

# Η ΑΝΟΣΟΛΟΓΙΑ ΩΣ ΣΗΜΕΙΟ ΜΕΤΑΦΡΑΣΤΙΚΗΣ ΑΙΧΜΗΣ ΣΤΗΝ ΚΛΙΝΙΚΗ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΩΝ ΕΠΙΛΟΓΩΝ

*Ευάγγελος Ι. Γιαμαρέλλος-Μπουρμπούλης*

Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας  
Δ' Παθολογική Κλινική, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών

[egiamarel@med.uoa.gr](mailto:egiamarel@med.uoa.gr)



Guest Professor, Center for Sepsis Control and Care,  
Jena University Hospital, Germany

# ΣΥΓΚΡΟΥΣΗ ΣΥΜΦΕΡΟΝΤΩΝ CONFLICT OF INTEREST

ΚΑΜΜΙΑ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΓΚΕΚΡΙΜΕΝΗ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ

Συμβουλευτικές υπηρεσίες την τελευταία διετία:

AbbVie USA, Astellas Hellas SA,  
Biotest AG, Commonwealth InC, The Medicines  
Company, Novartis CH, ThermoFischer GmbH

Ερευνητική χρηματοδότηση την τελευταία διετία:

- Abbvie Φαρμακευτική, Alfa Wasserman Italy, Astellas Hellas, Biotest AG Germany, Pfizer Hellas, ThermoFischer Scientific BRAHMS GmbH Germany
- EU Framework Program 7 HEMOSPEC

# «ΣΩΣΤΗ» ΜΕΤΑΦΡΑΣΗ: ΟΡΙΣΜΟΣ

- Κεντρική σημασία του μηχανισμού στην παθογένεια του νοσήματος
- Κινητική της διαταραχής της ομοιοστασίας
- Αν η στρατηγική παρέμβασης που προτείνεται αφορά στην αναστολή ή στην τροποποίηση της ανοσιακής διαταραχής.

# ΕΝΑ ΤΥΠΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ (1)

- Γυναίκα 38 ετών
- Από εφηβικής ηλικίας έκθυση βλαβών στις μασχάλες ή/και μαστούς ή/και βουβώνες ή/και γλουτούς
- Έντονο άλγος και κνησμός
- Το άλγος γίνεται ιδιαίτερα έντονο μετά τρεις ημέρες οπότε οι βλάβες παροχετεύονται αυτόματα με έξοδο αίματος-πύου
- «Εξάρσεις»: μεσοδιαστήματα 0-28 ημερών: stress

# ΕΝΑ ΤΥΠΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ (2)

- Πολλαπλά σχήματα αντιβιοτικών: μικρή ωφέλεια
- Καλλιέργειες του πύου: στείρες, *Staphylococcus* spp, *Enterococcus* spp, *Escherichia coli*
- Άμεση υποτροπή μετά τη διακοπή των αντιβιοτικών
- Ιστορικό δύο χειρουργικών διανοίξεων
- Μετά κάθε διάνοιξη εντονότερη υποτροπή

# ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΤΑ HURLEY (1)



## Στάδιο I

Μονήρη ή πολλαπλά αποστήματα χωρίς την παρουσία συριγγίων ή ουλώδους ιστού



## Στάδιο II

Υποτροπιάζοντα αποστήματα με σχηματισμό συριγγίων ή ουλώδους ιστού, καθώς και μονήρεις ή πολλαπλές βλάβες που διαχωρίζονται ευκρινώς μεταξύ τους



## Στάδιο III

Διάχυτη ή σχεδόν διάχυτη συμμετοχή μιας περιοχής με πολλαπλά αλληλοσυνδεόμενα μεταξύ τους συρίγγια και αποστήματα. Δεν υπάρχει υγιές δέρμα μεταξύ των βλαβών.

