

*«Γυναίκα ασθενής 37 ετών με ψωρίαση και
οξεία νεφρική βλάβη»*

Μπέη Ελευθερία , Νεφρολόγος

Γ.Ν.Α. Ευαγγελισμός, Νεφρολογικό τμήμα «Αντώνιος Γ. Μπίλλης»

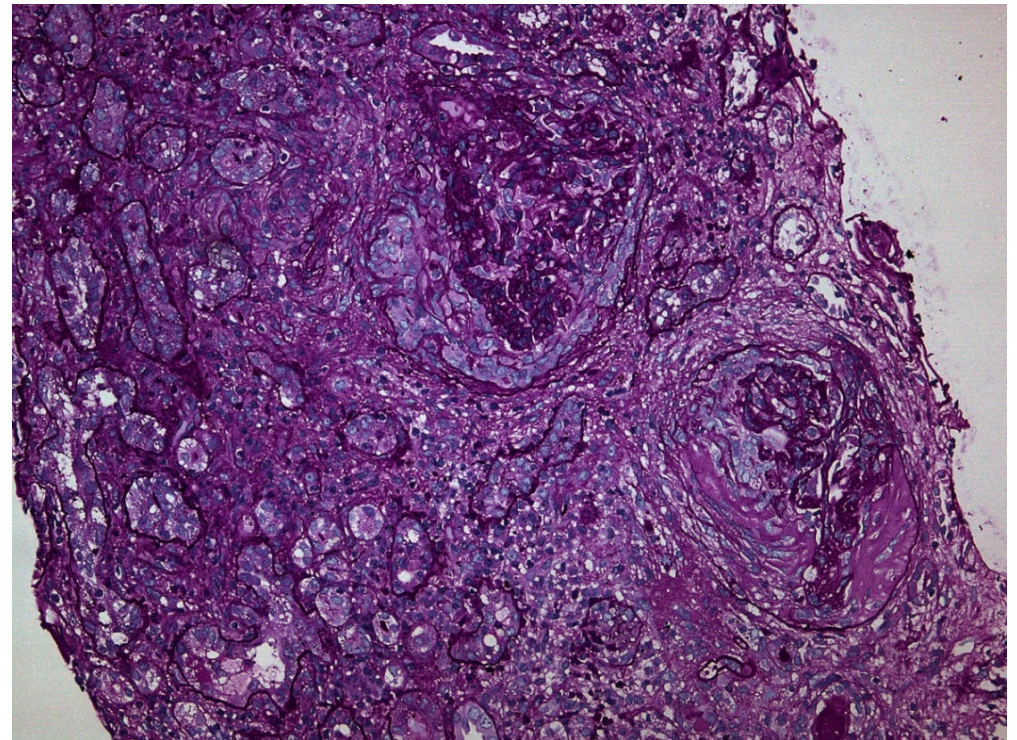
Διευθυντής Θ. Αποστόλου

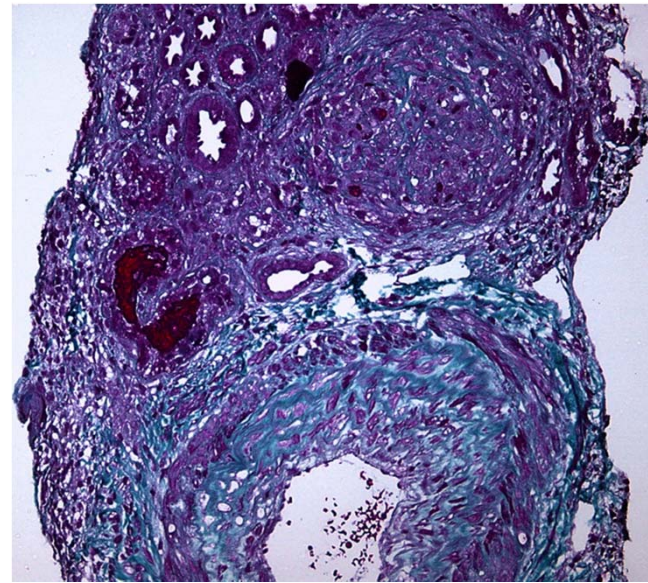
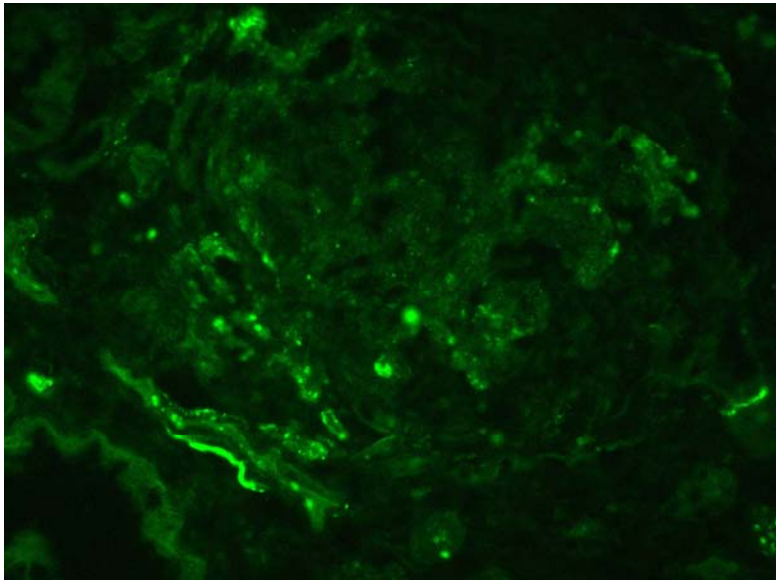
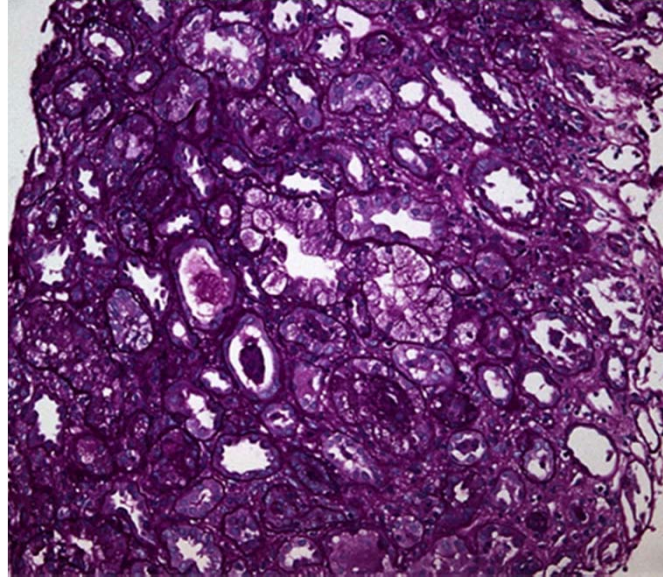
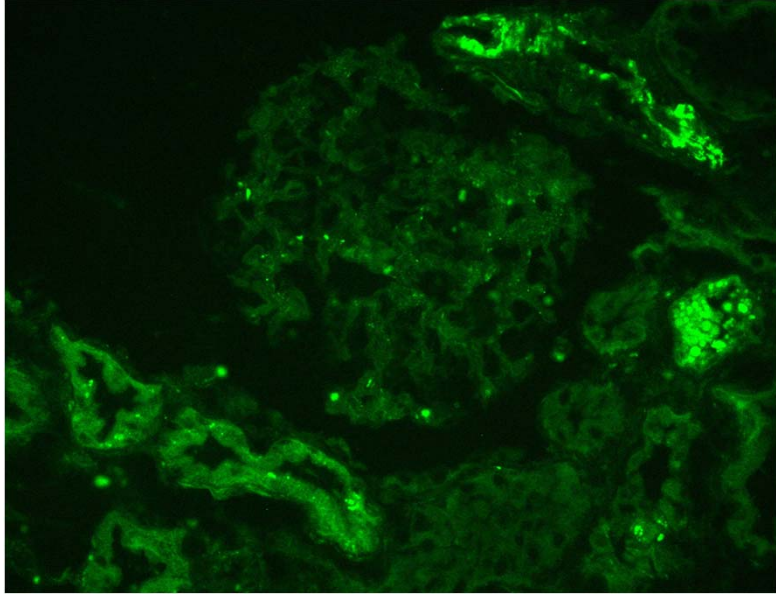
Η ασθενής υποβλήθηκε σε βιοψία νεφρού..

