah K Freese Diagnosis and treatment of autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2002, 36: 479-97
 41. Miyake Y, Iwasaki Y, Terada R, Okamoto R, Ikeda H, Makino Y, Kobashi H, Takagushi K, Sakagushi K, Shiratori Y. Persistent elevation of serum alanine aminotransferase levels leads to poor survival and hepatocellular carcinoma development in type 1 autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 24: 1197-205
 42. Van Gerver NMF, Verwer BJ, Witte BI, van Hoek B, Coenraad MJ, van Erpecum KJ, Beuers U, van Buuren HR, de Man RA, Drenth JP, den Ouden JW, Verdonk RC, Koek GH, Brouwer JT, Guichelaar MM, Mulder CJ, van Nieuwkerk KM, Bouma G. Relapse is almost universal after withdrawal of immunosuppressive medication in patients with autoimmune hepatitis in remission. *J Hepatol* 2013, 58: 141-7
 43. Muratori L, Muratori P, Granito A, Pappas G, Cassani F, Lenzi M. Current topics in autoimmune hepatitis. *Dig Liver Dis* 2010, 42: 757-64
 44. Albert J Czaja Emerging opportunities for site-specific molecular and cellular interventions in autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2010, 55: 2712-26
 45. De Boer YS, van Gerver NMF, de Boer NKH, Mulder CJJ, Bouma G, van Nieuwkerk CMJ. Allopurinol safely and effectively optimizes thiopurine metabolites in patients with autoimmune hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2013, 37: 640-6
 46. Alvarez F, Ciocca M, Canero-Velasco C, Ramonet M, de Davila MT, Cuarterolo M, Gonzalez T, Jara-Vega P, Camarena C, Brochu P, Dryt R, Alvarez E. Short-term cyclosporine induces a remission of autoimmune hepatitis in children. *J Hepatol* 1999, 30: 222-7
 47. Sciveres M, Caprai S, Palla G, Ughi C, Maggiore G. Effectiveness and safety of cyclosporine as therapy for autoimmune diseases of the liver in children and adolescents. *Aliment Pharmacol Ther* 2004, 19: 209-17
 48. Marlaka JR, Papadogiannakis N, Fischler B, Casswall TH, Beijer E, Nemeth A. Tacrolimus without or with the addition of conventional immunosuppressive treatment in juvenile autoimmune hepatitis. *Acta Paediatr* 2012, 101: 993-9
 49. Tannous MM, Cheng J, Muniyappa K, Farooq I, Bharara A, Kappus M, Luketic V, Stravitz RT, Fuchs M, Puri P, Sanyal A, Sterling R. Use of tacrolimus in the treatment of autoimmune hepatitis: a single centre experience. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 34: 405-7
 50. Allison AC. Mechanisms of action of mycophenolate mofetil. *Lupus* 2005, 14: s2-s8
 51. Iaccarino L, Rambudda M, Canova M, Della Libera S, Sarzi-Puttinic P, Doria A. Mycophenolate mofetil: What is its place in treatment of autoimmune rheumatic diseases? *Autoimmun Rev* 2007, 6: 190-5
 52. Richardson PD, James PD, Ryder SD. Mycophenolate mofetil for maintenance of remission in autoimmune hepatitis in patients resistant to or intolerant of azathioprine. *J Hepatol* 2000, 33: 371-5
 53. Devlin SM, Swain MG, Urbansky SJ, Burak KW. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory to standard therapy. *Can J Gastroenterol* 2004, 18: 321-6
 54. Chatur N, Ramgi A, Bain VG, Ma MM, Marotta PJ, Chent CN, Lilly LB, Heathcote EJ, Deschenes M, Lee SS, Steinbrecher UP, Yoshida EM. Transplant immunosuppressive agents in non-transplant chronic autoimmune hepatitis: the Canadian Association for the Study of Liver (CASL) experience with mycophenolate mofetil and tacrolimus. *Liver Int* 2005, 25: 723-7
 55. Inductivo Yu I, Adams A, Gish RG, Wakil A, Bzowej NH, Frederick RT, Bonacini M. Mycophenolate mofetil in autoimmune hepatitis patients not responsive or intolerant to standard immunosuppressive therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007, 5: 799-802
 56. Aw MM, Dhawan A, Samyn M, Bargiota A, Mieli-Vergani G. Mycophenolate mofetil as rescue treatment for autoimmune liver disease in children: a 5-year follow-up. *J Hepatol* 2009, 51: 156-60
 57. Wolf DC, Bojito L, Faccuito M, Lebovics E. Mycophenolate mofetil for autoimmune hepatitis: a single practice experience. *Dig Dis Sci* 2009, 54: 2519-22
 58. Czaja AJ, Carpenter HA. Empiric therapy of autoimmune hepatitis with mycophenolate mofetil: comparison with conventional treatment for refractory disease. *J Clin Gastroenterol* 2005, 39: 819-25
 59. Hennes EM, Oo YH, Schramm C, Denzer U, Buggisch P, Wiegand C, Kanzler S, Schuchmann M, Boecher W, Galle PR, Adams DH, Lohse AW. Mycophenolate mofetil as second line therapy in autoimmune hepatitis? *Am J Gastroenterol* 2008, 103: 3063-70
 60. Sharzei K, Huang MA, Schreiber IR, Brown KA. Mycophenolate mofetil for the treatment of autoimmune hepatitis in patients refractory or intolerant to conventional therapy. *Can J Gastroenterol* 2010, 24: 588-92
 61. Baven-Prong AM, Coenraad MJ, van Buuren HR, de Man RA, van Erpecum KJ, Lamers MM, Drenth JP, van den Berg AP, Beuers UH, den Ouden J, Koek GH, van Nieuwkerk CM, Bourma G, Brouwer JT, van Hoek B. The role of mycophenolate

- nolate in the management of autoimmune hepatitis and overlap syndromes. *Aliment Pharmacol Ther* 2011, 34: 335-43
62. Hlivko JT, Shiffman ML, Stravitz RT, Luketic VA, Sanyal AJ, Fucks M, Sterling RK. A single center review of the use of Mycophenolate mofetil in the treatment of autoimmune hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008, 6: 1036-40
 63. Czaja AJ. Rapidity of treatment response and outcome in type 1 autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2009, 51: 161-7.
 64. Danielson A, Prytz H. Oral budesonide for treatment of autoimmune chronic active hepatitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1994, 8: 585-90
 65. Manns MP, Woynarowski M, Kreisel W, Lurie Y, Rust C, Zuckerman E, Bahr MJ, Gunther R, Hultcrantz RW, Spengler U, Lohse AW, Szalay F, Farkkila M, Prols M, Strassburg CP. European AIH-BUC-Group. Budesonide induces remission more effectively than prednisone in a controlled trial of patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2010, 139: 1198-206
 66. Czaja AJ. Promising pharmacological, molecular and cellular treatments of autoimmune hepatitis. *Curr Pharm Des* 2011, 17: 3120-40
 67. Lohse AW, Gil H. Reactivation of autoimmune hepatitis during budesonide monotherapy, and response to standard treatment. *J Hepatol* 2011, 54: 837-9
 68. Ansari A, Elliott T, Baburajan B, Mayhead P, O' Donohue J, Chocair P, Sanderson J, Duley J. Long-term outcome of using allopurinol co-therapy as a strategy for overcoming thiopurine hepatotoxicity in treating inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, 28: 734-41
 69. Dhaliwal HK, Anderson R, Thornhill EL, Schneider S, McFarlane E, Gleeson D, Lennard L. Clinical significance of azathioprine metabolites for the maintenance of remission in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2012, 56: 1401-8
 70. Al-Shamma S, Eross B, McLaughlin S. Use of a xanthine oxidase inhibitor in autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2013, 57: 1281-2
 71. Heneghan MA, Norris SM, O' Grady JG, Harrison PM, McFarlane IG. Management and outcome of pregnancy in autoimmune hepatitis. *Gut* 2001, 48: 97-102
 72. Aggarwal N, Chopra S, Suri V, Sikka P, Dhiman RK, Chawla Y. Pregnancy outcome in women with autoimmune hepatitis. *Arch Gynecol Obstet* 2011, 284: 19-23
 73. Terrabuio DR, Abrantes-Lemos CP, Carrilho FG, Cancado EL. Follow-up of pregnant women with autoimmune hepatitis: the disease behavior along with maternal and fetal outcomes. *J Clin Gastroenterol* 2009, 43: 350-6
 74. Westbrook RH, Yeoman AD, Kriese S, Heneghan MA. Outcome of pregnancy in women with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2012, 38: 239-44
 75. Casanova MJ, Chaparro M, Domenech E, Barreiro-de Acosta M, Bermejo F, Iglesias E, Gomollon F, Rodrigo L, Calvet X, Esteve M, Garcia-Phanella E, Garcia-Lopez S, Taxonera C, Calvo M, Lopez M, Ginard D, Gomez-Garcia M, Garrido E, Perez-Calle JL, Beltran B, Piqueras M, Saro C, Botella B, Duenas C, Ponferrada A, Manosa M, Garcia-Sanchez V, Mate J, Gisbert JP. Safety of thiopurines and anti-TNF-a drugs during pregnancy in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2013, 108: 433-40
 76. Muratori P, Loffreda S, Muratori L, Ferrari F, Afandi K, Cassani F, Pappas G, Lenzi M, Bianchi FB. Spontaneous remission of autoimmune hepatitis during pregnancy. *Dig Liver Dis* 2002, 34: 608-9
 77. Kerkar N, Annunziato RA, Foley I, Schmeidler J, Rumbo C, Emre S, Shneider B, Shemesh E. Prospective analysis of nonadherence in autoimmune hepatitis: a common problem. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006, 43: 629-34
 78. Sockalingam S, Blank D, Abdelhamid N, Abbey SE, Hirschfield GM. Identifying opportunities to improve management of autoimmune hepatitis: evaluation of drug adherence and psychosocial factors. *J Hepatol* 2012, 57: 1299-304
 79. Rust C, Beuers U. Overlap syndromes among autoimmune liver diseases. *World J Gastroenterol* 2008, 14: 3368-73
 80. Boberg KM, Chapman RW, Hirschfield GM, Lohse AW, Manns MP, Schrumpf E. Overlap syndromes: The International autoimmune hepatitis group (IAIHG) position statement on a controversial issue. *J Hepatol* 2011, 54: 374-85
 81. Czaja AJ. The overlap syndromes of autoimmune hepatitis. *Dig Dis Sci* 2013, 58: 326-43
 82. 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 autoimmune 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
 83. Al-Chalabi T, Portmann BC, Bernal W, McFarlane IG, Heneghan MA. Autoimmune hepatitis overlap syndromes: an evaluation of treatment response, long-term outcome and survival. *Aliment Pharmacol Ther* 2008, 28: 209-20
 84. 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
 85. Longhi MS, Hussain 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
86. Liberal R, Grant CR, Holder BC, Ma Y, Milei Vergani G, Vergani D, Longhi MS. The impaired immune regulation of autoimmune hepatitis is linked to a defective galectin-9/tim-3 pathway. *Hepatology* 2012, 56: 677-86
 87. Ferri S, Longhi MS, De Molo C, Lalanne C, Muratori P, Granito A, Hussain MJ, Ma Y, Lenzi M, Mieli-Vergani G, Bianchi FB, Vergani D, Muratori L. A multifaceted imbalance of T cells with regulatory function characterizes type 1 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2010, 52: 999-1007
 88. Peiseler M, Sedobe 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 not reduced in frequency. *J Hepatol* 2012, 57: 125-32
 89. Longhi MS, Meda F, Wang P, Samyn M, Mieli-Vergani G, Vergani D, Ma Y. Expansion and de novo generation of potentially therapeutic regulatory T cells in patients with autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2008, 47: 581-91
 90. Longhi MS, Hussain MJ, Kwok WW, Mieli-Vergani G, Ma Y, Vergani D. Autoantigen-specific regulatory T cells, a potential tool for immune-tolerance reconstitution in type 2 autoimmune hepatitis. *Hepatology* 2011, 53: 536-47
 91. Longhi MS, Liberal R, Holder B, Robson SC, Ma Y, Mieli-Vergani G, Vergani D. Inhibition of interleukin-17 promotes differentiation of CD25(-) cells into stable T regulatory cells in patients with autoimmune hepatitis. *Gastroenterology* 2012, 142: 1526-35.e6
 92. Lapiere 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
 93. Longhi MS, Ma Y, Mitry RR, Bogdanos DP, Heneghan M, Cheeseman P, Mieli-Vergani G, Vergani D. Effect of CD4+CD25+ regulatory T cells on CD8 T-cell function in patients with autoimmune hepatitis. *J Autoimmun* 2005, 25: 63-71
 94. Bresson D, Togher L, Rodrigo E, Chen Y, Bluestone JA, Herold KC, von Herrath M. Anti-CD3 and nasal proinsulin combination therapy enhances remission from recent-onset autoimmune diabetes by including Tregs. *J Clin Invest* 2006, 116: 1371-81
 95. Demirkiran A, Sewgobind VD, van der Weijde J, Kok A, Baan CC, Kwekkeboom J, Tilanus HW, Metselaar HJ, van der Laan LJ. Conversion from calcineurin inhibitor to mycophenolate mofetil-based immunosuppression changes the frequency and phenotype of CD4+Foxp3+ regulatory T cells. *Transplantation* 2009, 87: 1062-8
 96. Miroux C, Morales O, Ouaguia L, Aoudjehane L, Bolewski E, Pancre V, de Launoit Y, Calmus Y, Conti F, Delhem N. Corticosteroids do not reverse the inhibitory effect of cyclosporine on regulatory T-cell activity in contrast to mycophenolate mofetil. *Transplant Proc* 2012, 44: 2834-9
 97. Lee J, Kim MS, Kim EY, Park HJ, Chang CY, Park KS, Jung DY, Kwon CH, Joh JW, Kim SJ. Mycophenolate mofetil promotes down-regulation of expanded B cells and production of TNF-alpha in an experimental murine model of colitis. *Cytokine* 2008, 44: 49-56
 98. Wu T, Zhang L, Xu K, Sun C, Lei T, Peng J, Liu G, Wang R, Zhao Y. Immunosuppressive drugs on inducing Ag-specific CD4+CD25+Foxp3+Treg cells during immune response in vivo. *Transpl Immunol* 2012, 27: 30-8
 99. Vento S, Cainelli F, Renzini C, Ghironzi G, Concia E. Resolution of autoimmune hepatitis after bone-marrow transplantation. *Lancet* 1996, 348: 544-5
 100. Kyriakou DS, Alexandrakis MG, Zachou K, Passam F, Stathakis NE, Dalekos GN. Hemopoietic progenitor cells and bone marrow stromal cells in patients with autoimmune hepatitis type 1 and primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2003, 39: 679-85
 101. Tsirikoni A, Rigopoulou EL, Zachou K, Liaskos C, Kyriakou D, Dalekos GN. Bone marrow findings in patients with autoimmune liver diseases. *J Gastroenterol Hepatol* 2008, 23: e416-21
 102. Tsirikoni A, Kyriakou DS, Rigopoulou EI, Alexandrakis MG, Zachou K, Passam F, Dalekos GN. Markers of cell activation and apoptosis in bone marrow mononuclear cells of patients with autoimmune hepatitis type 1 and primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005, 42: 393-9
 103. Zachou K, Rigopoulou EI, Tsirikoni A, Alexandrakis MG, Passam F, Kyriakou DS, Stathakis NE, Dalekos GN. Autoimmune hepatitis type 1 and primary biliary cirrhosis have distinct bone marrow cytokine production. *J Autoimmun* 2005, 25: 283-8
 104. Kuo TK, Hung SP, Chuang CH, Chen CT, Shin YR, Fang SC, Yang VW, Lee OK. Stem cell therapy for liver disease parameters governing the success of bone marrow mesenchymal stem cells. *Gastroenterology* 2008, 134: 2111-21, 21 e1-3
 105. Nikolaeva N, Bemelman FJ, Yong SL, van Lier RA, ten Berge IJ. Rapamycin does not induce anergy but inhibits expansion and differentiation of alloreactive human T cells. *Transplantation* 2006, 81: 445-54
 106. Strauss L, Whiteside TL, Knights A, Bergmann C, Knuth A, Zippelius A. Selective survival of naturally occurring human CD4+CD25+Foxp3+ regulatory T cells cultured with