# ΒΑΘΜΟΛΟΓΗΣΗ ΚΑΤΑ HURLEY (2)



## Στάδιο I

Μονήρη ή πολλαπλά αποστήματα χωρίς την παρουσία συριγγίων ή ουλώδους ιστού

## Στάδιο II

Υποτροπιάζοντα αποστήματα με σχηματισμό συριγγίων ή ουλώδους ιστού, καθώς και μονήρεις ή πολλαπλές βλάβες που διαχωρίζονται ευκρινώς μεταξύ τους

## Στάδιο III

Διάχυτη ή σχεδόν διάχυτη συμμετοχή μιας περιοχής με πολλαπλά αλληλοσυνδεόμενα μεταξύ τους συρίγγια και αποστήματα. Δεν υπάρχει υγιές δέρμα μεταξύ των βλαβών.



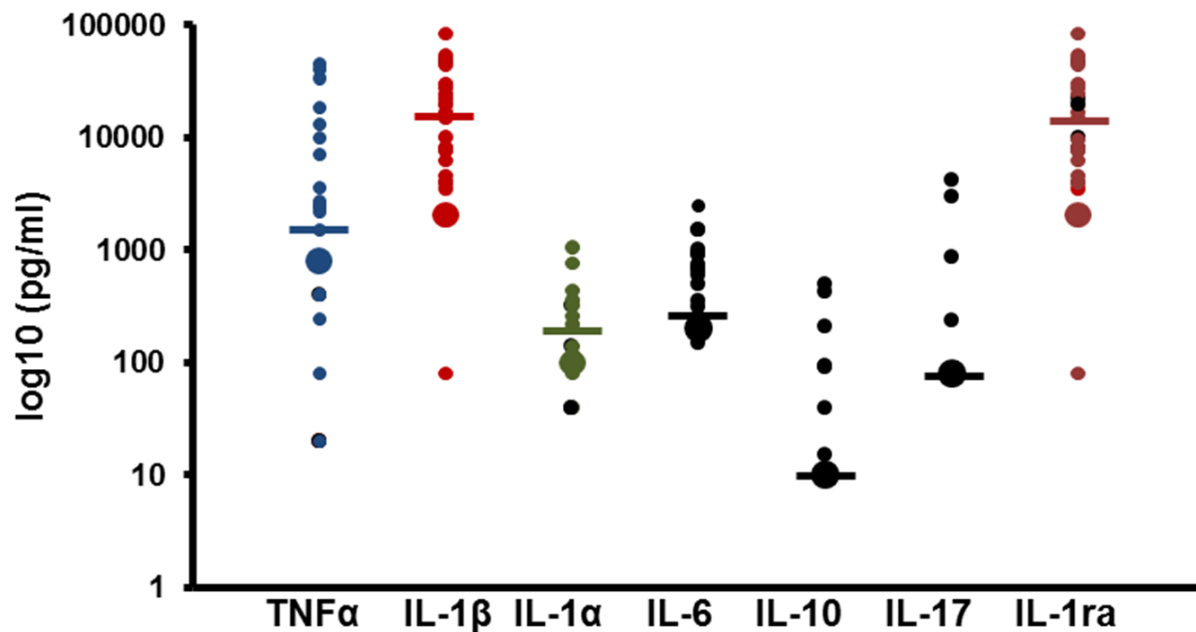


- Πρώτο αίτιο διαταραχής της ποιότητας ζωής
- DQOL: 8.9
- 0.97% γενικός επιπολασμός στη Γαλλία
- Καπνιστές (ΣΚ: 12.55)
- Παχυσάρκους (ΣΚ: 4.42)