Γενικευμένες αλλοιώσεις **ανοσοπενικής εξωτριχοειδικής σπειραματονεφρίτιδας** στο **83%** του συνόλου των σπειραμάτων με **ανάπτυξη πρόσφατων κυτταροβριθών σχηματισμών** και **τμηματικών νεκρωτικών αλλοιώσεων**

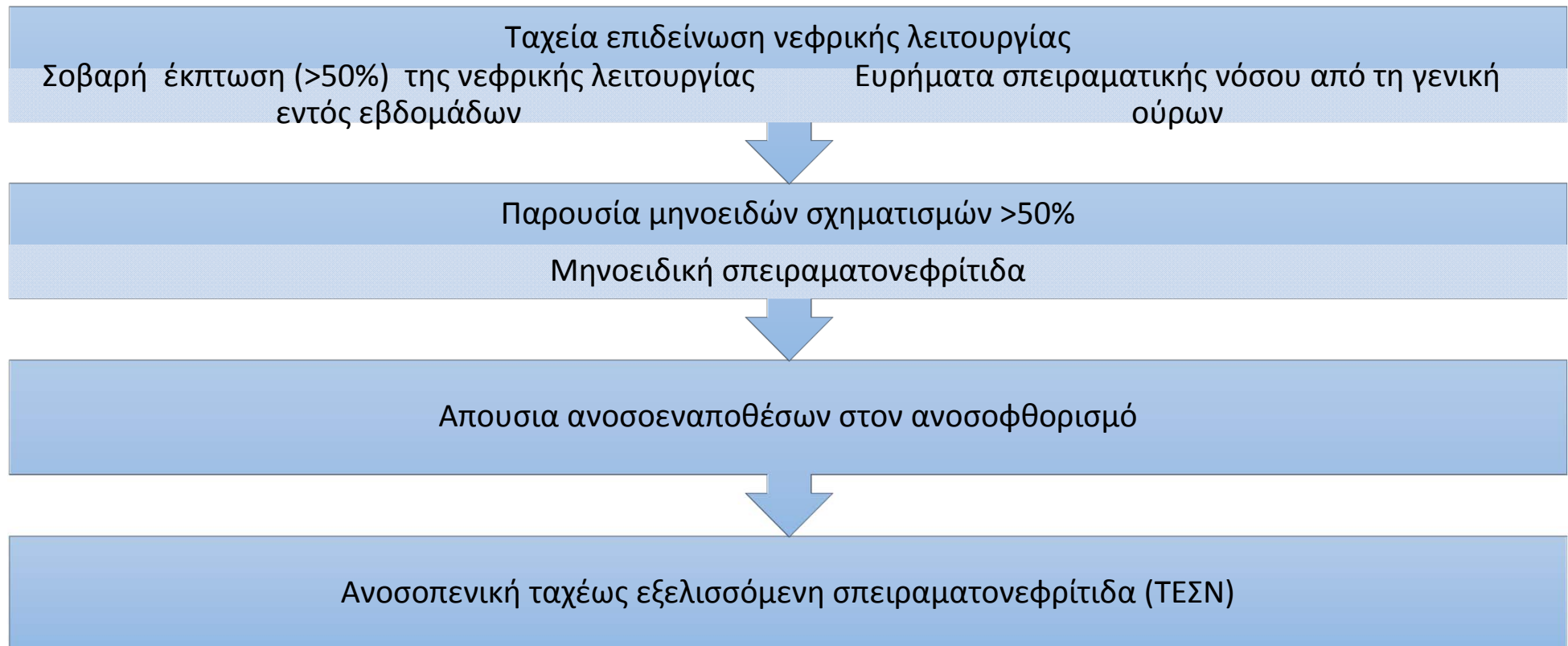
Ήπια ευρήματα σπειραματοσκλήρυνσης (8%)

Αξιοσημείωτες αλλοιώσεις **σωληναριακής – διάμεσης νεφρίτιδας**





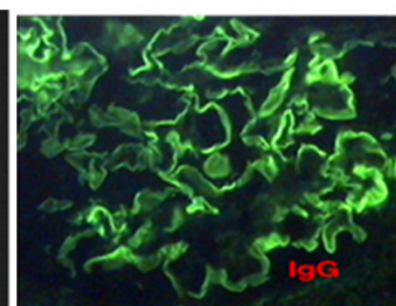
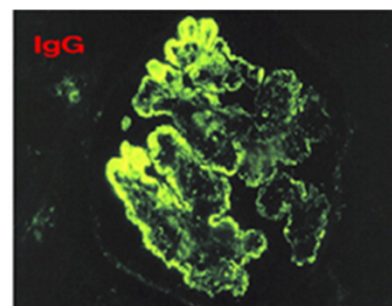
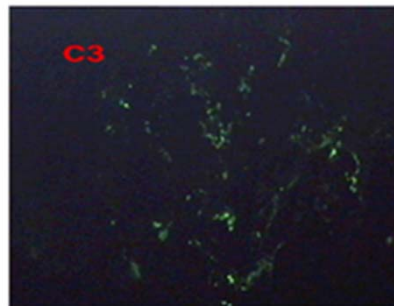
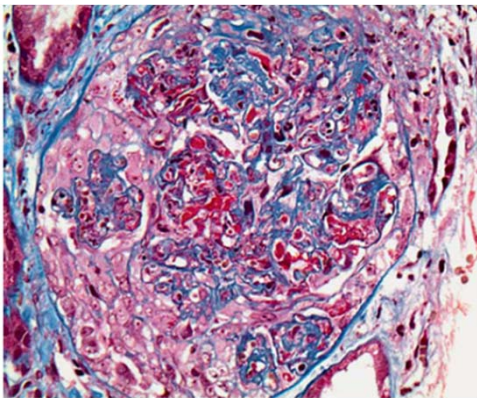
Διαγνωστική προσέγγιση



Επίπτωση διαφόρων μορφών μηνοειδικής σπειραματονεφρίτιδας

University of North Carolina Nephropathology Laboratory

	Pauci-immune crescentic glomerulonephritis ^a	Immune-complex crescentic glomerulonephritis ^b	Anti-GBM crescentic glomerulonephritis ^c	Other crescentic glomerular disease ^d
All (N = 632)	60% 377/632	24% 154/632	15% 92/632	1% 9/632
Age 1 to 20 years (N = 73)	42% 31/73	45% 33/73	12% 9/73	0% 0
Age 21 to 60 years (N = 303)	48% 145/303	35% 106/303	15% 44/303	3% 8/303
Age 61 to 100 years (N = 256)	79% 201/256	6% 15/256	15% 39/256	0% 1/256