- rapamycin. *J Immunol* 2007, 178: 320-9
107. Kerkar N, Dugan C, Rumbo C, Morotti RA, Gondolesi G, Shneider BL, Emre S. Rapamycin successfully treats post-transplant autoimmune hepatitis. *Am J Transplant* 2005, 5: 1085-9
108. Barth E, Clawson JA. Case of autoimmune hepatitis treated with rituximab. *Case Rep Gastroenterol* 2010, 4: 502-9
109. Wolach O, Shpilberg O, Lahan M. Neutropenia after rituximab treatment: new insights in a late complication. *Curr Opin Hematol* 2012, 19: 32-8
110. Zachou K, Dalekos GN. Hepatitis B re-activation with rituximab therapy: treat the patient not the disease. *Liver Int* 2011, 31: 277-9
111. Sfrikakis PP. The first decade of biologic TNF antagonists in clinical practice: lessons learned, unresolved issues and future directions. *Curr Dir Autoimmun* 2010, 11: 180-210
112. Iwamoto S, Kido M, Aoki N, Nishiura H, Maruoka R, Ikeda A, Okazaki T, Chiba T, Watanabe N. TNF- α is essential in the induction of fatal autoimmune hepatitis in mice through upregulation of hepatic CCL20 expression. *Clin Immunol* 2013, 146: 15-25
113. Liberal R, Grant CR, Mieli-Vergani G, Vergani D. Autoimmune hepatitis: A comprehensive review. *J Autoimmun* 2013, 41: 126-39
114. Weiler-Normann C, Schramm C, Quaas A, Wiegard C, Glaubke C, Pannicke N, Moller S, Lohse AW. Infliximab as a rescue treatment in difficult-to-treat autoimmune hepatitis. *J Hepatol* 2013, 58: 529-34
115. Perez-Alvarez R, Perez de Lis M, Ramos-Casals M, on behalf of the BIOGEAS study group. Biologics-induced autoimmune diseases. *Current Rheumatol* 2013, 25: 56-64
116. 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
117. Saitis A, Gatselis N, Zachou K, Dalekos GN. Use of TNF α antagonists in refractory AIH: revealing the unforeseen. *J Hepatol* 2-13, 59: 197-8
118. Oo YH, Adams DH. Regulatory T cells and autoimmune hepatitis: defective cells or a hostile environment? *J Hepatol* 2012, 57: 6-8
119. Muratori L, Longhi MS. The interplay between regulatory and effector T cells in autoimmune hepatitis: implications for innovative treatment strategies. *J Autoimmun* 2013, 46: 74-80
120. Ilyas JA, O' Mahony CA, Vierkling JM. Liver transplantation in autoimmune liver diseases *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2011, 25: 765-82
121. Schramm C, Bubenheim M, Adam R, Karam V, Buckels J, O' Grady JG, Jamieson N, Pollard S, Neuhaus P, Manns MM, Porte R, Castaing D, Paul A, Traynor O, Garden J, Friman S, Ericzon BG, Fischer L, Vitko S, Krawczyk M, Metseelaar HJ, Foss A, Kilic M, Rolles K, Burra P, Rogiers X, Lohse AW, European Liver Intestine Transplant Association. Primary liver transplantation for autoimmune hepatitis: a comparative analysis of the European Liver Transplant Registry. *Liver Transpl* 2010, 16: 461-9
122. Vogel A, Heinrich E, Bahr MJ, Rifai k, Flemming P, Melter M, Klempnauer J, Nashan B, Manns MP, Strassburg CP. Long-term outcome of liver transplantation for autoimmune hepatitis. *Clin Transplant* 2004, 18: 62-9
123. Montano-Loza AJ, Mason AL, Ma M, Bastiampillai RJ, Bain VG, Tandon P. Risk factors for recurrence of autoimmune hepatitis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2009, 15: 1254-61

Ειδικό Άρθρο Ενημέρωσης

Νόσος μικρών αγγείων. Κλινική προσέγγιση και διαχείριση για τον καρδιολόγο.

1. Εισαγωγή

Η στεφανιαία μικροαγγειακή δυσλειτουργία (CMD) περιγράφει ανωμαλίες στη δομή και τη λειτουργία της στεφανιαίας μικροκυκλοφορίας, οδηγώντας σε διαταραχή της στεφανιαίας ροής (CBF) που καταλήγει σε ισχαιμία του μυοκαρδίου^{1,2}. Η CMD αναδεικνύεται ως κύρια αιτία ισχαιμίας του μυοκαρδίου σε ασθενείς με στηθάγχη, χωρίς αποφρακτική στεφανιαία νόσο (INOCA), ενώ μπορεί να εμφανίζεται και σε αρκετές άλλες καταστάσεις, όπως αποφρακτική στεφανιαία νόσος, πρωτοπαθείς μυοκαρδιοπάθειες, σύνδρομο takotsubo (TTS) και καρδιακή ανεπάρκεια (HF), ιδιαίτερα καρδιακή ανεπάρκεια με διατηρημένο κλάσμα εξώθησης (HFpEF)³. Ο στόχος της ανασκόπησης αυτής είναι η κωδικοποιημένη προσέγγιση μέσω πρακτικών πληροφοριών, που θα είναι ωφέλιμες στη διαχείριση των ασθενών αυτών, θέτοντας κα τάλληλη θεραπεία.

2. Ορισμός INOCA και ενδοτύπων

Η περιορισμένη κατανόησή μας για τον επιπολασμό και την παθοφυσιολογία της CMD βασίζεται στη χρήση του μη ειδικού όρου "Καρδιακό σύνδρομο X" τα προηγούμενα χρόνια. Αυτός ο όρος (που δεν χρησιμοποιείται πλέον) περιελάμβανε μια ετερογενή ομάδα ασθενών, με διάφορες καρδιακές και μη αιτιολογίες πόνου στο στήθος, παρά τα φαινομενικά φυσιολογικά αγγειογραφικά ευρήματα, με ή χωρίς αντικειμενικές ενδείξεις ισχαιμίας ή CMD⁴. Το INOCA ορίζεται πλέον από συγκεκριμένες λειτουργικές δοκιμές, που έχουν σχεδιαστεί για την αξιολόγηση της μικροαγγειακής απόκρισης σε αγγειοδραστικά φάρμακα. Το πρακτικό αντίκτυπο της ομαδοποίησης των ασθενών αυτών είναι αφενός η τεκμηριωμένη κατηγοριοποίηση ενδοτύπων (INOCA ENDOTYPES) και αφετέρου, ανάλογα με τον ενδότυπο, η αντιμετώπιση με κατάλληλη θεραπεία. Η διάγνωση του INOCA τίθεται εφόσον αποκλειστεί η αποφρακτική επικαρδιακή νόσος μέσω στεφανιαίας αγγειογραφίας, με ή χωρίς μέτρηση των αναλογιών μη υπεραιμικής πίεσης και/ή της εφεδρικής κλασματικής ροής (FFR).

Η διεθνής ομάδα μελέτης για τις στεφανιαίες αγγειο-

κινητικές διαταραχές (COVADIS) δημοσίευσε σε τυποποιημένους ορισμούς για να βοηθήσει την κλινική διάγνωση⁵.

INOCA ENDOTYPES:

- Η μικροαγγειακή στηθάγχη (MVA) μπορεί να περιλαμβάνει έναν ή περισσότερους διακριτούς μηχανισμούς. Η MVA προκαλείται από διαταραχές της μικροκυκλοφορίας, που μπορεί να είναι λειτουργικές, δομικές ή και τα δύο. Οι λειτουργικές διαταραχές επηρεάζουν τη στεφανιαία αρτηριακή κυκλοφορία (αγγειοδιαστολή ή αγγειοσυσπασση). Οι δομικές διαταραχές σχετίζονται με φλεγμονή, θετική αναδιαμόρφωση του αγγείου ή/και τριχοειδική αραιώση⁶. Τα αναδιαμορφωμένα αρτηρίδια έχουν επίσης δείξει υπερευαισθησία σε αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα⁷.
- Η αγγειοσυσπαστική στηθάγχη (VSA) περιεγράφηκε για πρώτη φορά από τον Prinzmetal⁸. Το καθοριστικό χαρακτηριστικό είναι η υπεραντιδραστικότητα σε αγγειοσυσπαστικά ερεθίσματα. Αυτό περιλαμβάνει τόσο τον αυθόρμητο σπασμό όσο και τα επεισόδια κατά τη διάρκεια της δοκιμασίας πρόκλησης. Η VSA εμφανίζεται συνήθως σε κατάσταση ηρεμίας, αλλά μπορεί επίσης να προκληθεί από άσκηση σε μια μειοψηφία ανθρώπων.
- Μεικτή μικροαγγειακή και αγγειοσυσπαστική στηθάγχη (Mixed MVA & VSA). Κατάσταση όπου συνυπάρχουν στοιχεία και των δύο προαναφερθέντων διαταραχών. Υπάρχουν ενδείξεις ότι οι ασθενείς αυτοί έχουν χειρότερη ποιότητα ζωής⁹.
- Συμπτώματα μη-καρδιακού τύπου. Η διάγνωση τίθεται εφόσον έχει αποκλειστεί αποφρακτικού τύπου ΣΝ και τα αποτελέσματα λειτουργικών δοκιμασιών στεφανιαίας κυκλοφορίας είναι αρνητικά. Σε τέτοιες περιπτώσεις θα πρέπει να εξετάζονται εναλλακτικές διαγνώσεις.

3. Διάγνωση INOCA και ενδοτύπων

Η διάγνωση INOCA γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα με εμπειρία. Περιλαμβάνει την πλήρη λειτουργική εκτίμηση της μικροαγγειακής κυκλοφορίας επεμβατικά. Απα-

ραϊτήτη προϋπόθεση για τη διενέργεια των δοκιμασιών είναι να μην υπάρχουν σημαντικού βαθμού αποφρακτικού τύπου στενώσεις από τη στεφανιογραφία. Σε αμφίβολες στενώσεις, αποκλεισμός σημαντικής νόσου μπορεί να γίνει με χρήση της κλασματικής εφεδρείας ροής (FFR, φυσιολογική τιμή > 0,8), που εκτιμά τη σοβαρότητα της επικαρδιακής στένωσης¹⁰. Υπολογίζεται μετρώντας την άπω στεφανιαία πίεση (Pd) και την πίεση της αορτής (Pa) κατά τη διάρκεια της μέγιστης ροής, με το FFR να είναι η αναλογία Pd προς Pa¹¹.

Η CMD εκτιμάται με εξειδικευμένους λειτουργικούς δείκτες¹². Το απόθεμα στεφανιαίας ροής (CFR) υπολογίζεται με χρήση θερμοραίωσης και ο μέσος χρόνος μετάβασης ηρεμίας διαιρείται με τον υπεραϊμικό μέσο χρόνο διέλευσης (μη φυσιολογική τιμή CFR ορίζεται ως ≤ 2 , ενδεικτικό CMD)¹². Ο δείκτης μικροαγγειακής αντίστασης (IMR)¹³ μπορεί να αξιολογηθεί με χρήση θερμοραίωσης ή doppler και είναι προϊόν της απομακρυσμένης στεφανιαίας πίεσης στη μέγιστη υπεραϊμία και του μέσου χρόνου διέλευσης της υπεραϊμίας¹² (IMR μεγαλύτερο ή ίσο με 25 υποδηλώνει CMD)^{12,13}.

Τελευταίο βήμα στα πλαίσια προσδιορισμού INOCA ENDOTYPES είναι η δοκιμασία αγγειοδραστικότητας με ακετυλοχολίνη. Ο Okumura με τους συνεργάτες του απέδειξαν ότι η ενδοστεφανιαία ακετυλοχολίνη είχε 90% ευαισθησία και 99% ειδικότητα για τη διάγνωση του επικαρδιακού σπασμού¹⁴. Η εξέταση ακετυλοχολίνης αξιολογεί τη φυσιολογική απόκριση, η οποία, σε μια υγιή αρτηρία, θα πρέπει να επάγεται αγγειοδιαστολή. Παρουσία ενδοθηλιακής δυσλειτουργίας, η απόκριση μπορεί να είναι μικρο- ή μακροαγγειακός σπασμός.