# ΕΤΕΡΟΓΕΝΕΙΑ ΣΤΗΝ ΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ

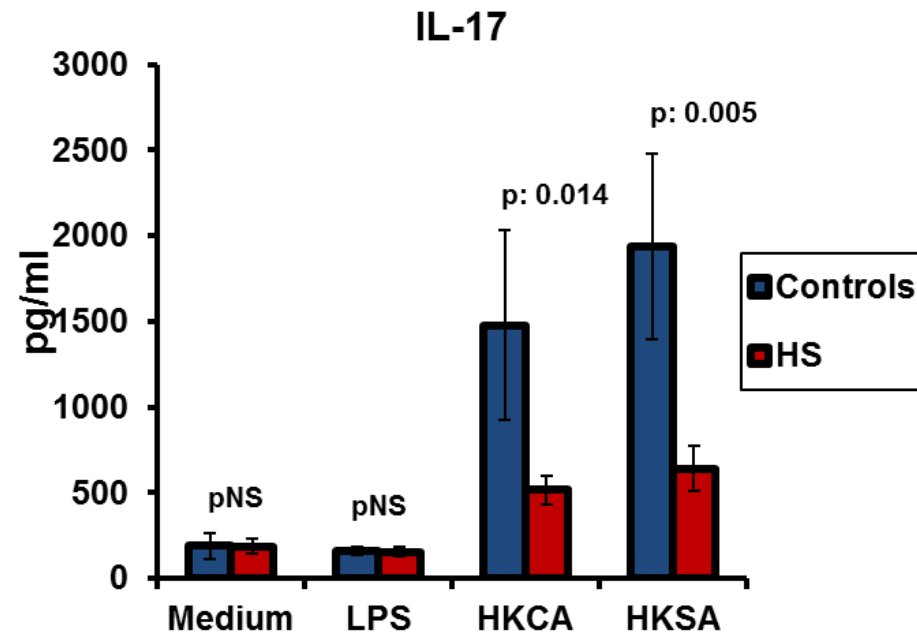
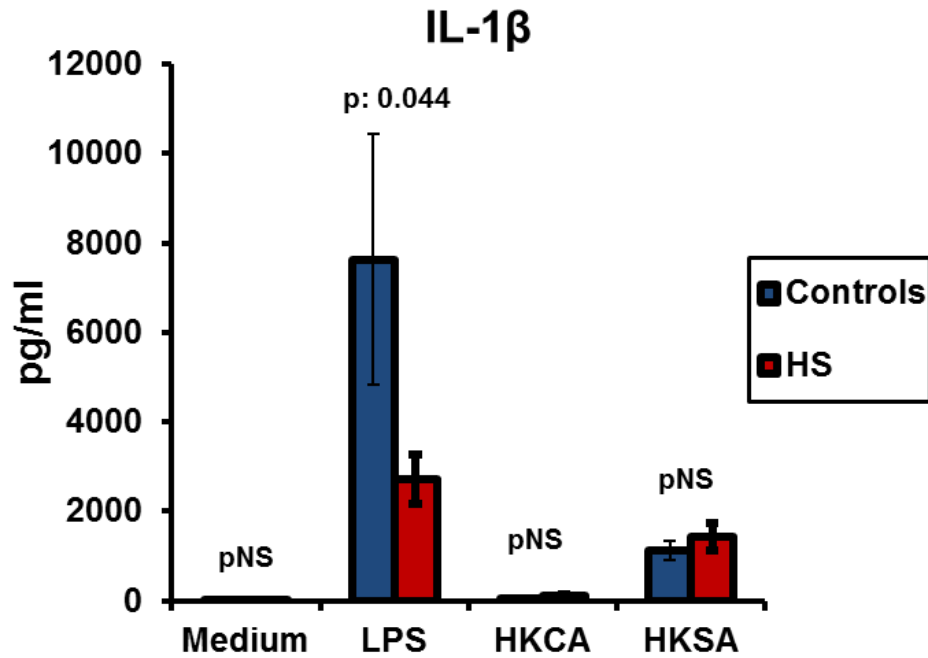
(Kanni T, et al. *PLoS ONE* 2015, 10: e0130522)



	↑TNFα	↓TNFα
↑IL-1β/↑ILs	6 (21.4%)	7 (25.0%)
↓IL-1β/↑ILs	3 (10.7%)	2 (7.1%)
↓IL-1β/↓ILs	4 (14.3%)	6 (21.4%)