Μηνοειδής σχηματισμός

Μη-ειδική
αντίδραση
σε βαριά
βλάβη των
τριχοειδών
του
σπειράματος

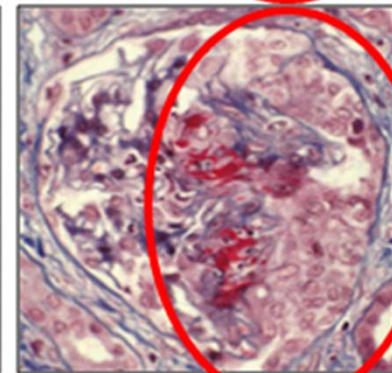
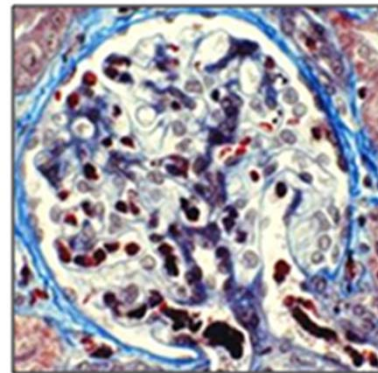
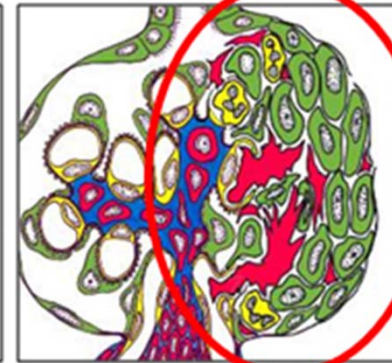
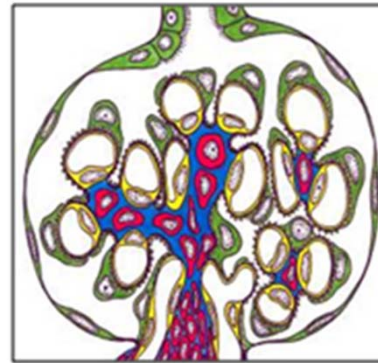
Λύση συνέχειας των τριχοειδών

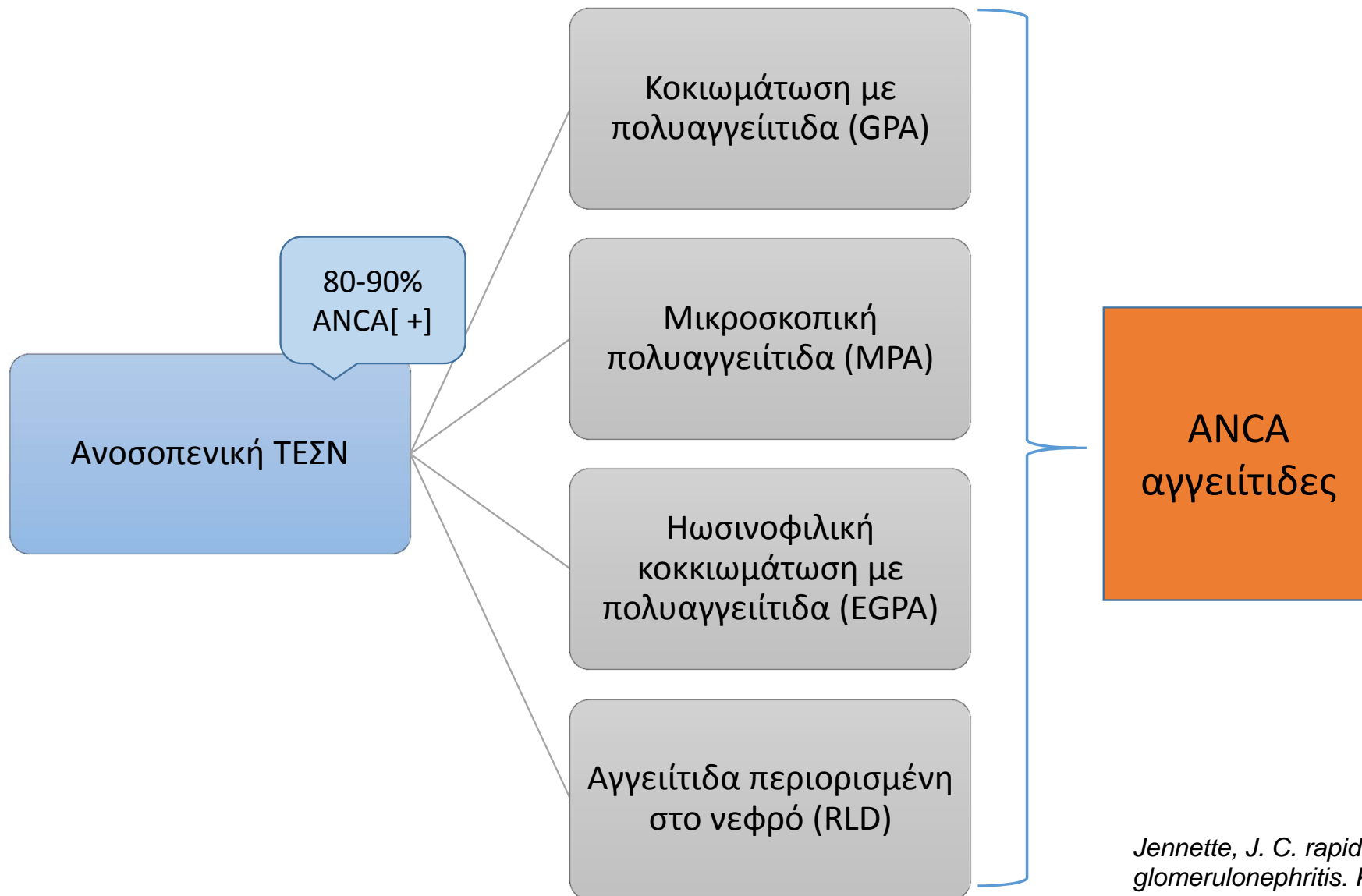
Είσοδος στοιχείων του πλάσματος (που περιλαμβάνουν και ινωδογόνο που μετατρέπεται σε ινική) και κυττάρων (μακροφάγα, Τ-λεμφοκύτταρα) στο χώρο του Bowman καθώς και την έκκριση προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών

Σχηματισμός crescents από εναπόθεση ινικής, μακροφάγων, τοιχωματικών, επιθηλιακών κυττάρων, ποδοκυττάρων, αρχέγονων νεφρικών κυττάρων και ινοβλαστών