Κατά τη δοκιμασία εκτιμάται η αναπαραγωγή των συμπτωμάτων, η εμφάνιση ισχαιμικών αλλαγών στο ΗΚΓ και μεταβολές της επικαρδιακής διαμέτρου της αρτηρίας¹⁵. Ανάλογα με την απόκριση στην ακετυλοχολίνη διακρίνουμε τα εξής:

- MVA: Απουσία στηθάγχης + Απουσία ισχαιμικών αλλοιώσεων στο ΗΚΓ + Απουσία ή μείωση επικαρδιακής διαμέτρου αρτηρίας <90%.
- VSA: Στηθάγχη + Ισχαιμικές αλλοιώσεις στο ΗΚΓ + Μείωση επικαρδιακής διαμέτρου αρτηρίας >90%.
- Mixed MVA & VSA: Στηθάγχη + Ισχαιμικές αλλοιώσεις στο ΗΚΓ + Απουσία ή μείωση επικαρδιακής διαμέτρου αρτηρίας <90% ή >90%.

4. Θεραπεία

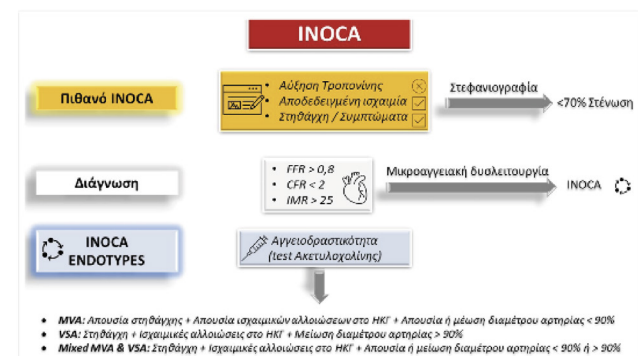
Αν και το INOCA σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο MACE και μείωση της ποιότητας ζωής, προηγούμενα δεδομένα δείχνουν ότι λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς λαμβάνουν

κατάλληλη θεραπεία με αντι-ισχαιμικούς παράγοντες¹⁶. Ως εκ τούτου, απαιτείται μια κλιμακούμενη προσέγγιση για τη διαχείριση και τη θεραπεία του INOCA. Στη CorMicA trial, οι συνδυασμένες ιατρο-επεμβατικές διαγνωστικές θεραπείες μείωσαν τους στηθαγικούς περιορισμούς και βελτίωσαν την ποιότητα ζωής στο έτος 17. Οι INOCA ENDOTYPES διαφέρουν ως προς το μηχανισμό της νόσου, απαιτώντας ένα προσαρμοσμένο θεραπευτικό σχήμα. Σε όλους τους ασθενείς με INOCA, μέρος της θεραπείας αποτελούν η τροποποίηση του τρόπου ζωής (μείωση σωματικού βάρους, διακοπή καπνίσματος, άσκηση, αντιμετώπιση κρίσεων άγχους, υιοθέτηση μεσογειακής διατροφής) και η διαχείριση παραγόντων κινδύνου (αρτηριακή υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης, δυσλιπιδαιμία)¹⁵. Ειδικές θεραπείες αποτελούν:

- MVA: Βήτα αποκλειστές / Ανταγωνιστές ασβεστίου / Ρανολαζίνη ή Νικορανδίλη.
- VSA: Ανταγωνιστές ασβεστίου / Νιτρώδη / Νικορανδίλη.

Επίσης, η συγχρόνηση στατινών και ανταγωνιστών μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτασίνης μπορούν εύκολα να συνδυαστούν με τους βήτα αποκλειστές και τους ανταγωνιστές ασβεστίου, με βελτίωση του κεντρικού εικόνα CFR και του αγγειακού σπασμού^{18,19,20,21,22,23}.

Μέχρι σήμερα, δεν υπάρχουν θεραπείες τροποποίησης της νόσου ειδικές για το INOCA. Η μελέτη PRIZE 24 υποσχεται μελλοντικά ότι το Zibotentan (ανταγωνιστής υποδοχέα ενδοθηλίνης A από το στόμα) μπορεί να προσφέρει όφελος, εμποδίζοντας την αύξηση της αγγειοσταλτικής απόκρισης των στεφανιαίων μικρών αγγείων στην ενδοθηλίνη. Επιπλέον, αναμένουμε τα αποτελέσματα της εν εξελίξει μελέτης WARRIOR 25 σχετικά με την πρόγνωση των ασθενών, καθώς στόχος της είναι η αξιολόγηση των μείζονων ανεπιθύμητων καρδιαγγειακών συμβαμάτων σε συμπτωματικές γυναίκες με INOCA.



5. Συμπεράσματα

Ο κλινικός καρδιολόγος θα πρέπει να είναι ευαισθητοποιημένος σχετικά με την αναζήτηση και την τεκμηρίωση της διάγνωσης του INOCA, καθώς, παρά τη δυσμενή πρόγνωση της νόσου, οι ασθενείς συχνά υποδιαγιγνώσκονται και υποθεραπεύονται. Η διενέργεια εξειδικευμένων δοκιμασιών, όταν κρίνεται απαραίτητη, θα πρέπει να διενεργείται σε κέντρα με εμπειρία, ώστε να εξασφαλίζεται η σωστή εκτίμηση των ευρημάτων. Η θεραπεία των ασθενών στηρίζεται στην κατάλληλη φαρμακοθεραπεία με αντι-στηθαγικούς παράγοντες, που συχνά συνδυάζονται λόγω της ανθεκτικότητας των συμπτωμάτων.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2018 Oct 2;138(14):1463-1480. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373. PMID: 30354347.
2. Camici, Paolo G, and Filippo Crea. "Coronary microvascular dysfunction." *The New England journal of medicine* vol. 356,8 (2007): 830-40. doi:10.1056/NEJMra061889
3. Crea, Filippo et al. "Coronary microvascular dysfunction: an update." *European heart journal* vol. 35,17 (2014): 1101-11. doi:10.1093/eurheartj/ehf513
4. Agrawal, Shilpa et al. "Cardiac Syndrome X: Update." *Heart failure clinics* vol. 12,1 (2016): 141-56. doi:10.1016/j.hfc.2015.08.012
5. Ong, Peter et al. "International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina." *International journal of cardiology* vol. 250 (2018): 16-20. doi:10.1016/j.ijcard.2017.08.068
6. Berry, Colin et al. "Small-Vessel Disease in the Heart and Brain: Current Knowledge, Unmet Therapeutic Need, and Future Directions." *Journal of the American Heart Association* vol. 8,3 (2019): e011104. doi:10.1161/JAHA.118.011104
7. Sorop, Oana et al. "Functional and structural adaptations of coronary microvessels distal to a chronic coronary artery stenosis." *Circulation research* vol. 102,7 (2008): 795-803. doi:10.1161/CIRCRESAHA.108.172528
8. PRINZMETAL, M et al. "Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report." *The American journal of medicine* vol. 27 (1959): 375-88. doi:10.1016/0002-9343(59)90003-8
9. Ford, Thomas J et al. "Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease: Prevalence and Correlates of Coronary Vasomotion Disorders." *Circulation. Cardiovascular interventions* vol. 12,12 (2019): e008126. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.119.008126
10. Vancheri, Federico et al. "Coronary Microvascular Dysfunction." *Journal of clinical medicine* vol. 9,9 2880. 6 Sep. 2020, doi:10.3390/jcm9092880
11. Bishop, Andrew H, and Habib Samady. "Fractional flow reserve: critical review of an important physiologic adjunct to angiography." *American heart journal* vol. 147,5 (2004): 792-802. doi:10.1016/j.ahj.2003.12.009
12. Ford, Thomas J, and Colin Berry. "How to Diagnose and Manage Angina Without Obstructive Coronary Artery Disease: Lessons from the British Heart Foundation CorMicA Trial." *Interventional cardiology (London, England)* vol. 14,2 76-82. 21 May. 2019, doi:10.15420/icr.2019.04.R1
13. Fearon, William F et al. "Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation." *Circulation* vol. 107,25 (2003): 3129-32. doi:10.1161/01.CIR.0000080700.98607.D1
14. Okumura, K et al. "Sensitivity and specificity of intracoronary injection of acetylcholine for the induction of coronary artery spasm." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 12,4 (1988): 883-8. doi:10.1016/0735-1097(88)90449-4
15. Kunadian, Vijay et al. "An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group." *EuroIntervention : journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology* vol. 16,13 (2021): 1049-1069. doi:10.4244/EIJY20M07_01
16. Jespersen, Lasse et al. "Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events." *European heart journal* vol. 33,6 (2012): 734-44. doi:10.1093/eurheartj/ehr331
17. Ford, Thomas J et al. "Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial." *Journal of the American College of Cardiology* vol. 72,23 Pt A (2018): 2841-2855. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.006
18. Task Force Members et al. "2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology." *European heart journal* vol. 34,38 (2013): 2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/ehf296
19. Bairey Merz, C Noel et al. "Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease (INOCA): Developing Evi-

- dence-Based Therapies and Research Agenda for the Next Decade." *Circulation* vol. 135,11 (2017): 1075-1092. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024534
20. Ong, Peter et al. "Pharmacotherapy for coronary microvascular dysfunction." *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy* vol. 1,1 (2015): 65-71. doi:10.1093/ehjcvp/pvu020
 21. Ballantyne, Christie M et al. "Effect of rosuvastatin therapy on coronary artery stenoses assessed by quantitative coronary angiography: a study to evaluate the effect of rosuvastatin on intravascular ultrasound-derived coronary atheroma burden." *Circulation* vol. 117,19 (2008): 2458-66. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.773747
 22. Ridker, Paul M et al. "Relation of baseline high-sensitivity C-reactive protein level to cardiovascular outcomes with rosuvastatin in the Justification for Use of statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER)." *The American journal of cardiology* vol. 106,2 (2010): 204-9. doi:10.1016/j.amjcard.2010.03.018
 23. Zhang, Xinling et al. "Effects of combination of statin and calcium channel blocker in patients with cardiac syndrome X." *Coronary artery disease* vol. 25,1 (2014): 40-4. doi:10.1097/MCA.0000000000000054
 24. Morrow, Andrew J et al. "Rationale and design of the Medical Research Council's Precision Medicine with Zibotentan in Microvascular Angina (PRIZE) trial." *American heart journal* vol. 229 (2020): 70-80. doi:10.1016/j.ahj.2020.07.007
 25. Handberg, Eileen M et al. "Rationale and design of the Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Nonobstructive CAD (WARRIOR) trial." *American heart journal* vol. 237 (2021): 90-103. doi:10.1016/j.ahj.2021.03.011

ΣΥΝΕΧΙΖΟΜΕΝΗ ΙΑΤΡΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Surgery Quiz – Case 55

A. Skarpas, V. Kyriakidis, V. Ioannou, S. Veneris,
N. Nikolopoulos, K. Athanasiou, A. Kyriakidis

Department of Surgery, General Hospital of Amfissa, Amfissa, Fokis, Greece

Female, 21-year-old patient with a history of total gastrectomy due to gastric volvulus, two years prior. She presented in the emergency department with sudden onset of central abdominal pain. She underwent a computed tomography (CT) scan revealing a distended colon and air bubbles within the enteric wall (figures 1, 2). An acute median laparotomy under general anesthesia was performed.

Comment

Intestinal malrotation has been traditionally taught as a disease of neonates and young children, but the identification of highly symptomatic malrotation in an adult suggests the diagnosis of midgut ischemia with or without volvulus. Intestinal malrotation, refers to any variation in the rotation and fixation of the gastrointestinal (GI) tract during development. During normal abdominal development, the three divisions of the GI tract (i.e., foregut, midgut, hindgut) herniate out from the abdominal cavity, where they then undergo a 270° counter-clockwise rotation around the superior mesenteric vessels.² Following this rotation, the bowels return to the abdominal cavity, with fixation of the duodenojejunal loop to the left of the midline and the cecum in the right lower quadrant.

The alimentary tract develops from the embryologic foregut, midgut, and hindgut.³ Normal rotation takes place around the superior mesenteric artery (SMA) as the axis. It is described by referring to two ends of the alimentary canal, the proximal duodenojejunal loop and the distal caeco-colic loop, and is usually divided into three stages. Both loops make a total of 270° in rotation during normal development. Both loops start in a vertical plane parallel to the SMA and end in a horizontal plane (fig. 3).

Interruption of typical intestinal rotation and fixation during fetal development can occur at a wide range of locations; this leads to various acute and chronic presentations of disease. The most common type found in pediatric patients is incomplete rotation predisposing to midgut volvulus, requiring emergent operative intervention. Male predominance is observed in neonatal presentations at a male-to-female ratio of 2:1. No sexual predilection is observed in patients older than one year.