# ΚΑΤΑΣΤΟΛΗ ΠΑΡΑΓΩΓΗΣ ΚΥΤΤΑΡΟΚΙΝΩΝ

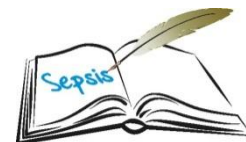
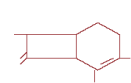
(Kanni T, et al. *PLoS ONE* 2015, 10: e0130522)



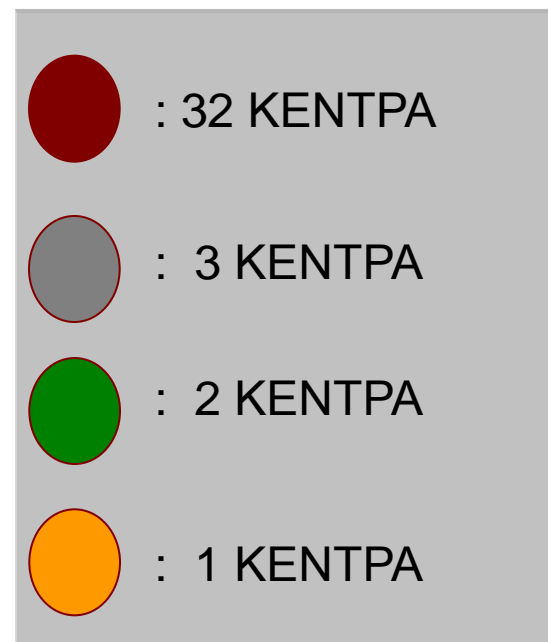
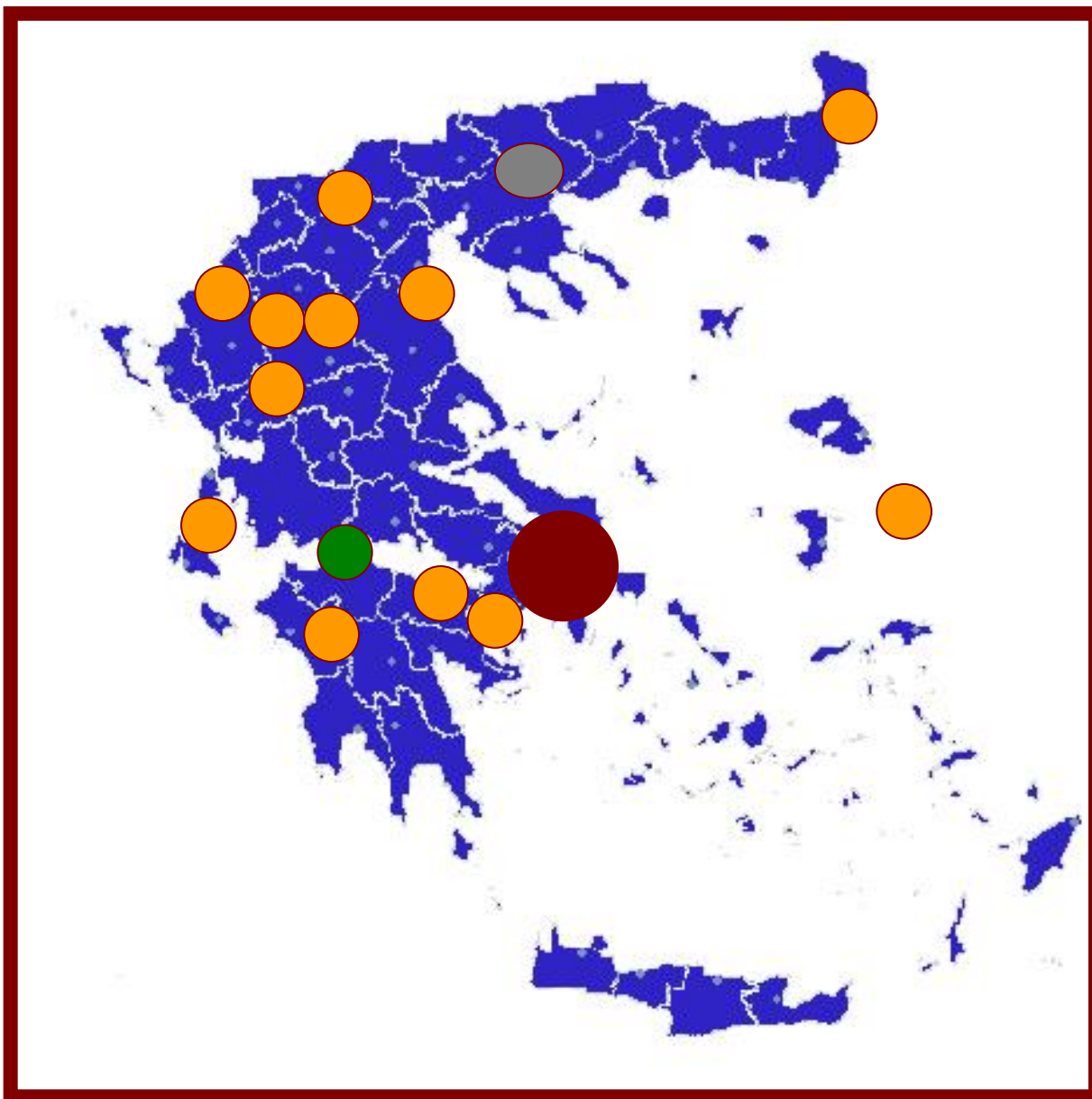
# ΣΗΨΗ: ΝΕΟΣ ΟΡΙΣΜΟΣ