Normal glomerulus

ANCA glomerulonephritis



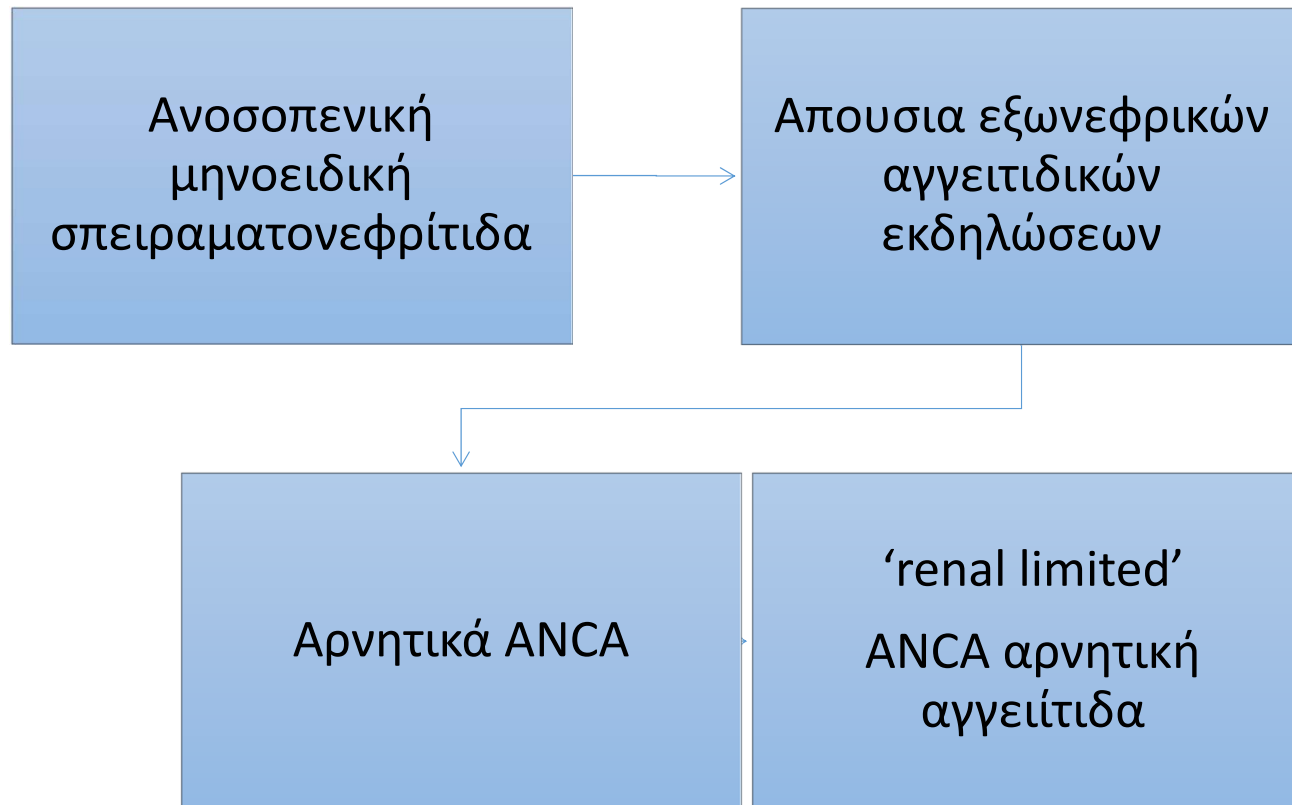


Jennette, J. C. rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney Int. 2003

Ταξινόμηση ANCA- αγγειίτιδας κατά Chapel Hill

CHCC 2012 Name	CHCC 2012 Definition
ANCA-associated vasculitis	Necrotizing vasculitis, with few or no immune deposits, predominantly affecting <u>small vessels (i.e., capillaries, venules, arterioles, and small arteries)</u> , associated with myeloperoxidase (MPO) ANCA or proteinase 3 (PR3) ANCA. <u>Not all patients have ANCA</u> . Add a prefix indicating ANCA reactivity, e.g., MPO-ANCA, PR3-ANCA, ANCA-negative.
Microscopic polyangiitis	Necrotizing vasculitis, with few or no immune deposits, predominantly affecting small vessels (i.e., capillaries, venules, or arterioles). Necrotizing arteritis involving small and medium arteries may be present. Necrotizing GN is very common. Pulmonary capillaritis often occurs. Granulomatous inflammation is absent.
Granulomatosis with polyangiitis (Wegener)	Necrotizing granulomatous inflammation usually involving the upper and lower respiratory tract, and necrotizing vasculitis affecting predominantly small-to-medium vessels (e.g., capillaries, venules, arterioles, arteries, and veins). Necrotizing GN is common.
Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis (Churg–Strauss)	Eosinophil-rich and necrotizing granulomatous inflammation often involving the respiratory tract, and necrotizing vasculitis predominantly affecting small-to-medium vessels, and associated with asthma and eosinophilia. ANCA is more frequent when GN is present.

Διαγνωστική προσέγγιση



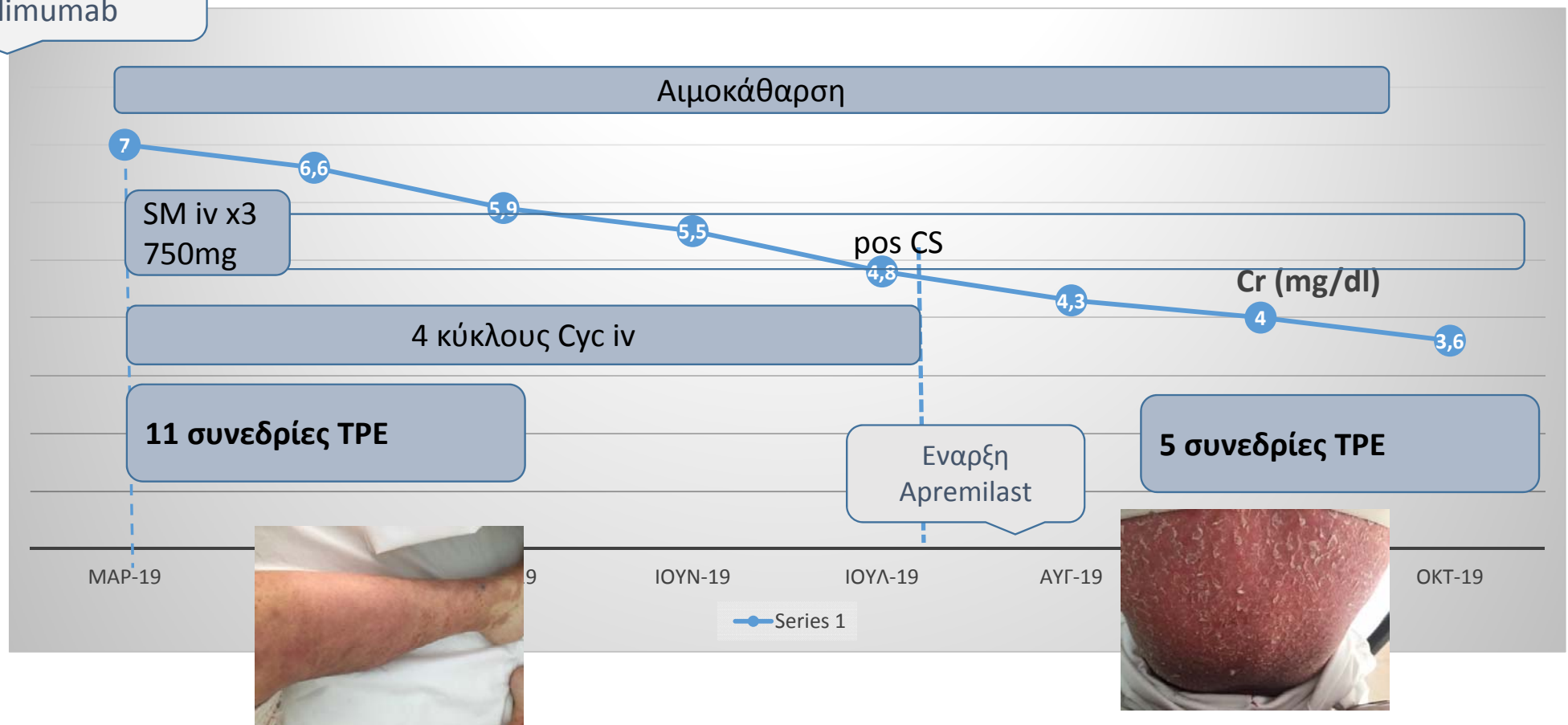
Jennette, J. C. rapidly progressive crescentic glomerulonephritis. Kidney Int. 2003

Διάγνωση



Πορεία νόσου

Διακοπή
Adalimumab



Σχόλια

Ανοσοπενική μηνοειδική σπειραματονεφρίτιδα

Η συχνότερη μορφή
ΤΕΣΝ

3.1/εκατομμυριο/έτος
Αμερικη

- Καυκασια φυλή , άνδρες
>65 ετών

75 % των ασθενών
εκδηλώσεις
συστηματικής
αγγειίτιδας

Η πλειοψηφία των
ασθενών είναι ANCA (+)
[80% MPO-ANCA]