The first reports of intestinal malrotation were based on surgical and autopsy findings and occurred prior to 1900; however, the first description of the embryologic process of intestinal rotation and fixation was not published until 1898. In 1923, Dott was the first to describe the relationship between embryologic intestinal rotation and surgical treatment.⁵ In 1936, William

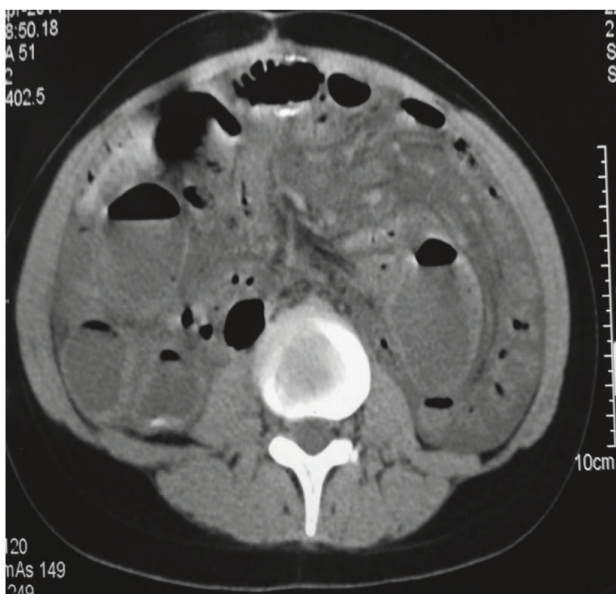


Figure 1

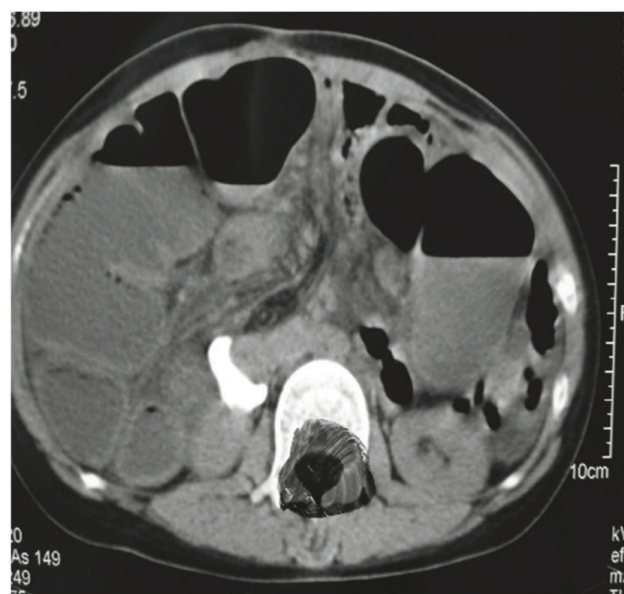


Figure 2

Ladd wrote the classic article on treatment of malrotation. His surgical approach, now known as the Ladd procedure, remains the cornerstone of practice today.

Symptoms may be chronic or acute in nature, and generally prompt a workup that includes a barium contrast study of the foregut and midgut that demonstrates the anatomic abnormality. Gastric volvulus is a rare clinical entity defined as an abnormal rotation of the stomach of more than 180°, creating a closed-loop obstruction that can result in incarceration and strangulation. Berti first described gastric volvulus in a female autopsy patient in 1866.¹¹ Years later, in 1896, Berg performed the first successful operation for this condition. In 1904, Borchardt described the classic triad associated with gastric volvulus: Severe epigastric pain, retching without vomiting, inability to pass a nasogastric tube.¹³ Males and females are equally affected. About 10–20% of cases occur in children,¹⁴ usually before the age of one year, but cases have been reported in children as old as 15 years.¹⁵ Gastric volvulus in children is often secondary to congenital diaphragmatic defects. The condition is uncommon in adults younger than 50 years.

Gastric volvulus can be classified as either type 1 (idiopathic, due to abnormal laxity of the gastrosplenic, gastroduodenal, gastrophrenic, and gastrohepatic ligaments) or type 2 (congenital or acquired-associated with congenital or acquired abnormalities that result in abnormal mobility of the stomach). Clinicians should be aware that midgut malrotation with ischemia and necrosis may present in the adult patient as acute abdominal pain and carries a high mortality rate.

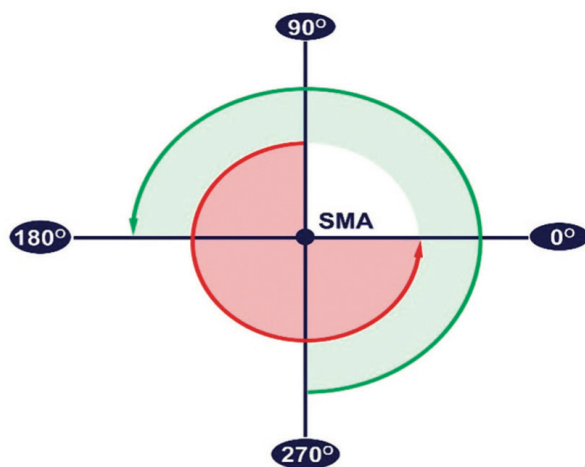


Figure 3

References

1. GROSS E, CHEN MK, LOBE TE. Laparoscopic evaluation and treatment of intestinal malrotation in infants. *Surg Endosc* 1996, 10:936–937
2. BAX NM, vAN der zee dC. Laparoscopic treatment of intestinal malrotation in children. *Surg Endosc* 1998, 12:1314–1316
3. YAMASHITA H, KATO H, UYAMA S, KANATA T, NISHIZAWA F, KOTEGAWA H ET AL. Laparoscopic repair of intestinal malrotation complicated by midgut volvulus. *Surg Endosc* 1999, 13:1160–1162
4. KieSeWeTTER WB, SMITH JW. Malrotation of the midgut in infancy and childhood. *AMA Arch Surg* 1958, 77:483–491
5. dOTT NM. Anomalies of intestinal rotation: Their embryology and surgical aspects with reports of five cases. *Br J Surg* 1923, 11:251–286
6. KANTOr JL. Anomalies of the colon: Their roentgen diagnosis and clinical significance. *Radiology* 1934, 23:651–662
7. BALTHAZAr eJ. intestinal malrotation in adults. roentgenographic assessment with emphasis on isolated complete and partial nonrotations. *AJR Am J Roentgenol* 1976, 126:358–367
8. vON FLÜe M, HerzOg u, ACKerMANN C, TONdeLLi P, HARder F. Acute and chronic presentation of intestinal nonrotation in adults. *Dis Colon Rectum* 1994, 37:192–198
9. giLBerT HW, ArMSTrONg CP, THOMPSON MH. The presentation of malrotation of the intestine in adults. *Ann R Coll Surg Engl* 1990, 72:239–242
10. devLiN HB, WiLLiAMS rS, PierCe JW. Presentation of midgut malrotation in adults. *Br Med J* 1968, 1:803–807
11. BerTi A. Singolare attorcigliamento dell' esofago col duodeno seguita da rapida morte. *Gazz Med Ital* 1866, 9:139–141
12. Berg J. zwei Fälle von Axendrehung des Magens; Operation; Heilung. *Nord Med Arkiv* 1897, 30:1
13. BOrCHArDT M. Aus Pathologie und Therapie des Magenvolvulus. *Arch Klin Chir* 1904, 74:243–260
14. HARFOrd Wv, McArTHur Ke. diverticula, hernias, volvulus, and rupture. in: Sleisenger MH, Fordtran JS (eds) *Gastrointestinal disease: Pathophysiology, diagnosis, management*. 5th ed. Saunders, Philadelphia, Pa, 1993:481–483
15. OLTMANN H. Inaugural discussion. Kiel, 1899
16. MiLLer dL, PASQuALe Md, SeNeCA rP, HOdiN e. gastric volvulus in the pediatric population. *Arch Surg* 1991, 126:1146–1149

Diet & Nutrition

Ozempic Side Effects

Ozempic (semaglutide) helps people with type 2 diabetes lower their blood sugar if diet, exercise, and other diabetes medications haven't worked. If you've just gotten a prescription for it, you might be asking if Ozempic is a high-risk medication. It can come with side effects, but not everyone who takes Ozempic will get every possible effect. This varies from person to person based on many things.

But it's good to have an idea of what you might expect while taking this medicine. Here's what you need to know.

What Is Ozempic?

Ozempic is the brand name for a medicine called semaglutide, which is sold under the brand name Wegovy, too. Ozempic has FDA approval to treat type 2 diabetes. Wegovy has approval to help people lose weight when they have both obesity and weight-related health problems.

Ozempic and Wegovy are part of a drug class called GLP-1 receptor agonists. They mimic a natural hormone found in the body called glucagon-like peptide-1 (GLP-1). The medication, like your body's natural GLP-1, plays a big part in managing blood sugar and appetite.

Ozempic bumps up the release of insulin from the pancreas whenever blood sugar levels rise. Insulin helps the body use sugar for energy. Without enough insulin coming from the pancreas, which is the problem for many people with diabetes, sugar builds up in the bloodstream.

Ozempic also prevents the pancreas from releasing a hormone called glucagon. This hormone prompts the liver to release glucose (sugar) into the bloodstream. Without that hormone, the liver stops dumping sugar into the bloodstream, and blood sugar levels go down.

The drug slows gastric dumping – the speed at which food leaves the stomach and enters the intestines. This makes you feel fuller longer after meals, keeps blood sugar stable, and curbs your appetite.

Gastrointestinal Side Effects of Ozempic

Because of its work in your gut, GI problems are the most common side effects of Ozempic. Luckily, they tend to be mild to moderate, and they eventually go away. You probably won't need to stop the medicine.

These are some of the most typical GI complaints and how common they were in the clinical trial that tested Ozempic in people with diabetes. In studies of semaglutide in overweight people who did not have diabetes, these complaints were even more common.

Ozempic and nausea

Nausea is the most common Ozempic side effect. Still, not everyone has it. About 1 in 5 people in the clinical trial had it. Nausea is usually mild to moderate and at its worst when you first start the drug or when you increase your dose. It should ease up over time.

Almost 1 in 10 people in the clinical trial threw up when taking Ozempic. It could be because of the slowed digestion and extra pressure in the belly area it causes.

Both nausea and vomiting happened most in people taking Ozempic at higher doses.

Try these tips to help relieve or prevent nausea when you're on Ozempic:

- Take Ozempic with food. Nausea is often worse on an empty stomach.
- Sip water throughout the day. Dehydration can make nausea worse.
- Eat frequent, small meals throughout the day rather than three larger ones.
- Ask your doctor if there is a time of day you could take the medicine that would help prevent nausea.
- Ask your doctor if you can lower the dose.

Ozempic and stomach pain

In clinical trials, about 1 in 14 people had belly pain. That could include cramps, aching, bloating, and gas pain. It might help if you start at a low dose and gradually go up.

You can also try to:

Eat slowly.

- Eat frequent small meals.
- Go for bland foods like crackers, toast, and rice.
- Avoid greasy, fried foods and sweets.
- Eat water-based foods like soup and gelatin.
- Drink clear liquids.
- Don't lie down after eating.

Ozempic and diarrhea

About 1 in 12 people in Ozempic clinical trials had diarrhea regardless of their dose. It usually went away in about a week.

You may be able to prevent diarrhea if you stay away from:

- Sweet drinks, caffeinated drinks, alcohol, and milk
- Full-fat dairy, including yogurt, cheese, and ice cream
- Greasy, fried foods like fries, pizza, burgers, and fried chicken

Also make sure you drink plenty of water when you have diarrhea.

Ozempic and constipation

The slow digestion caused by Ozempic could leave you a little backed up. This happened to about 1 in 20 people in the Ozempic for diabetes trial. It seems to last around 6 to 10 weeks.

The things that you would normally do for any kind of constipation should help with Ozempic-related constipation, too.

Try these tips:

- Drink 91 to 125 ounces of fluid every day.
- Exercise every day.
- Add fiber to your diet with two servings a day of fruits, vegetables, or whole grains.
- Take an over-the-counter laxative.

You might also ask your doctor if changing your dose would help.

Ozempic burps

When your digestion slows down with Ozempic, sulfur can build up in your gut and cause your burps to smell and taste like rotten eggs. You might hear them called Ozempic burps or sulfur burps.

If you get a case of Ozempic burps, you can try to cut back on sulfur-rich foods. But you can't cut them out completely. A lot of foods contain sulfur, and it's a nutrient you need.

These are high-sulfur foods:

- Cruciferous vegetables, such as broccoli, cauliflower, Brussels sprouts, and kale
- Allium vegetables, such as garlic, onion, and leek
- Dried fruits
- Red meat, fish, and eggs

You can also:

- Drink plenty of water to flush the sulfur out.
- Add probiotics to your diet through food or supplements. This could help with digestion and shift the balance of your gut bacteria for the better. Yogurt, kefir, kombucha, sauerkraut, and other fermented foods have probiotics.
- Try green, ginger, peppermint, or chamomile teas, which can aid in digestion and reduce gas.
- Use over-the-counter digestive aids like bismuth subsalicylate (Pepto Bismol) and simethicone (Gas-X).

licylate (Pepto Bismol) and simethicone (Gas-X).

Does Ozempic cause heartburn?

In clinical trials about 2% of people – or 1 in 50 – who took Ozempic complained of heartburn, acid reflux, or GERD, especially those taking the drug at the lower dose.

The acid might come from vomiting or from backed-up or slowed digestion.

Here are some ways to prevent or reduce heartburn:

- Avoid triggers like spicy, fried, or greasy foods.
- Eat slowly.
- Eat small meals.
- Don't lie down after eating.
- Sleep with your head and upper body slightly raised.
- Try sleeping on your left side.
- Try an over-the-counter heartburn medicine.
- If you smoke, quit.

Mild Side Effects of Ozempic

Some other possible mild side effects of Ozempic include:

- Headache
- Fatigue
- Hair loss

Injection site reactions

Less than 1% of people in the clinical trial for Ozempic for diabetes had skin reactions where the drug was injected. They included pain, redness, and discomfort.

The irritation should clear up on its own without any action on your part. But if you need something for the pain, an ice pack, cold compress, or over-the-counter anti-inflammatory like ibuprofen should help.

Can Ozempic cause dizziness?

Ozempic can make you feel dizzy, lightheaded, or jittery. These symptoms can also be signs that your blood sugar is too low. If you feel dizzy or have other signs of low blood sugar on this medicine, you should call your health care provider.

Serious Side Effects of Ozempic

In rare cases, Ozempic can cause serious side effects. They are unlikely, but it's a good idea to know what to look out for just in case.

Ozempic and stomach paralysis

It's unusual, but Ozempic can paralyze the stomach – a condition called gastroparesis. The muscle contractions in the stomach become so weak that the stomach can't digest food and push it forward into the intestines.

This can result in food sitting in the stomach for too long. It may also cause whole undigested pieces of food to move into your intestines, which can be painful and difficult to pass through a bowel movement.

The signs of stomach paralysis include:

- Indigestion
- Bloating
- Feeling full very quickly or for a long time after eating
- Upper belly pain
- Nausea and vomiting
- Throwing up whole pieces of undigested food
- Loss of appetite
- Acid reflux and heartburn
- Blood sugar fluctuations
- Constipation

Untreated, stomach paralysis can lead to malnutrition, dehydration, and a blockage in your bowels. Tell your doctor if you have signs of this condition.

Ozempic and pancreatitis

Pancreatitis is inflammation of the pancreas that can arise suddenly and clear up on its own or become a long-term problem.