(Singer M, et al. *JAMA* 2016, 315: 801)

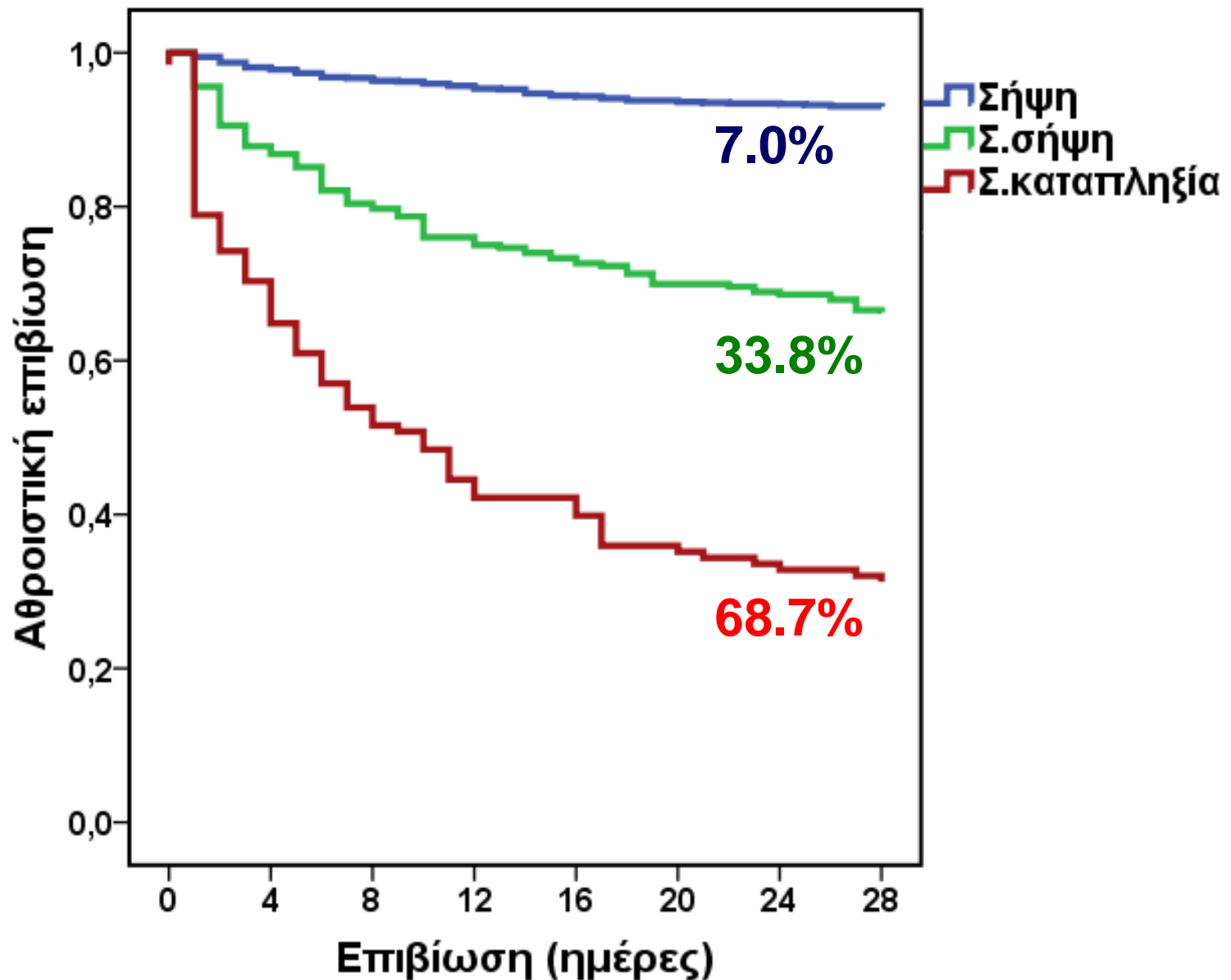
Απειλητική για τη ζωή οργανική ανεπάρκεια  
αποτέλεσμα της μη ρυθμισμένης απάντησης του  
ξενιστή σε μία λοίμωξη