Οι ANCA(-) ασθενείς με
ανοσοπενική ΤΕΣΝ
περιλαμβάνονται στην ίδια
ομάδα

ANCA

Antineutrophilic Cytoplasmic Autoantibodies

- εναντίον αντιγόνων στο κυτταρόπλασμα των πολυμορφοπυρήνων

Τα δυο αντιγόνα-στόχοι στις αγγειίτιδες είναι

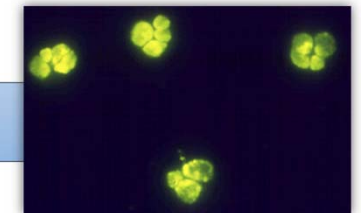
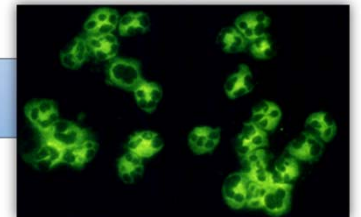
- Η πρωτεΐνωση 3 (PR3) και
- Η μυελοπεροξειδάση (MPO)

Δυο τύποι στον ανοσοφθορισμό (λευκοκύτταρα σταθεροποιημένα σε αιθανόλη):

- **C-ANCA** (Cytoplasmic, διάχυτη κυτταροπλασματική χρώση)
 - 90 % εναντίον της πρωτεΐνωσης 3 (PR3-ANCA), σπάνια μπορεί να είναι και MPO-ANCA
- **P-ANCA** (Perinuclear, χρώση γύρω από τον πυρήνα)
 - 90 % εναντίον της μυελοπεροξειδάσης (MPO-ANCA)

Ατυπα ANCA

- PBI (bactericidal permeability-increasing protein) , ελαστάση, καθεψίνη, λακτοφερρίνη
- ΙΦΝΕ , ΡΑ
- Αδιευκρίνιστη σημασία

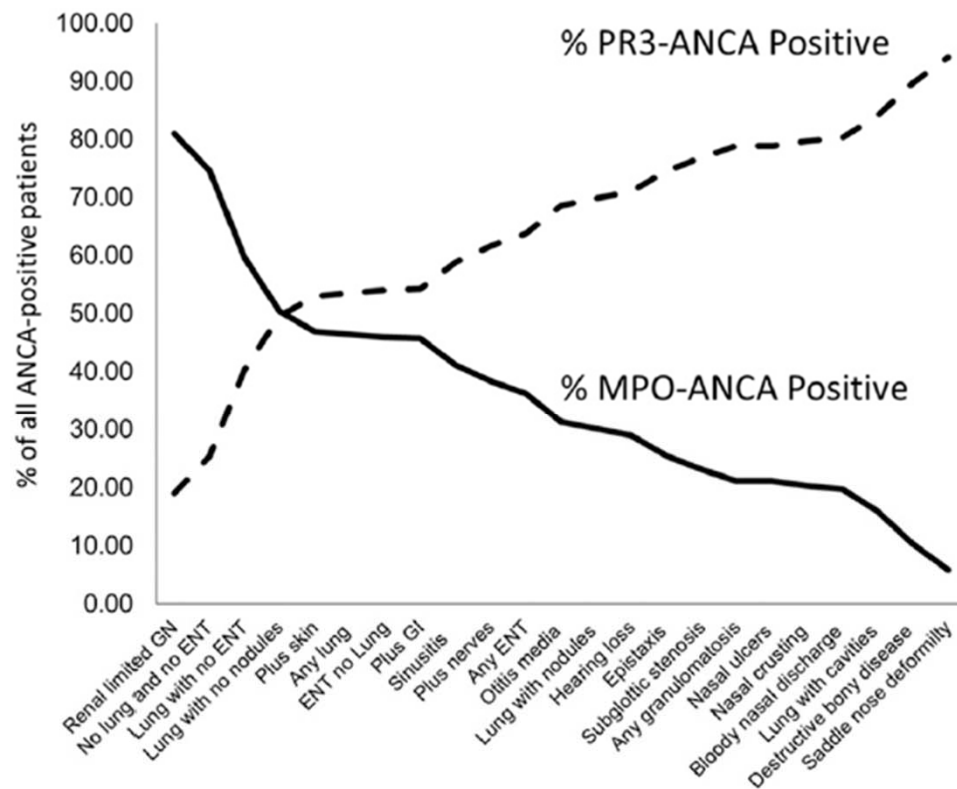


Θετικότητα ANCA σε διάφορες καταστάσεις

	PR3-ANCA (mostly cANCA)	MPO-ANCA (mostly pANCA)	Other
ANCA-Associated Vasculitis			
GPA	75%	20%	5% ANCA negative
MPA	30%	60%	10% ANCA negative
EGPA	5%	45%	50% ANCA negative
Renal-limited vasculitis	10%	80%	10% ANCA negative
Drug-induced vasculitis	10%	90%	Often high titer, dual positivity for MPO and PR3
Nonvasculitis Conditions			
Systemic lupus	2%	10%	10% atypical ANCA
Endocarditis	15%	5%	
Inflammatory bowel disease	Negative	Negative	Atypical ANCA, various antigens: ulcerative colitis (50%-67%), Crohn disease (6%-15%)
Primary sclerosing cholangitis	Negative	Negative	Atypical ANCA, various antigens: 60%-80%
Cystic fibrosis	Negative	Negative	Atypical ANCA pattern, directed against BPI (90%)

Abbreviations: ANCA, antineutrophil cytoplasmic antibody; BPI, bactericidal/permeability-induced protein; cANCA, cytoplasmic antineutrophil cytoplasmic antibody; EGPA, eosinophilic granulomatosis with polyangiitis; GPA, granulomatosis with polyangiitis; MPA, microscopic polyangiitis; MPO, myeloperoxidase; pANCA, perinuclear antineutrophil cytoplasmic antibody; PR3, proteinase 3.

Συχνότητα ANCA ανάλογα με τον κλινικό φαινότυπο



Κλινικά χαρακτηριστικά με βάση την ειδικότητα των ANCA

Χαρακτηριστικό	PR3-ANCA ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ	MPO-ANCA ΑΓΓΕΙΙΤΙΔΑ
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	Βόρεια Ευρώπη, Αμερική, 50-70 ετών	Νότια Ευρώπη, Ασία 60-80 ετών
ΓΕΝΕΤΙΚΗ ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ	HLA-DP SEPRINA1 (α1 antitrypsin) PRTN3 (PR3)	HLA-DQ
ΠΑΘ/ΑΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	Νεκρωτική αγγειίτιδα, κοκκιωματώδης φλεγμονή	Νεκρωτική αγγειίτιδα, όχι κοκκιώματα
ΝΕΦΡΙΚΗ ΠΡΟΣΒΟΛΗ	Πιο οξεία εκδήλωση	Πιο συχνή, χρόνιες βλάβες, βραδύτερη εξέλιξη, πιο συχνά μεμονωμένη
ΑΝΩΤΕΡΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ	Συχνότερα Οζίδια, κοιλότητες,	Λιγότερο συχνά Χρόνια πνευμονική ίνωση, διάμεση πνευμονία
ΚΑΤΩΤΕΡΟ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟ	Συχνότερα Καταστροφικές βλάβες (παραμόρφωση ρινός δίκην σέλας)	Σπάνια
ΠΡΟΓΝΩΣΗ	Συχνά ανθεκτική νόσος Αυξημένος κίνδυνος υποτροπής	-Χειρότερη μακροχρόνια επιβίωση (πιο χρόνιες βλάβες) Μικρότερος κίνδυνος υποτροπής
ΑΝΤΑΠΟΚΡΙΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ	-Καλύτερη ανταπόκριση σε Rituximab για ύφεση	Παρόμοια ανταπόκριση σε κυκλοφωσφαμίδη και rituximab