Only a few cases of pancreatitis have been seen in people taking Ozempic, and they were in people who had a history of the condition.

If you have sudden belly pain that doesn't get better, tell your doctor. If the pain is so bad you can't sit still, go to an emergency room or urgent care.

Ozempic and thyroid cancer

In tests of Ozempic and similar drugs in mice, some mice developed both cancerous and noncancerous thyroid tumors. It's unknown whether the drug raises the risk of these types of tumors in people, too.

If you have a personal or family history of thyroid cancer, you should discuss it with your doctor before starting this medicine.

If you're taking Ozempic and you have any of the following symptoms, tell your doctor:

- A lump or swelling in your neck
- Hoarseness
- Trouble swallowing
- Shortness of breath

Angioedema

In some cases, people taking Ozempic have had a severe allergic reaction called angioedema. It can cause swelling anywhere in the body, but usually in the face, hands, feet, genitals, or lips.

It usually happens within minutes or hours after the first dose. Until more is known about who is at risk of this side effect, doctors may recommend against using this medicine if you have a history of angioedema.

Hypoglycemia from Ozempic

Rarely, Ozempic can lead to dangerously low blood sugar (hypoglycemia) in people who take it along with insulin to control their diabetes. Ask your doctor if you should change how you use insulin once you start Ozempic.

Ozempic and vision changes

Changes in your blood sugar, like those that happen on Ozempic, can affect the shape of the lens of your eye and lead to blurry vision. The vision problems can last a few months. Older people who take the drug are at greatest risk.

Bowel obstruction with Ozempic

A rare but serious risk of the slow movement of food through your system with Ozempic is an intestinal blockage. This happens when your intestines don't contract enough to move food through the digestive system completely. If not treated in time, a blockage, also called ileus, can be deadly.

The FDA has received reports of at least 20 cases of ileus, including two deaths, among people taking Ozempic. The agency ordered that the drugmaker, Novo Nordisk, add a warning label to the drug packaging.

Can Ozempic cause gallbladder issues?

Some people taking Ozempic have developed gallstones or gallbladder inflammation called cholecystitis. You shouldn't take this medicine if you have a history of gallbladder disease.

What to know about Ozempic and kidney disease

The relationship between Ozempic and kidney disease is unclear. At first, kidney injury and poor kidney function were listed among the possible side effects of the drug. But more recent research suggests that the drug slashes the risk of kidney failure and death in people who have type 2 diabetes and chronic kidney disease. We're still learning more about how this drug affects the kidneys. Discuss your individual risk of complications with your doctor.

Ozempic Weight Loss Side Effects

Ozempic causes fast weight loss all over your body. You may not realize it, but fat holds your skin up and even keeps it tight or firm in some places, such as on your face and your rear end. Fast and drastic weight loss can cause skin to hang and sag

in places that it didn't before. It might make you look older, too. That's what the terms "Ozempic face" and "Ozempic butt" describe. But even major weight loss from diet and exercise alone would cause these changes.

Ozempic Side Effects in Females

Similarly, weight loss on Ozempic can cause sagging "Ozempic breasts." But that's not all women and people assigned female at birth should know about Ozempic.

Ozempic babies

There've been many reports of unplanned pregnancies among women taking Ozempic. Both obesity and diabetes can make it harder for women to get pregnant. These conditions can cause irregular periods and stop ovulation. Once Ozempic gets these conditions under control, it could be that you start ovulating again and suddenly you're able to get pregnant when you never thought it would happen.

But some women taking Ozempic have even gotten pregnant while on the pill. This suggests that the diabetes drug might interfere with how your birth control works.

Ozempic and pregnancy

There's not much research about how Ozempic might affect a pregnant woman or their unborn baby. But animal experiments suggest it isn't safe during pregnancy at all. Until more is known, doctors recommend that women stop Ozempic when they begin trying to get pregnant and stay off it through pregnancy and breastfeeding.

Ozempic after menopause

Weight gain is common during and after menopause, and weight loss can be harder. There's very little research into how Ozempic works in postmenopausal women. A small study showed they did lose weight on the drug, but with one caveat: women who were on both Ozempic and hormone replacement therapy lost more weight than women on Ozempic alone.

Does Ozempic Cause Suicidal Thoughts?

Early information on Ozempic said it might increase the risk of suicidal thoughts. Since then, the FDA has reviewed any reports it received from consumers about suicidal thoughts and found no clear connection between Ozempic and these types of thoughts.

In a study of more than 240,000 people with overweight and obesity, people with no prior history of suicidal thoughts were four times less likely to have them while on Ozempic than while on non-GLP-1 weight loss and diabetes drugs. As for people who'd had suicidal thoughts before, they were only half as likely

to have them on Ozempic than on those other drugs.

Though Ozempic doesn't seem to raise risk of suicidal thinking, if you have sudden or strong feelings, including feeling nervous, angry, restless, violent, or scared, tell your doctor right away.

How to Recognize an Allergic Reaction to Ozempic

It's possible to have an allergic reaction to an ingredient in Ozempic. If you have a history of allergic reactions or any food allergies, tell your doctor before you take Ozempic.

If, after taking Ozempic, you have any of the following, go to an emergency room or urgent care:

- A rash, itching, or hives
- Swelling in your lips, tongue, or throat
- Shortness of breath, trouble breathing, or wheezing (a whistling sound during breathing)
- Dizziness or fainting
- Stomach pain, bloating, vomiting, or diarrhea
- Uterine cramps
- Feeling like something awful is about to happen

Long-Term Side Effects of Ozempic

The most common side effects of Ozempic are mild to moderate gut issues, and they may not last very long. For side effects that continue, here's what you should know.

Managing Ozempic Side Effects

If you are not able to manage side effects such as constipation or gas on your own with dietary and lifestyle changes and over-the-counter remedies, talk to your doctor. A dose change might help.

How long do Ozempic side effects last?

How long a side effect may last varies from one side effect to another and from person to person. The most common GI side effects seem to get better in a few weeks.

Diet changes

You can help prevent or reduce some unpleasant symptoms by avoiding high-fat foods, greasy or fried foods, and sweets.

When to call your doctor

Most side effects of Ozempic aren't serious, but you should see a doctor right away if you have:

- Prolonged or severe diarrhea or throwing up
- Intense pain or tenderness in your belly
- Inability to pass gas or have a bowel movement
- Yellowing of your skin

Even if you don't have these serious symptoms, side effects can take a toll on your quality of life. Discuss any ongoing, bothersome problems with your doctor and see if you can find a solution. A dose change might help.

Ozempic Side Effects Takeaways

The most common side effects of Ozempic are GI problems. Most GI problems go away eventually as your body gets used to the medicine.

Serious side effects are rare but possible. If you have signs of them, tell your doctor or seek help right away.

Ozempic Side Effects FAQs

Q: What will Ozempic do to your body?

A: It will control your blood sugar by increasing insulin release and slowing digestion. It may also lead to weight loss that may cause your skin to sag.

Q: Is Ozempic a high-risk medication?

A: This medication comes with a lot of risks, but each person's willingness to accept them is different. Discuss with your doctor both the risks of taking and not taking this medication.

Q: How long does semaglutide diarrhea last?

A: GI side effects of Ozempic usually get better in a few weeks, but it may require changes in your habits.

Q: Does Ozempic cause gastric dumping?

A: Ozempic delays gastric dumping – the time it takes your stomach to empty and move food through to your intestines.

Hospital Review

GLP-1 DIABETES AND WEIGHT-LOSS DRUG SIDE EFFECTS: "OZEMPIC FACE" AND MORE

GLP-1 drugs for diabetes and weight loss have proven to be very effective, but they do have side effects. Among those side effects is "Ozempic face," where skin on the face sags and wrinkles. "Ozempic face" was coined in reference one of these drugs, although any rapid weight loss can cause it.

What are GLP-1 drugs and how do they work?

GLP-1 drugs, also called GLP-1 agonists, are shortened names for glucagon-like peptide-1 receptor agonists. GLP-1 receptor agonists mimic the GLP-1 hormone that is naturally released in the gastrointestinal tract in response to eating.

When you eat, your digestive system breaks carbohydrates down into simple sugars that travel through your bloodstream. GLP-1 triggers the release of insulin from your pancreas. Insulin helps usher glucose (sugar) out of the bloodstream and into your cells, where it can be used for nourishment and energy.

In people with type 2 diabetes, the body's cells are resistant to the effects of insulin, the body does not produce enough insulin, or both. GLP-1 agonists stimulate the pancreas to release insulin and suppress the release of another hormone called glucagon, both of which help control blood sugar levels in people with type 2 diabetes.

These drugs also act in the brain to reduce hunger and act on the stomach to delay emptying, so you feel full for a longer time. These effects can lead to weight loss, which can be an important part of managing diabetes. GLP-1 agonists have been used to treat type 2 diabetes for about two decades.

More recently, the FDA has approved several GLP-1 agonists

for weight loss in people with obesity who do not have diabetes. When used for overweight or obesity, the drugs are typically prescribed in higher doses than when prescribed for diabetes.

What GLP-1 drugs are available?

Ten GLP-1 drugs are FDA-approved to treat either type 2 diabetes or weight loss. Some GLP-1 agonists have the same generic name but are marketed under a different brand name and are approved for a different purpose, depending on the dose and how they are taken.

GLP-1 drugs

Generic name	Brand name	Approved use
Semaglutide injection	Ozempic	Type 2 diabetes
Semaglutide injection	Wegovy	Weight loss
Semaglutide tablets	Rybelsus	Type 2 diabetes
Liraglutide	Victoza	Type 2 diabetes
Liraglutide	Saxenda	Weight loss
Tirzepatide	Mounjaro	Type 2 diabetes
Tirzepatide	Zepbound	Weight loss
Dulaglutide	Trulicity	Type 2 diabetes
Exenatide	Byetta	Type 2 diabetes
Exenatide extended-release	Bydureon	Type 2 diabetes

The differences between GLP-1 drugs include:

- **Dosages.** GLP-1 drugs for weight loss typically involve higher dosages than the same drug taken to manage

diabetes.

- **How they are taken.** Most are given by injection, but there is one pill option (Rybelsus).
- **Additional benefits.** Some have been found to also protect the heart, and can benefit people at risk for a heart attack.
- **Age.** All can be used by adults, but some are also approved for children.
- **Tolerance.** If your body can't tolerate one GLP-1 drug, you may be able to try another.

"Ozempic face" as a side effect of GLP-1 drugs

You may have heard about "Ozempic face" as a side effect of GLP-1 drugs, though the term is misleading because this can be a side effect of any GLP-1 drug or any other cause of rapid weight loss.

The rapid loss of fat in the face can cause:

- a hollowed look to the face
- changes in the size of the lips, cheeks, and chin
- wrinkles on the face
- sunken eyes
- sagging jowls around the jaw and neck.

If weight is lost in a more gradual way, these changes may not be as noticeable. It's the faster pace of weight loss that occurs with GLP-1 drugs that can make facial changes more obvious.

If "Ozempic face" side effects are significant, they can be treated with plastic surgery.

Other side effects of GLP-1 drugs

Gastrointestinal symptoms — nausea, vomiting, diarrhea, and constipation — are by far the most common side effects of GLP-1 drugs.

- Nausea can be managed by avoiding strong smells and eating crackers, mint, or ginger-based food or drinks about a half hour after taking a GLP-1 drug.
- Vomiting can be managed by staying well hydrated and having more frequent meals in smaller amounts.
- Diarrhea can be managed by drinking plenty of water and avoiding dairy products and high-fiber foods until symptoms go away.
- Constipation can be managed by getting enough fiber in your diet and drinking plenty of water.

To help avoid gastrointestinal side effects of GLP-1 drugs:

- Eat slowly and stop when full.
- Have smaller portions.
- Avoid being too active immediately after eating.

Less common but more serious side effects of GLP-1 agonists include:

- pancreatitis, an inflammation of the pancreas that causes abdominal pain
- gastroparesis, in which movement of food out of the stomach is slowed or stopped
- bowel obstruction, a blockage that keeps food from passing through the intestines
- gallstone attacks and bile duct blockage.

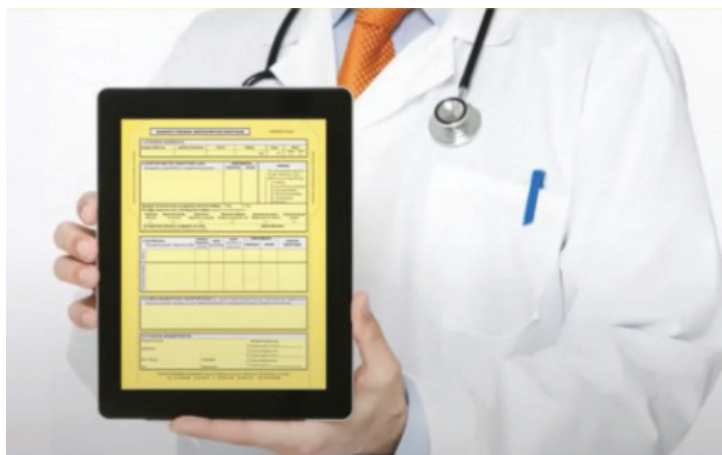
When to see a doctor about GLP-1 drug side effects

Most side effects of GLP-1 drugs are not serious. You should immediately seek medical attention if you have:

- severe vomiting and diarrhea
- severe pain or tenderness in your belly
- inability to pass gas or move your bowels
- jaundice (yellow skin color).

In addition, tell your doctor that you take GLP-1 drugs if you are having surgery or a procedure that involves general anesthesia. Because GLP-1 drugs slow digestion, you may need to stop taking them a few days beforehand to ensure you have an empty stomach before receiving anesthesia.

Ανεπιθύμητες Ενέργειες Φαρμακευτικών Σκευασμάτων & Εμβολίων Κίτρινη Κάρτα Ε.Ο.Φ. Φαρμακοεπαγρύπνηση Απόσυρση - Ανάκληση Φαρμάκων από τα Φαρμακεία



1. Ανάκληση Φαρμάκων για τον Διαβήτη και τον Θυρεοειδή

28 Ιανουαρίου 2025

Σύμφωνα με την ανακοίνωση από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), οι παρτίδες των φαρμάκων JANECLUC FCTABS (50+850)MG/TAB BTx60 και JANECLUC FCTABS (50+1000)MG/TAB BTx60, για τον διαβήτη ανακαλούνται μετά από σχετικό έλεγχο, λόγω αποτελεσμάτων εκτός προδιαγραφών κατά τον έλεγχο Νιτροζαμινών στο πλαίσιο ελέγχων σταθερότητας.