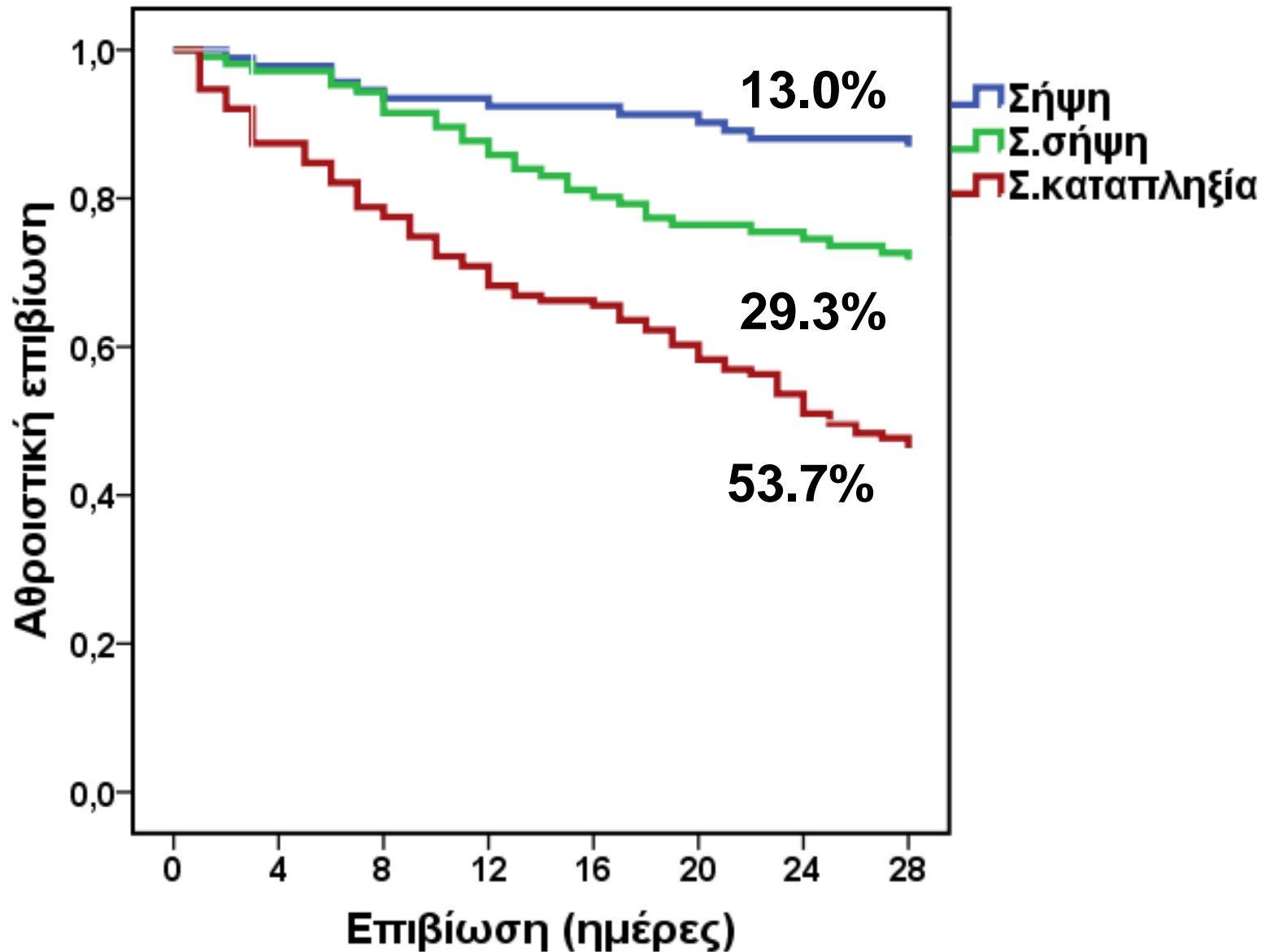
[www.sepsis.gr](http://www.sepsis.gr)