ANCA αρνητική μηνοειδική σπειραματονεφρίτιδα

~10% ασθενών με κλινικά και παθολογοανατομικά χαρακτηριστικά συμβατά με ANCA αγγειίτιδα παραμένουν ANCA αρνητικοί

<p>Ευαισθησία μεθόδων ανίχνευσης – χαμηλός τίτλος</p>	<p>Παρουσία σερουλοπλασμίνης (epitope masking molecule, ELISA)</p> <ul style="list-style-type: none">• Ένα ποσοστό των ANCA αρνητικών ασθενών έχουν έχουν MPO ANCA που δεν ανιχνεύονται με τις συνηθισμένες μεθόδους λόγω παρεμβολής κλάσματος σερουλοπλασμίνης (unmasking technique)	<p>Διαφορετικά αντιγόνα στόχοι</p> <ul style="list-style-type: none">• Αντιενδοθηλιακά αντιγόνα (moesin)• Αντισώματα έναντι lysosome-associated membrane protein-2 (LAMP-2)
---	---	--

ANCA αρνητική ανοσοπενική μηνοειδική ΣΝ

Table 1 | Studies that compared patients with ANCA-negative or ANCA-positive pauci-immune crescentic glomerulonephritis

Study	Location and design	Number of patients (% without ANCA)	Characteristics of ANCA-negative patients vs ANCA-positive patients			
			Mean age (years) and sex ratio	Extrarenal manifestations	Renal manifestations	Outcomes
Hedger <i>et al.</i> (2000) ⁸	UK, population-based	35 (27)	Comparable age, 0.95 men:1 woman vs 1.39 men:1 woman	Lower prevalence of upper-airway involvement (47% vs 69%)	Comparable histologic findings and prevalence of patients requiring acute dialysis	Comparable
Eisenberger <i>et al.</i> (2005) ^{9,a}	France, three-center	20 (unknown)	Unknown	Lower prevalence of ear-nose-throat involvement	Chronic lesions, including interstitial fibrosis and glomerulosclerosis, were more severe	Comparable
Chen <i>et al.</i> (2007) ¹⁰	China, single-center	28 (33)	Younger age (39.7 ± 17.0 vs 57.6 ± 14.0), comparable sex ratio	Lower prevalence of constitutional symptoms (e.g. fever, weight loss, myalgia and arthralgia) and of lungs, eye and ear-nose-throat involvement	Higher level of proteinuria, more-severe glomerular lesions	Poorer renal outcome
Hung <i>et al.</i> (2006) ¹¹	China (Taiwan), single-center	15 (38)	Younger age (45.1 ± 13.5 vs 59.1 ± 17.6), comparable sex ratio	Lower prevalence of systemic involvement (26.7% vs 72.0%)	Lower prevalence of acute glomerular lesions and higher prevalence of	Marginally poorer renal outcome

Shah *et al.* USA 2015 22(17)

- Πιθανότερη η μεμονωμένη νεφρική προσβολή – λιγότερο σοβαρές εξωνεφρικές εκδηλώσεις
- Παρόμοια έκβαση – ανταπόκριση στη θεραπεία

Θεραπεία – γενικές αρχές

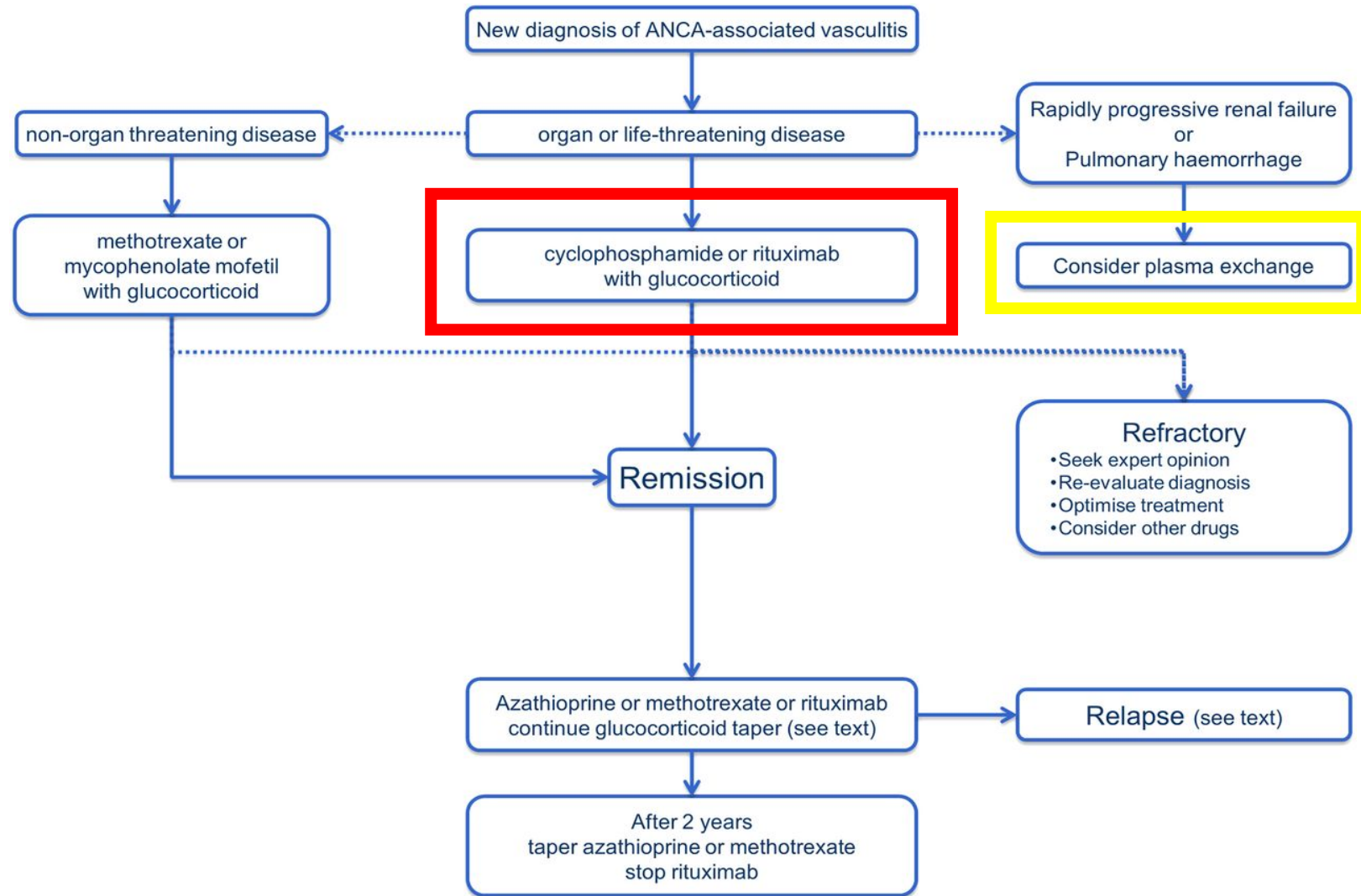
- **Στόχος: πλήρης ύφεση**

απουσία ενεργού νόσου (δηλαδή απουσία οποιασδήποτε κλινικής εκδήλωσης που αποδίδεται σε αγγειίτιδα

- Μπορεί να επιτευχθεί στο 70-90% των ασθενών μετά την αρχική θεραπεία
- Ανεξάρτητοι παράγοντες αποτυχίας: γυναικείο φύλο, εθνικότητα, σοβαρή νεφρική βλάβη κατά τη διάγνωση, MPO-ANCAs