Σύμφωνα με την ανακοίνωση από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), οι παρτίδες των φαρμάκων JANECLUC FCTABS (50+850)MG/TAB BTx60 και JANECLUC FCTABS (50+1000)MG/TAB BTx60, για τον διαβήτη ανακαλούνται μετά από σχετικό έλεγχο, λόγω αποτελεσμάτων εκτός προδιαγραφών κατά τον έλεγχο Νιτροζαμινών στο πλαίσιο ελέγχων σταθερότητας.

«Η παρούσα απόφαση εκδίδεται με σκοπό να ενισχύσει την εθελοντική ανάκληση της παραγωγού εταιρείας. Η εταιρεία DEMO S.A. ως κάτοχος άδειας κυκλοφορίας του προϊόντος στην Ελλάδα, οφείλει να επικοινωνήσει άμεσα με τους αποδέκτες του και να αποσύρει τις συγκεκριμένες παρτίδες από την αγορά. Τα σχετικά παραστατικά τηρούνται για διάστημα τουλάχιστον πέντε (5) ετών και τίθενται υπόψη του ΕΟΦ, εφόσον ζητηθούν», αναφέρει η ανακοίνωση.

Παράλληλα ο στην ανάκληση ορισμένων παρτίδων

ενός γνωστού φαρμάκου για τον θυρεοειδή προχώρησε ο Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ), επειδή στο πλαίσιο ελέγχων σταθερότητας υπήρξαν κάποια αποτελέσματα εκτός προδιαγραφών.

Όπως αναφέρει σε σχετική ανακοίνωση που εξέδωσε, πρόκειται για δύο παρτίδες του φαρμάκου CALCEDEM. Το φάρμακο μειώνει τα επίπεδα της παραθορμόνης, που εκκρίνεται από τους παραθυρεοειδείς αδένες.

Σύμφωνα με τον ΕΟΦ, ανακαλείται η παρτίδα με αριθμό 2202371A από το CALCEDEM των 90 mg (επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο BT X 28). Ανακαλείται επίσης η παρτίδα με αριθμό 2202370F από το CALCEDEM των 60 mg (επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο BT X 28).

Και οι δύο παρτίδες έχουν ημερομηνία λήξης 06/2025 (Ιούνιος 2025).

ΠΡΟΪΟΝ	ΠΑΡΤΙΔΑ	ΗΜ. ΛΗΞΗΣ
JANECLUC FCTABS (50+850)MG/TAB BTx60	SIM22028	04/2025
JANECLUC FCTABS (50+850)MG/TAB BTx60	SIM22029	10/2025
JANECLUC FCTABS (50+1000)MG/TAB BTx60	SIM23002B	01/2026
JANECLUC FCTABS (50+1000)MG/TAB BTx60	SIM23001	01/2026

ΠΡΟΪΟΝ	ΠΑΡΤΙΔΑ	ΗΜ. ΛΗΞΗΣ
CALCEDEM 90MG ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΟ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΟ BTx 28	2202371A	06/2025
CALCEDEM 60MG ΕΠΙΚΑΛΥΜΜΕΝΟ ΜΕ ΛΕΠΤΟ ΥΜΕΝΙΟ ΔΙΣΚΙΟ BTx 28	2202370F	06/2025

2. Επικαιροποιημένη σύσταση για μείωση του κινδύνου αλληλεπιδράσεων μεταξύ του φαρμάκου για την απώλεια βάρους Mysimba και των οπιοειδών φαρμάκων

15 Νοεμβρίου 2024 | EMA/522805/2024

Κατόπιν επανεξέτασης της αρχικής του γνώμης, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων (EMA) συστήνει την επικαιροποίηση της συμβουλής, με στόχο την ελαχιστοποίηση των κινδύνων από την αλληλεπίδραση μεταξύ του φαρμάκου για τη μείωση του βάρους Mysimba (ναλτρεξόνη/ βουπροπιόνη) και των φαρμάκων που περιέχουν οπιοειδή (συμπεριλαμβανομένων αναλγητικών όπως η μορφίνη και η κωδεΐνη, άλλα οπιοειδή που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και ορισμένα φάρμακα για το βήχα, το κρυολόγημα ή τη διάρροια).

Τα οπιοειδή φάρμακα ενδέχεται να μην έχουν αποτελεσματική δράση σε ασθενείς που λαμβάνουν Mysimba, καθώς ένα από τα δραστικά συστατικά του Mysimba, η ναλτρεξόνη, εμποδίζει τις δράσεις των οπιοειδών. Υπάρχει επίσης ο κίνδυνος σπάνιων αλλά σοβαρών και δυνητικά απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων, όπως επιληπτικές κρίσεις και σύνδρομο σεροτονίνης (μία δυνητικά απειλητική για τη ζωή κατάσταση η οποία προκαλείται από την ύπαρξη πάρα πολλή σεροτονίνης στο σώμα), σε ανθρώπους που λαμβάνουν Mysimba μαζί με άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης και οπιοειδή.

Για να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι, υπενθυμίζεται στους ασθενείς και στους επαγγελματίες υγείας ότι το Mysimba δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε άτομα που έχουν εξάρτηση από τα οπιοειδή, σε άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με αγωνιστές οπιοειδών όπως η μεθαδόνη ή η βουπρενορφίνη ούτε σε άτομα που βρίσκονται σε κατάσταση οξείας στέρησης από τα οπιοειδή.

Στα άτομα που χρησιμοποιούν Mysimba θα δοθεί μία κάρτα ασθενούς για να την έχουν μαζί τους σε όλες τις περιστάσεις, επειδή η λήψη του φαρμάκου θα πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 3 ημέρες πριν να ξεκινήσει η θεραπεία με τα οπιοειδή, τα οποία χρησιμοποιούνται συχνά για την πρόληψη του πόνου και της δυσφορίας κατά τη διάρκεια χειρουργικών και ιατρικών επεμβάσεων.

Οι πληροφορίες προϊόντος για το Mysimba επικαιροποιούνται για να συμπεριλάβουν αυτές τις αλλαγές.

Πληροφορίες για τους ασθενείς

- Το φάρμακο για την απώλεια βάρους Mysimba είναι

γνωστό ότι εμποδίζει τη δράση των οπιοειδών φαρμάκων (συμπεριλαμβανομένων αναλγητικών όπως η μορφίνη και η κωδεΐνη, άλλων οπιοειδών που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και ορισμένων φαρμάκων για το βήχα, το κρυολόγημα ή τη διάρροια). Αυτό ενδέχεται επίσης να οδηγήσει σε μία ανεπαρκή δράση των οπιοειδών φαρμάκων τα οποία χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια και μετά από χειρουργείο ως μέρος της αναισθησίας και της αντιμετώπισης του πόνου.

- Κάθε συσκευασία του Mysimba θα περιλαμβάνει μία κάρτα ασθενούς, την οποία θα πρέπει να έχετε πάντα μαζί σας. Η κάρτα αποτελεί υπενθύμιση, για να ενημερωθεί ο γιατρός σας σε περίπτωση χειρουργικής επέμβασης, ότι χρησιμοποιείτε το Mysimba. Ο γιατρός σας ενδέχεται να σας συμβουλέψει να σταματήσετε τη λήψη του Mysimba για τουλάχιστον τρεις ημέρες πριν από τη διαδικασία.
- Έχουν επίσης αναφερθεί σπάνιες αλλά σοβαρές παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων επιληπτικών κρίσεων και συνδρόμου σεροτονίνης (μίας δυνητικά απειλητικής για τη ζωή κατάστασης η οποία προκαλείται από την ύπαρξη πάρα πολλής σεροτονίνης στο σώμα) σε άτομα που λάμβαναν Mysimba μαζί με φάρμακα για τη θεραπεία της κατάθλιψης και οπιοειδή φάρμακα.
- Εξαιτίας του κινδύνου αυτών των παρενεργειών, δεν θα πρέπει να χρησιμοποιήσετε το Mysimba εάν έχετε εξάρτηση από τα οπιοειδή, εάν λαμβάνετε ορισμένα οπιοειδή που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του εθισμού όπως η μεθαδόνη ή η βουπρενορφίνη ή εάν βρίσκεστε σε κατάσταση οξείας στέρησης.

Πληροφορίες για τους επαγγελματίες υγείας

- Ανεπαρκής αναλγησία κατά τη διάρκεια του χειρουργείου και μετεγχειρητικά έχει περιγραφεί σε αναφορές περιστατικών και στη βιβλιογραφία σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με το Mysimba.
- Έχουν παρατηρηθεί σπάνιες αλλά σοβαρές και δυνητικά απειλητικές για τη ζωή αντιδράσεις, όπως επιληπτικές κρίσεις και σύνδρομο σεροτονίνης μετά από συγχορήγηση του Mysimba με έναν σεροτονινεργικό παράγοντα (όπως οι εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης (SSRIs), οι αναστολείς επαναπρόσληψης σεροτονίνης νορεπινεφρίνης (SRNIs) και τα οπιοειδή).
- Το Mysimba δεν θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε ασθενείς που είναι εξαρτημένοι από τα οπιοειδή, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αγωνιστές

οπιοειδών τα οποία χρησιμοποιούνται σε εξάρτηση από τα οπιοειδή (π.χ. μεθαδόνη, βουπρενορφίνη) ή σε ασθενείς με οξεία στέρηση των οπιοειδών. Εάν υποπτεύεστε χρήση οπιοειδών, μπορεί να γίνει μία εξέταση για να επιβεβαιωθεί η κάθαρσή τους, πριν ξεκινήσετε θεραπεία με το Mysimba.

- Οι ασθενείς θα πρέπει να προειδοποιούνται να μην χρησιμοποιούν ταυτόχρονα τα οπιοειδή με το Mysimba. Εάν απαιτείται η χρήση οπιοειδών (π.χ. εξαιτίας μίας προγραμματισμένης χειρουργικής επέμβασης), το Mysimba θα πρέπει να διακοπεί για τουλάχιστον 3 ημέρες πριν να ξεκινήσει η θεραπεία με τα οπιοειδή.
- Σε περίπτωση επείγουσας χειρουργικής επέμβασης σε ασθενείς που ενδεχομένως λαμβάνουν θεραπεία με το Mysimba, υπάρχει ο κίνδυνος μείωσης της δράσης των οπιοειδών.

Περισσότερα για το φάρμακο

Το Mysimba είναι ένα φάρμακο που χρησιμοποιείται μαζί με δίαιτα και άσκηση, για να βοηθήσει στη διαχείριση του βάρους σε ενήλικες που έχουν παχυσαρκία (έχουν δείκτη μάζας σώματος -ΔΜΣ- 30 ή περισσότερο) ή είναι υπέρβαροι (έχουν ΔΜΣ μεταξύ 27 και 30) και έχουν επιπλοκές σχετιζόμενες με το βάρος όπως ο διαβήτης, τα μη φυσιολογικά, υψηλά επίπεδα λίπους στο αίμα ή η υψηλή πίεση του αίματος. Το Mysimba έλαβε άδεια κυκλοφορίας στις 26 Μαρτίου 2015.

Περισσότερες πληροφορίες για το Mysimba είναι διαθέσιμες στη σελίδα του φαρμάκου.

Περισσότερα για τη διαδικασία

Η Επιτροπή Φαρμακοεπαγρύπνησης και Αξιολόγησης Κινδύνου του EMA (PRAC) αξιολόγησε τον κίνδυνο της αλληλεπίδρασης μεταξύ του Mysimba και των οπιοειδών φαρμάκων στο πλαίσιο της αξιολόγησης μιας επικαιροποιημένης περιοδικής έκθεσης για την ασφάλεια (PSUR). Ως αποτέλεσμα της αξιολόγησης, η PRAC αιτήθηκε από την εταιρεία που κυκλοφορεί το Mysimba, την Orexigen Therapeutics Ireland Limited, να υποβάλλει μία τροποποίηση της άδειας κυκλοφορίας του φαρμάκου για να αντιμετωπιστεί ο κίνδυνος. Η PRAC και η Επιτροπή Φαρμάκων Ανθρώπινης Χρήσης (CHMP) δεν μπόρεσαν να συμφωνήσουν με την εταιρεία στα κατάλληλα μέτρα ελαχιστοποίησης του κινδύνου. Ως εκ τούτου, στη συνάντηση του Ιουλίου του 2024, η CHMP γνωμοδότησε απορρίπτοντας την τροποποίηση.

Τον Αύγουστο του 2024, η εταιρεία που κυκλοφορεί το Mysimba αιτήθηκε την επανεξέταση της γνώμης

του Οργανισμού. Κατά τη διάρκεια της επανεξέτασης, η PRAC επαναξιολόγησε τα διαθέσιμα δεδομένα και ζήτησε τη συμβουλή από μία ομάδα εμπειρογνομώνων που συμπεριλάμβανε ιατρούς με ειδικευση στην αναισθησιολογία, την παχυσαρκία και τη φαρμακολογία καθώς επίσης οικογενειακούς γιατρούς και εκπροσώπους των ασθενών. Κατά την ολοκλήρωση της επανεξέτασης, η PRAC και η εταιρεία συμφώνησαν να εφαρμόσουν μερικές αλλαγές στις πληροφορίες προϊόντος και να εισάγουν μία κάρτα για τον ασθενή ως ένα επιπρόσθετο μέτρο για να ελαχιστοποιηθούν οι κίνδυνοι της αλληλεπίδρασης μεταξύ του Mysimba και των οπιοειδών φαρμάκων.

Η CHMP επικύρωσε τις συστάσεις της PRAC και γνωμοδότησε θετικά για την τροποποίηση. Η γνωμοδότηση της CHMP θα σταλεί πλέον στην Ευρωπαϊκή Επιτροπή, η οποία θα εκδώσει μία τελική απόφαση η οποία θα εφαρμοστεί σε όλα τα Κράτη Μέλη της ΕΕ σε εύθετο χρόνο.