Θεραπεία – γενικές αρχές

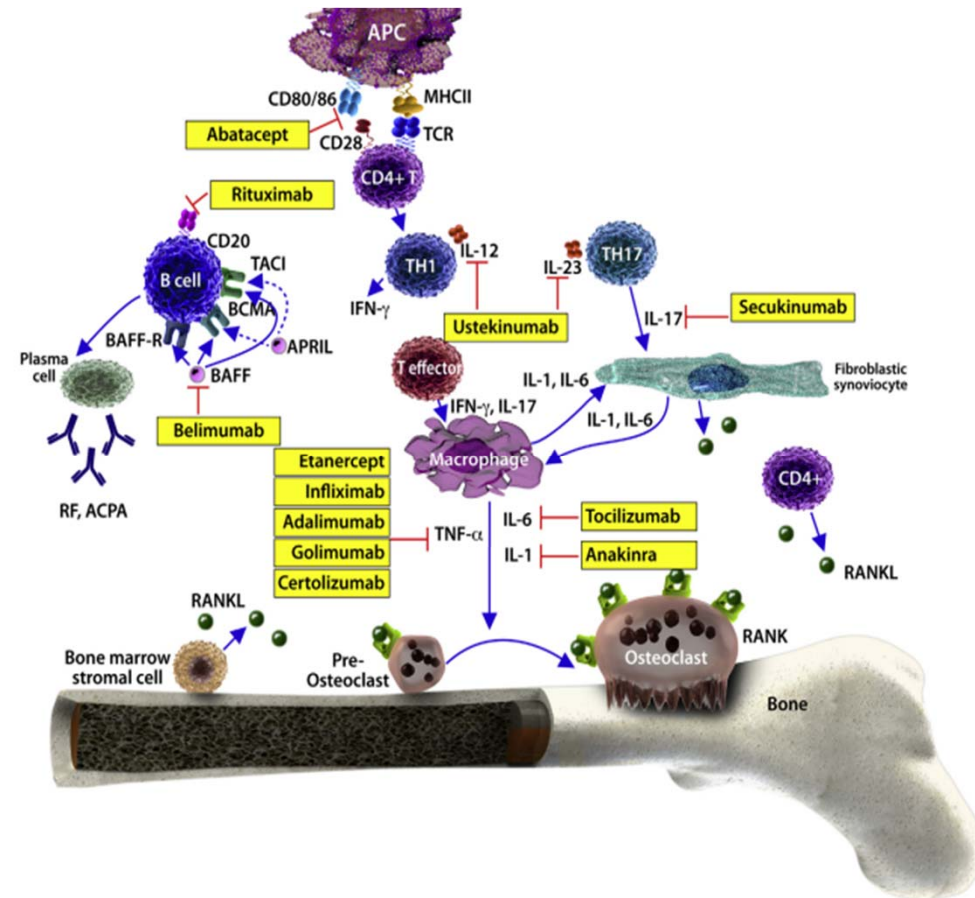
- <<Νεφρική>> ύφεση: σταθεροποίηση ή και βελτιωση νεφρικής λειτουργίας -απουσία στοιχείων ενεργού φλεγμονής, δηλαδή <5 ερυθρά κοπ
- **Μερική ύφεση:** Παρουσία δύσμορφων ερυθρών, με ή χωρίς ερυθροκυτταρικούς κυλίνδρους, παρά τη βελτίωση ή τη σταθεροποίηση της νεφρικής λειτουργίας και την απουσία εξωνεφρικών εκδηλώσεων ενεργού αγγειίτιδας
- Προϋπόθεση η απεξάρτηση από την αιμοκάθαρση!
- **Διάκριση ενεργού νόσου από μη αναστρέψιμη βλάβη:** ασυμπτωματικός ασθενής με εμμένουσα λευκωματουρία και νεφρική ανεπάρκεια, χωρίς ενεργό ίζημα ούρων
- **Καθορισμός ενεργότητας νόσου** (πχ Birmingham Vasculitis Activity Score)
 - Χρηζουν θεραπείας με ανοσοκατασταλτικά όλοι οι ασθενείς με σπειραματονεφρίτιδα, νόσο απειλητική για τη ζωή ή όργανο



Βιολογικοί παράγοντες

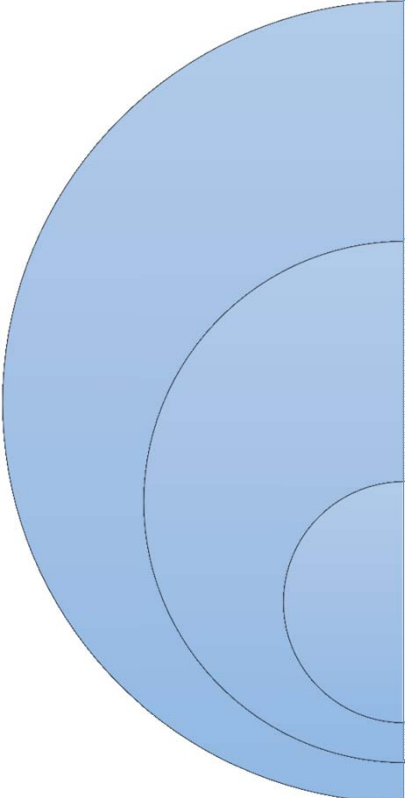
Ανεπιθύμητες δράσεις βιολογικών παραγόντων

- Τύπος α** Αντιδράσεις σχετιζόμενες με κυτταροκίνες και σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών
- Τύπος β** Αντιδράσεις άμεσης και έμμεσης υπερευαισθησίας
- Τύπος γ** Ανοσιακή απόκλιση (ανοσοανεπάρκεια, **αυτοανοσία**, διαταραχή αναλογίας κυτταροκινών)
- Τύπος δ** Διασταυρούμενες αντιδράσεις
- Τύπος ε** Μη ανοσολογικές αντιδράσεις



J Allergy Clin Immunol 2016

Επαγωγή αυτοανοσίας από τους βιολογικούς παράγοντες



Μηχανισμός όχι πλήρως διεκκρισμένος	<ul style="list-style-type: none">• Απόπτωση κυττάρων και απελευθέρωση αντιγόνων• Διαταραχή στην αναλογία κυταροκινών (TNF/INF)• Ανισορροπία μεταξύ Th1 και Th2 ανοσολογικής απάντησης και με τάση προς την Th2• Εναπόθεση ανοσοσυμπλεγμάτων anti-TNF-α/TNF-alfa και ενεργοποίηση συμπληρώματος και αντίδραση υπερευασθησίας τύπου III
Αυτοαντισώματα ANA, anti-dsDNA, αντικαρδιολιπινικά	<ul style="list-style-type: none">• 31-63 % infliximab, 16-51% adalimumab, 12-48% σε ασθενείς με PA• Δε σχετίζονται πάντα με ανάπτυξη νόσου
Συστηματικά και οργανοειδικά αυτοάνοσα νοσήματα	

Κύρια αυτοάνοσα νοσήματα σχετιζόμενα με βιολογικούς παράγοντες BIOGEAS Registry

Table 1

Characteristics of the main autoimmune diseases associated with biological agents (BIOGEAS Registry, last update July 15, 2009).