Νεκρολογίες

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗΣ ΣΠΥΡΙΔΩΝ Δ. ΜΟΥΛΟΠΟΥΛΟΣ



Ο Σπυρίδων Μουλόπουλος γεννήθηκε στην Αθήνα το 1926. Σπούδασε στην Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Αθηνών, αποφοίτησε το 1950 και το 1953 αναγορεύθηκε διδάκτωρ. Ειδικεύτηκε στην Παθολογία-Καρδιολογία και διαδοχικά υπηρέτησε όλες τις βαθμίδες της ακαδημαϊκής ιεραρχίας από βοηθός, επιμελητής της Θεραπευτικής Κλινικής του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» έως τακτικός Καθηγητής, το 1972. Επίσης διετέλεσε Πρόεδρος της Ιατρικής Σχολής (1980-1981), Αντιπρύτανης του Πανεπιστημίου Αθηνών (1981-1982) και Πρύτανης (1982-1983). Την περίοδο 1960-1962 μετέβη στην Κλινική Κλίβελαντ των ΗΠΑ όπου ασχολήθηκε με την έρευνα της θεραπευτικής αντιμετώπισης των τελικών σταδίων των καρδιοπαθειών. Διακρίθηκε σε διεθνές επίπεδο για την σπουδαία εφεύρεση του, αυτή της Ενδοαρτικής Αντλίας. Δικής του επινόησης υπήρξαν πολλές άλλες μέθοδοι υποβοήθησης της πάσχουσας και ανεπαρκούς καρδιάς, όπως και τεχνητές καρδιακές βαλβίδες που μπορεί να τοποθετηθούν χωρίς εγχείρηση. Ο Μουλόπουλος διηγήρησε την πρώτη στεφανιογραφία παγκοσμίως, ένα χρόνο πριν την εφαρμογή της στις ΗΠΑ. Εγκατέστησε την πρώτη στην Ελλάδα Μονάδα Εντατικής Θεραπείας παθολογικών νοσημάτων, όπως και την πρώτη Μονάδα Εγκεφαλικών Επεισοδίων. Διετέλεσε Πρόεδρος του Ανώτατου Υγειονομικού Συμβουλίου του Υπουργείου Υγείας, Αντιπρόεδρος του Συμβουλίου Ερευνών του Υπουργείου Ανάπτυξης, Αντιπρόεδρος του Διοικητικού Συμβουλίου του Ονασείου Καρδιοχειρουργικού Κέντρου και Πρόεδρος του Διοικητικού Συμβουλίου του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα. Ο Μουλόπουλος ήταν αντεπιστέλλον μέλος της Γαλλικής Ιατρικής Ακαδημίας. Το Πανεπιστήμιο της Γιούτα τον ανακήρυξε επίτιμο Διδάκτορα των Επιστημών, ενώ η Ελληνική Καρδιολογική Εταιρεία και η Γαλλική

Καρδιολογική Εταιρεία επίτιμο μέλος τους. Το δημοφιλές και άρτιο σύγγραμμα του Θεραπευτική Εσωτερικών Νόσων κυκλοφόρησε το 2017 σε δέκατη έκδοση. Ο Μουλόπουλος, γνωστός διεθνώς για το έργο του, ενέπνευσε εκατοντάδες ιατρούς και διαμόρφωσε την έρευνα στην Καρδιολογία στην Ελλάδα.

Ο Καθηγητής Θεραπευτικής Σπυρίδων Δ. Μουλόπουλος ήταν μέλος της Συντακτικής Επιτροπής του περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση the hjm» και Συντονιστής του πρώτου Γραπτού Συμποσίου που δημοσιεύτηκε στο πρώτο τεύχος του περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση».

Ο Καθηγητής Σπυρίδων Δ. Μουλόπουλος, έγραψε το πρώτο πρόλογο Καθηγητή, στη πρώτη σελίδα του περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση», στο πρώτο τεύχος του περιοδικού .

Το πρώτο Γραπτό Συμπόσιο, με το γενικό τίτλο : «Οξύ έμφραγμα μυοκαρδίου», με τη συμμετοχή κορυφαίων Καθηγητών Παθολογίας - Καρδιολογίας, των : (Κατά σειρά δημοσιεύσεως των άρθρων - εργασιών τους στο περιοδικό «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση») Σ.Θ.Τουμανίδης, Ι.Π.Λεκάκης, Στ.Ρόκας, Ι.Ν.Νανάς, Δ.Α. Σιδερίης, Δ.Γ.Μπούφας, Σ.Σταματελόπουλος , Χρ.Λόλας, Αν.Κ. Πιστεύος, Π.Ν. Αδαμόπουλος , δημοσιεύθηκε στο πρώτο τεύχος του περιοδικού «Ελληνική Ιατρική Επιθεώρηση» το 1986 .

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΝΕΦΡΟΛΟΓΙΑΣ - ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΩΝ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΜΑΔΙΑΣ



Την 1η Αυγούστου απεβίωσε στη Μασαχουσέτη των ΗΠΑ ο διακεκριμένος ιατρός, στον κλάδο της Νεφρολογίας-Μεταβολικών Νοσημάτων, Νικόλαος Μαδιάς.

Ο εκλιπών γεννήθηκε στη Σάμο το 1944. Αποφοίτησε από την Ιατρική Σχολή του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών το 1968 ως υπότροφος του ΙΚΥ. Στη συνέχεια, μετέβη στις ΗΠΑ όπου μετεκπαιδεύτηκε στην Εσωτερική Παθολογία στα Νοσοκομεία Waltham-Weston και Caritas St. Elizabeth's της Πολιτείας της Μασαχουσέτης. Ολοκλήρωσε την εκπαίδευσή του, με ερευνητική υποτροφία στο αντικείμενο της Νεφρολογίας, στο Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Tufts-New England Medical Center της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Tufts. Στο ίδιο πανεπιστήμιο προήχθη το 1980 στη βαθμίδα του Αναπληρωτή Καθηγητή και το 1988 στη βαθμίδα του Καθηγητή Παθολογίας-Νεφρολογίας, ενώ από το 1982 μέχρι το 1999 υπηρέτησε ως Διευθυντής της Νεφρολογικής Κλινικής του Πανεπιστημίου. Έπειτα από τη διαδοχική ανάληψη σημαντικών θέσεων, υπηρέτησε από το 2010 ως Κοσμήτορας Ακαδημαϊκών Υποθέσεων της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Tufts για το Ιατρικό Κέντρο Caritas St. Elizabeth's. Συγχρόνως, κατείχε την Έδρα Εσωτερικής Παθολογίας Maurice S. Segal MD της Ιατρικής Σχολής του ίδιου Πανεπιστημίου.

Υπήρξε ένας διεθνούς φήμης κλινικός ιατρός, ερευνητής και δάσκαλος στο αντικείμενο της Νεφρολογίας. Προσέφερε τις υπηρεσίες του σε χιλιάδες ασθενείς από όλη την πολιτεία της Μασαχουσέτης, αλλά και από όλο τον κόσμο, συμπεριλαμβανομένων και πολλών Ελλήνων. Ως ερευνητής μελέτησε τη φυσιολογία και παθοφυσιολογία της οξεοβασικής ισορροπίας, καθώς και την ομοιοστασία των ηλεκτρολυτών, τόσο σε οργανικό όσο και σε υποκυτταρικό και μοριακό επίπεδο. Επιπλέον,

μελέτησε την παθοφυσιολογία και θεραπεία των υπερτασικών διαταραχών. Ο Καθηγητής Μαδιάς είχε διατηρήσει στενούς δεσμούς με την ελληνική ιατρική κοινότητα, ενώ στήριζε ενεργά την ελληνική ομογένεια στις Ηνωμένες Πολιτείες και ιδίως την ελληνική εκκλησία της Αμερικής.

Η ερευνητική και συγγραφική συνεισφορά του εκλιπόντος έτυχε μεγάλης αναγνώρισης και απέσπασε πολυάριθμες διακρίσεις και βραβεύσεις. Μεταξύ άλλων, αναγορεύτηκε ως επίτιμος διδάκτορας των Ιατρικών Σχολών των Πανεπιστημίων Αθηνών, Ιωαννίνων, Πατρών και Θεσσαλονίκης ενώ ήταν επισκέπτης Καθηγητής σε πολλά ιδρύματα του εξωτερικού όπως στα Πανεπιστήμια Πενσυλβάνιας, Καλιφόρνιας, το Πολιτειακό Πανεπιστήμιο της Νέας Υόρκης και το Πανεπιστήμιο Yale. Διετέλεσε μέλος πολλών επιστημονικών εταιρειών όπως της Αμερικανικής Εταιρείας Νεφρολογίας, της Ευρωπαϊκής Εταιρείας Κλινικής Έρευνας, της Αμερικανικής Εταιρείας Φυσιολογίας ενώ υπήρξε μέλος της συμβουλευτικής συντακτικής ομάδας πολλών επιστημονικών εκδόσεων. Επιπλέον, είχε συμμετάσχει ως ομιλητής, έπειτα από προσκλήσεις, σε πολλά συνέδρια στο εξωτερικό αλλά και στην Ελλάδα, όπως σε συνέδρια της Ελληνικής Εταιρείας Υπέρτασης της Ιατρικής Εταιρείας Αθηνών και της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας από το 1986 μέχρι το 2018. Συμμετείχε δε ενεργά στην οργάνωση του 9ου Συνεδρίου της Ελληνικής Νεφρολογικής Εταιρείας το 1996 ως επίτιμος Πρόεδρος. Οι δημοσιεύσεις του έχουν υψηλό δείκτη απήχησης καθώς το έργο του μνημονεύεται από περισσότερους από 17.000 ερευνητές.

Προσέφερε, παράλληλα, υψηλού βαθμού εκπαίδευση στη διεθνή ιατρική κοινότητα, στο πλαίσιο της οποίας

μετεκπαίδευσε στην ειδικότητα της Νεφρολογίας πολυάριθμους ιατρούς-συμπεριλαμβανομένων και Ελλήνων-πολλοί εκ των οποίων έχουν λάβει σημαντικές διακρίσεις και κατέχουν εξέχουσες ακαδημαϊκές θέσεις στην αμερικανική και διεθνή επιστημονική κοινότητα. Έλαβε πολλές μνείες αριστείας για τη διδασκαλία του, καθώς και το Βραβείο Διακεκριμένου Καθηγητή, από

την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Tufts. Αξιοσημείωτη είναι και η τιμητική διάκριση που έλαβε το έτος 2018 από την Ελληνική Νεφρολογική Εταιρεία, στην οποία είχε εκλεγεί ως επίτιμο μέλος από το 2004, για την προσφορά του στην εκπαίδευση των Ελλήνων Νεφρολόγων.

ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΑΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΛΟΥΡΙΔΑΣ



Ο καθηγητής Γεώργιος Λουρίδας υπήρξε διακεκριμένος καρδιολόγος και ακαδημαϊκός, με σημαντική συμβολή στην ιατρική επιστήμη και την εκπαίδευση. Υπηρέτησε ως Διευθυντής της Α' Καρδιολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ στη Θεσσαλονίκη, όπου προώθησε την έρευνα και την κλινική πρακτική στην καρδιολογία. Στο ερευνητικό του έργο, ο καθηγητής Λουρίδας εστίασε στη μελέτη της μεταβλητότητας της καρδιακής συχνότητας και στη μη γραμμική ανάλυση ως προγνωστικούς δείκτες σε βαρέως πάσχοντες ασθενείς.

Η εφαρμογή προηγμένων τεχνικών επεξεργασίας βιοσημάτων συνέβαλε στην κατανόηση της αλληλεπίδρασης του συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος στον καρδιαγγειακό έλεγχο, προσφέροντας νέες προοπτικές στη διάγνωση και θεραπεία καρδιακών παθήσεων.

Η ηγεσία του στην Α' Καρδιολογική Κλινική του ΑΧΕΠΑ χαρακτηρίστηκε από την προώθηση της έρευνας και της εκπαίδευσης, συμβάλλοντας στην αναβάθμιση των παρεχόμενων υπηρεσιών υγείας και στην προώθηση της καρδιολογικής επιστήμης στην Ελλάδα.

Ανασκόπηση Διεθνούς Ιατρικού Τύπου International Medicine Review



Hellenic Journal of Medicine
2025: 145: 45–46

Ανασκόπηση μελετών για την ενδοεγκεφαλική αιμορραγία στη COVID-19

ΝΙΚΟΛΑΟΣ Π. ΜΑΡΓΟΣ¹, ΑΝΔΡΕΑΣ ΣΤΥΛΙΑΝΟΣ ΜΕΪΝΤΑΝΟΠΟΥΛΟΣ¹, ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ ΦΙΛΙΟΓΛΟΥ¹, ΙΩΑΝΝΗΣ ΕΛΛΟΥΛ²
¹Τμήμα Ιατρικής, Πανεπιστήμιο Πατρών
²Νευρολογική Κλινική, Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Πατρών
J Clin Neurosci 89: 271–278 . doi: 10.1016/j.jocn

Εισαγωγή: Η πανδημία του κορονοϊού έχει ασκήσει μεγάλη πίεση στα δημόσια συστήματα υγείας παγκοσμίως. Η κατανόηση όμως της νόσου ολοένα και βελτιώνεται. Η COVID-19 προκαλείται από τον κορονοϊό SARS-CoV-2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2). Ο ιός αυτός, μεταδιδόμενος αερογενώς ή ως αποτέλεσμα επαφής με μολυσμένες επιφάνειες, προσδένεται στους υποδοχείς του μετατρεπτικού ενζύμου-II της αγγειοτενσίνης (ΜΕΑ), εισέρχεται στα κύτταρα και προκαλεί κυτταρική βλάβη.

Η νόσος μπορεί να χαρακτηρίζεται από απουσία αξιόλογων συμπτωμάτων έως το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ) και την πολυοργανική ανεπάρκεια. Τα συμπτώματα είναι συστηματικά αλλά αφορούν κυρίως το αναπνευστικό σύστημα (πυρετός, ξηρός βήχας, δύσπνοια, κακουχία και κεφαλαλγία). Αναφορικά με το νευρικό σύστημα, οι συχνότερες αρχικές εκδηλώσεις είναι η ανοσμία και η δυσγευσία σε συχνότητα έως και 80%. Βαρέως πάσχοντες ασθενείς εμφανίζουν εγκεφαλοπάθεια σε σημαντικό ποσοστό. Άλλες σπάνιες νευρολογικές εκδηλώσεις αποτελούν το σύνδρομο Guillain-Barré, η μηνιγγοεγκεφαλίτιδα, οι γενικευμένες μυοκλονίες και οι επιληπτικές κρίσεις. Η ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (ΕΕΑ) είναι επίσης σπάνια αλλά καλά τεκμηριωμένη επιπλοκή της νόσου. Προσβάλλονται και άλλα όργανα και συστήματα όπως π.χ. η καρδιά (μυοκαρδίτιδα, περικαρδίτιδα), το μυϊκό σύστημα (μυοσίτιδα, γενικευμένη μυϊκή αδυναμία) και άλλα, στα πλαίσια της συστηματικής κινητοποίησης του καταρράκτη φλεγμονής και της γενικευμένης προσβολής του ενδοθηλίου.

Στόχος: Στη μελέτη αυτή αναλύθηκαν 217 περιστατικά καταγεγραμμένης ενδοεγκεφαλικής αιμορραγίας σε ασθενείς με COVID-19, με στόχο τη διερεύνηση της αιτιολογίας των αιμορραγιών, καθώς και την καταγραφή της κλινικής εικόνας, της τοπογραφίας και της έκβασης των περιπτώσεων αυτών.

Μέθοδος: Το Pubmed και το Google Scholar χρησιμοποιήθηκαν ως πεδία αναζήτησης για τον εντοπισμό σχετικών μελετών και άρθρων (λέξεις κλειδιά: COVID-19, ενδοεγκεφαλική, εγκεφαλική, αιμορραγία) Η αρχική μας αναζήτηση απέ-

δωσε 2365 αποτελέσματα, από τα οποία επιλέχθηκαν 36 μελέτες με βάση τα κριτήρια ένταξης στην ανασκόπησή μας. **Αποτελέσματα:** Εντοπίστηκαν συνολικά 217 περιπτώσεις ενδοκρανιακής αιμορραγίας (υπαραχνοειδής αιμορραγία, πρωτοπαθής ενδοκοιλιακή αιμορραγία, υποσκληρίδια αιμορραγία), εκ των οποίων τα 188 περιστατικά ΕΕΑ. Οι περιπτώσεις αυτές αναλύονται στον πίνακα 1.

Πίνακας 1

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΙ	ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	ΣΗΜΕΙΩΣΕΙΣ
Επίπτωση	0,25% (106/43,137)	Αφορά νοσηλευόμενους ασθενείς
Ηλικία και φύλο	Διάμεση ηλικία: 58 (εύρος: 52-68) Φύλο: 64% άνδρες	
Ιστορικό αρτηριακής υπέρτασης (ΑΥ) και προηγηθείσα λήψη αντιπηκτικών	52% (45/87) ασθενείς με ΑΥ και 75% (88/118) ασθενείς με προηγηθείσα χρήση αντιπηκτικών	
Εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) πριν την εκδήλωση ΕΕΑ	64% (73/115)	
Διάστημα από αρχή συμπτωμάτων COVID-19 έως διάγνωση ΕΕΑ	1 έως 32 ημέρες (διάμεση τιμή: 19,5 μέρες)	
Αιτιολογία και τοπογραφική εντόπιση	Αιτιολογία: 79% (149/188) πρωτοπαθής 15,4% (29/188) αιμορραγική μετατροπή ισχαιμικού αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (ΑΕΕ) 3,7% (7/188) απότοκη θρόμβωσης εγκεφαλικών φλεβών 1,6% (3/188) απότοκη εγκεφαλίτιδας-εγκεφαλοπάθειας Τοπογραφική εντόπιση (αναφορά σε 114 από τις 188 περιπτώσεις) 56% στους εγκεφαλικούς λοβούς 6,1% στα βασικά γάγγλια 11,4% σε υπεροσκηνδιακές περιοχές 11,4% σε υποσκληνδιακές περιοχές 8,7% πολυεστιακά 6,1% σε περιοχές εκτός των εγκεφαλικών λοβών	Ανεξαρτήτως ύπαρξης παραγόντων κινδύνου
Θνητότητα	52,7% (49/93)	Ενδο-νοσοκομειακή

Συμπεράσματα: Η ΕΕΑ είναι σπάνια, αλλά απειλητική για την ζωή επιπλοκή της νόσου COVID-19. Στα άρθρα που μελετήθηκαν, η επίπτωση κυμαίνεται από 0,14% έως 0,86% επί των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 και είναι σαφώς ανώτερη από την αντίστοιχη στο γενικό πληθυσμό (0,0246% ανά έτος). Η αυξημένη επίπτωση της ΕΕΑ στους άνδρες (64%) αντικατοπτρίζει κατ' ουσίαν την αντίστοιχη υπεροχή του ανδρικού φύλου στο σύνολο των νοσηλευόμενων ασθενών με COVID-19 και ως εκ τούτου δεν υποδεικνύει το ανδρικό φύλο ως παράγοντα κινδύνου εκδήλωσης ΕΕΑ.

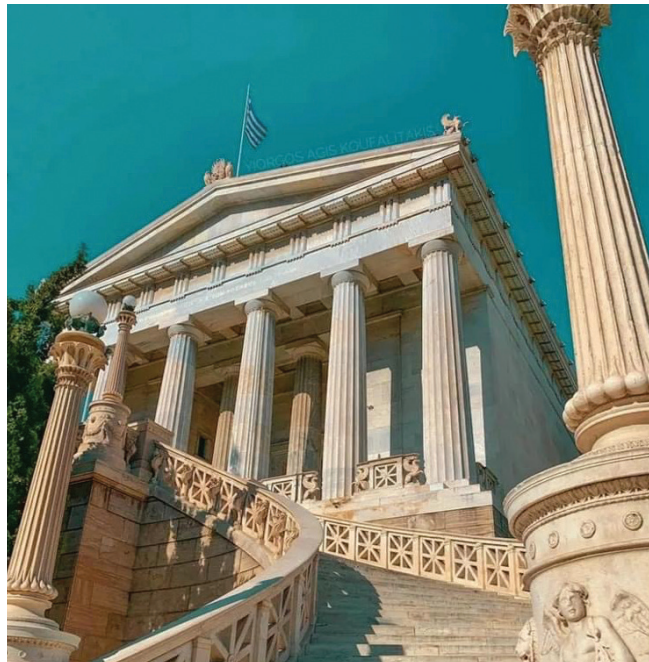
Προδιαθεσικοί παράγοντες εκδήλωσης ΕΕΑ αποτελούν η ΑΥ, η εισαγωγή στη ΜΕΘ καθώς και η θεραπεία με αντιπηκτικά (η οποία δίδεται προληπτικά σε ασθενείς με SARS-CoV-2 στις ΜΕΘ λόγω της υπερπηκτικής κατάστασης που προκαλεί ο ιός). Ενδεχομένως και άλλοι παράγοντες κινδύνου για ΕΕΑ θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, αλλά δεν αναφέρθηκαν από τις μελέτες που εξετάστηκαν. Η νόσος των μικρών αγγείων (συνηθέστερα εγκεφαλική αμυλοειδική αγγειοπάθεια), τα ανευρύσματα, οι αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες, οι όγκοι του εγκεφάλου, η κατάχρηση αλκοόλ και η γενετική προδιάθεση θα μπορούσαν επίσης να θεωρηθούν ως παράγοντες που συμβάλλουν. Σημειώνεται πως η ΕΕΑ στο πλαίσιο του COVID-19 έχει συσχετιστεί με ένα ασυνήθιστο μοτίβο εγκεφαλικών μικροαιμορραγιών στους βαρέως πάσχοντες ασθενείς. Επίσης, παρά το γεγονός ότι οι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς είχαν ιστορικό ΑΥ, η πλειοψηφία ανέπτυξε ΕΕΑ στους εγκεφαλικούς λοβούς αντί της συνήθους εντόπισης στα βασικά γάγγλια.

Ο χρόνος μεταξύ έναρξης των συμπτωμάτων της COVID-19 και της διάγνωσης ΕΕΑ κυμαίνεται μεταξύ 1 και 32 ημερών (διάμεση τιμή: 19,5 μέρες). Αυτή η μεταβλητότητα θα μπορούσε να εξηγηθεί εν μέρει από την καταστολή του ΚΝΣ με την επακόλουθη αδυναμία επικοινωνίας των ασθενών που εισάγονται στις ΜΕΘ, η οποία αποκρύπτει τα τυπικά συμπτώματα της ΕΕΑ. Ο κλινικός ιατρός θα πρέπει να έχει κατά νου την πιθανότητα ΕΕΑ σε ασθενείς με σοβαρή COVID-19 που εισάγονται στη ΜΕΘ και υποβάλλονται σε θεραπεία με αντιπηκτικά.

Η θνητότητα υπολογίστηκε σε 52,7%, όμως δεν είναι σαφές εάν η ΕΕΑ σχετίζεται άμεσα με την COVID-19 ή αντικατοπτρίζει την ούτως ή άλλως πολύ υψηλή που παρατηρείται σε ασθενείς σε σοβαρή κατάσταση.

Συμπερασματικά, η ΕΕΑ αποτελεί σπάνια αλλά σοβαρή επιπλοκή κατά τη νόσηση από COVID-19, με υψηλό ποσοστό θνητότητας. Πέραν της παρουσίας τυπικών παραγόντων κινδύνου ΕΕΑ όπως είναι η αρτηριακή υπέρταση, η εισαγωγή στη ΜΕΘ και η χορήγηση αντιπηκτικών, φαίνεται πως ο ίδιος ο SARS-CoV-2 εμπλέκεται παθοφυσιολογικά στην εκδήλωσή της. Αυτό υποδεικνύεται από την ιδιαίτερη τοπογραφική εντόπιση των περιπτώσεων ΕΕΑ, κυρίως στους εγκεφαλικούς λοβούς, σε αντιδιαστολή με την υπερτασική αρτηριοσκλήρωση.

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



**23ο Πανελλήνιο Διαβητολογικό Συνέδριο,
Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία , 26/3/2025 - 29/3/2025**
Ξενοδοχείο Divani Caravel, Αθήνα

- **Καταστροφικά Συμβάματα στη Μαιευτική & Γυναικολογία, 5/4/2025**, Α΄ Μαιευτική & Γυναικολογική Κλινική ΕΚΠΑ Γενικό Νοσοκομείο ΑΛΕΞΑΝΔΡΑ, Ελληνική Εταιρεία Περιγεννητικής Ιατρικής, Αίθουσα Ν.Λούρος, Νοσοκομείο Μητέρα, Αθήνα.
- **58η Ετήσια Θεραπευτική Ενημέρωση, Α΄ Παιδιατρική Κλινική ΕΚΠΑ Παίδων Η Αγία Σοφία, ΕΟΥΠΕ, 26/4/2025 - 27/4/2025**, Μέγαρο Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Αθηνών, Αμφιθέατρο Δημήτρης Μητρόπουλος, Αθήνα.
- **30ο Ετήσιο Σεμινάριο Συνεχιζόμενης Ιατρικής Εκπαιδεύσεως «ΓΝΑ Ο Ευαγγελισμός», Ένωση Επιστημονικού Προσωπικού Νοσοκομείου «Ο Ευαγγελισμός» , 7/4/2025 - 11/4/2025**, Αμφιθέατρο ΓΝΑ «Ο Ευαγγελισμός», Αθήνα.
- **51ο Ετήσιο Πανελλήνιο Ιατρικό Συνέδριο, Ιατρική Εταιρεία Αθηνών, 22/5/2025 - 24/5/2025**, Μέγαρο Αθηνών Διεθνές Συνεδριακό Κέντρο Αθηνών, Αθήνα.

- **10ο Πανελλήνιο Συνέδριο HPV, Ελληνική Εταιρεία Έρευνας & Αντιμετώπισης του Ιού των Θηλωμάτων (HPV), 23/5/2025 - 25/5/2025, ξενοδοχείο Crowne Plaza, Αθήνα.**
- **3ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Ψηφιακής Ιατρικής, Ελληνική Εταιρεία Ψηφιακής Ιατρικής, 30/5/2025 - 1/6/2025, ξενοδοχείο AMALIA, Αθήνα.**
- **Νέες Τεχνολογίες στον Σακχαρώδη Διαβήτη, Πανελλήνια Εταιρεία Διατροφής, Ελληνική Διαβητολογική Εταιρεία, 13/6/2025 - 14/6/2025, ξενοδοχείο Golden Age, Αθήνα.**
- **28ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λιπιδιολογίας, Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής Νόσου, Ελληνική Εταιρεία Λιπιδιολογίας, Αθηροσκλήρωσης και Αγγειακής Νόσου, 26/6/2025 - 29/6/2025, ξενοδοχείο Elite, Καλαμάτα.**
- **6ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μαιευτικής και Γυναικολογίας, Ένωση Μαιευτήρων Γυναικολόγων Ελλάδος, 2/10/2025 - 4/10/2025, ξενοδοχείο Athens Royal Olympic, Αθήνα.**
- **Νεότερες εξελίξεις στην Εσωτερική Παθολογία, Παθολογική Κλινική Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Πατρών, Ιατρική Εταιρεία Δυτικής Ελλάδος και Πελοποννήσου, 10/10/2025 - 11/10/2025, Συνεδριακό και Πολιτιστικό Κέντρο Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα.**
- **14ο Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής Παχυσαρκίας, Ελληνική Χειρουργική Εταιρεία Παχυσαρκίας, 3/10/2025 - 5/10/2025, Συνεδριακό & Πολιτιστικό Κέντρο Πανεπιστημίου Πατρών, Πάτρα**
- **XVI Ετήσιο Σεμινάριο Ανοσοπαθολογίας- Ρευματολογίας, Ρευματολογικό Τμήμα Παθολογικής Κλινικής Πανεπιστημίου Πατρών, Ελληνικό Κέντρο Εκπαίδευσης Επαγγελματιών Υγείας, 21/11/2025 - 23/11/2025, ξενοδοχείο Kalavrita Canyon, Καλάβρυτα.**