	Reported cases (n)	Mean age \pm SEM (years)	Female (%)	Underlying disease: RA, Sp, IBD (%)	Biological agent: INF, ETA, ADA, other (%)
a) Systemic autoimmune diseases					
• DIL	140	49.51 \pm 1.68	77	72, 7, 11	37, 33, 25, 6
• Vasculitis	139	51.55 \pm 2.68	79	92, 7, 8	43, 42, 7, 7
• APS/APS-like disease	42	50.00 \pm 3.79	70	26, 11, 26	45, 41, 5, 9
• Sarcoidosis	38	49.41 \pm 2.05	65	60, 37, 0	26, 61, 10, 3
b) Organ-specific autoimmune diseases					
• Optical neuritis ^a	123	43.47 \pm 3.29	63	37, 17, 25	43, 49, 7, 1
• Interstitial lung disease	118	62.79 \pm 1.98	77	77, 6, 4	43, 47, 3, 7
• Inflammatory ocular disease	87	45.96 \pm 2.16	81	41, 48, 0	18, 79, 2, 0
• MS/MS-like ^a	55	42.83 \pm 1.99	70	59, 17, 12	20, 51, 27, 2
• Peripheral neuropathies ^b	44	52.47 \pm 2.16	66	61, 16, 16	74, 12, 14, 0
• Autoimmune hepatitis	19	45.24 \pm 2.83	76	32, 47, 21	79, 10, 10, 0

DIL: drug-induced lupus; APS: antiphospholipid syndrome; MS: multiple sclerosis; RA: rheumatoid arthritis; Sp: spondyloarthropathies; IBD: inflammatory bowel disease; INF: infliximab; ETA: etanercept; ADA: adalimumab; SEM: standard error of the mean.

^a Eight patients had the two processes.

^b Excluding those appearing in patients with vasculitis.

Ramos-Casals M, Roberto-Perez-Alvarez, Diaz-Lagares C, Cuadrado MJ, Khamashta MA; BIOGEAS StudyGroup. Autoimmun Rev. 2010;

Αγγειίτιδα επαγόμενη από βιολογικούς παράγοντες

Table 1 Cases reported in the world medical literature

Trials	Number of patients	Patient characteristics	Drug used	Type of vasculitis	Inclusion criteria	Adjuvant therapy
Ramos-Casals et al. (BIOGEAS)	118	80% RA	51% ETN 43% IFX 4% ADA	85% skin vasculitis 15% systemic vasculitis	Chapel Hill Consensus criteria	BT suspension + CET
Cestelli et al	1	Patient with RA receiving BT for 2 years	ETN	Systemic vasculitis	PET	CYC+CET
Sokumbi et al (Mayo Clinic)	8	50% RA 12% Crohn's 38% UC	63% INF 20% ETN 13% ADA	63% skin 25% systemic	Histopathology	BT suspension + CET
Mariani et al.	2	1 RA 1 SPA	ADA GLM	Takayasu arteritis	Arteriogram	BT suspension + CET
Gutiérrez-González LA (BIOBADAVEN)	3	2 RA 1 Crohn's	67% IFX 33% ADA	33% necrotizing vasculitis 67% MPA	Histopathology	PEX + CYC
Jani et al (BSRBR-FA)	72	All RA	48% ETN 28% IFX 23% ADA 0% CER	20% skin/nail 7% trombotic 7% neurologic 3% renal 7% ANCA 2% Alveolitis(*)		

- Κυρίως μεμονωμένες περιπτώσεις και αναδρομικές μελέτες σε μικρές σειρές ασθενών

Αγγειίτιδα επαγόμενη από βιολογικούς παράγοντες

Ασθενείς με RA, NIA, Σπονδυλοαρθρίτιδα

Οι περισσότερες εμφανίζονται **1 μήνα** έως και **1 έτος** μετά την έναρξη του παράγοντα

Συχνότερα **δέρμα (60-80%)** ακολούθως **περιφερικά νεύρα, νεφρός**

Πλήρης ύφεση στο 75% των περιπτώσεων μετά τη διακοπή της θεραπείας +/- ανοσοκαταστολή

Νεφρική βλάβη επαγόμενη από βιολογικούς παράγοντες

29 περιπτώσεις σε ασθενείς με PA , SpA, PsA

- Μεμονωμένη νεφρική προσβολή 44.8%
 - MN , Μεσ ΣΝ (+- IgA), MCD, μηνοειδική ΣΝ, διάμεση νεφρίτιδα
- **Συστηματική αγγειίτιδα 41.3%**
 - **Μηνοειδική ΣΝ 70 %**
- Lupus-Like 13.9%

ETN > ADA > IFX > TCZ, ABA

Διακοπή παράγοντα σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις + ανοσοκαταστολή

Μερική έως πλήρης ύφεση 25-75%

Μελέτες για την εκτίμηση του κινδύνου ανάπτυξης αγγειίτιδας – ΣΕΛ σε ασθενείς που λαμβάνουν anti-TNF

References	Type of study	Diseases evaluated	Outcome studied	TNFI agent	Events on TNFI (n)	Median time to event (months)	Controls	Estimation of risk
De Bandt <i>et al.</i> [58]	Case series	RA	LLE	INF, ETA	22	INF (9), ETA (4)	None	Denominator based on unpublished company reports INF 15/7700, 0.19%, ETA 7/3800, 0.18%
Flendrie <i>et al.</i> [59]	Prospective cohort study	RA	All cutaneous events including LLE/VLE	INF, ADAL, ETA	LLE (1), VLE (5)	For all cutaneous events (9) For vasculitis-cutaneous events (12)	RA patients not on biologics	OR of a dermatology referral was calculated in TNFI users vs non-users OR = 2.26 (95% CI: 1.46, 3.50) LLE/VLE risk One patient coccytoclas
Lee <i>et al.</i> [60]	Observational clinical study (single centre)	RA, AS, PsA	All cutaneous events including LLE/VLE	INF, ADAL, ETA	LLE (0), VLE (1)	Not specified	None	OR cases: co CI: 1.6, 37
Grönhagen <i>et al.</i> [61]	Swedish population case-control study (SCLC only)	All	SCLE	Not specified (all)	4	2 months	Swedish general population	Not formally 454 patient developed 454 VLE (0
Takase <i>et al.</i> [34]	Observational single-centre UK-based study	RA	LLE/VLE	INF, ADAL, ETA	LLE (3), VLE (2)	LLE (26), VLE (mean, 21.7)	None	Association of lupus: ROR 5.50, 10.83 proportionality
Moulis <i>et al.</i> [53]	French pharmacovigilance study	RA, AS, PsA, IBD	LLE	INF, ADAL, ETA	39	11	Positive control isoniazid, negative control paracetamol	LLE crude incidence rate: 10/10,000 patient-years in TNFI cohort Adjusted HR for LLE in TNFI-treated cohort compared with nbDMARD: 1.86 (95% CI: 0.52, 6.58) VLE crude incidence rate: 15/10 000 patient-years in TNFI cohort Adjusted HR for VLE in TNFI-treated cohort compared with nbDMARD: 1.27 (95% CI: 0.40, 4.04)
Jani <i>et al.</i> [55]	Prospective observational study	RA	LLE/VLE	INF, ADAL, ETA, CERT	LLE (54), VLE (81)	LLE (14), VLE (12)	nbDMARD-treated cohort	LLE crude incidence rate: 10/10,000 patient-years in TNFI cohort Adjusted HR for LLE in TNFI-treated cohort compared with nbDMARD: 1.86 (95% CI: 0.52, 6.58) VLE crude incidence rate: 15/10 000 patient-years in TNFI cohort Adjusted HR for VLE in TNFI-treated cohort compared with nbDMARD: 1.27 (95% CI: 0.40, 4.04)

- 15/10000 ασθενείς- έτη
- Υψηλότερος το 1^ο έτος θεραπείας
- Συσχέτιση οροθετική ΡΑ /διάρκεια/ενεργότητα

Συμπερασματικά

Η σαφής σχέση αιτίου – αιτιατού δύσκολο να καθοριστεί

Ετερογένεια περιπτώσεων αναφορικά με το υποκείμενο ανοσολογικό νόσημα και την επαγόμενη αντίδραση

Συστήνεται διακοπή του παράγοντα σε σοβαρή προσβολή οργάνου στόχου

Εξατομικευμένη προσέγγιση για την επανέναρξη του παράγοντα

Ευχαριστώ