# ΕΛΛΑΔΑ: ΝΟΣΗΛΕΙΑ ΕΚΤΟΣ ΜΕΘ



# ΕΛΛΑΔΑ: ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΕΝΤΟΣ ΜΕΘ



### Οξεία πνευμονεφρίτιδα

- ↓CD14/HLA-DR
- ↓απόπτωση μονοκυττάρων
- ↓απόπτωση NKT

### Πνευμονία της κοινότητας

- ↓NK-κύτταρα
- ↓CD4-λεμφοκύτταρα
- ↓CD8-λεμφοκύτταρα
- ↓B-λεμφοκύτταρα

Σήψη



ΣΟΒΑΡΗ ΣΗΨΗ/ΚΑΤΑΠΛΗΞΙΑ

### Ενδοκοιλιακές λοιμώξεις

- ↓CD14/HLA-DR
- ↓CD4-λεμφοκύτταρα
- ↓CD8-λεμφοκύτταρα
- ↓απόπτωση CD8-λεμφοκ

Πρωτοπαθής βακτηριαμία  
απόπτωση NKT-κυττάρων

### HAP/VAP

- ↑απόπτωση NK-κυττάρων
- ↑απόπτωση NKT-

Gogos et al. *Critical Care* 2010, **14**:R96  
<http://ccforum.com/content/14/3/R96>



RESEARCH

Open Access

Early alterations of the innate and adaptive immune statuses in sepsis according to the type of underlying infection

Charalambos Gogos<sup>1</sup>, Antigone Kotsaki<sup>2</sup>, Almilla Pelekanou<sup>3</sup>, George Giannikopoulos<sup>3</sup>, Ila Vaki<sup>7</sup>, Panagioti Maravitsa<sup>4</sup>, Stephanos Adami<sup>5</sup>, Zoi Alexiou<sup>6</sup>, George Andrianopoulos<sup>6</sup>, Anastasia Antonopoulou<sup>6</sup>, Sofia Athanassa<sup>2</sup>, Fotini Bazlaka<sup>2</sup>, Alkaterini Charalambous<sup>6</sup>, Sofia Christodoulou<sup>6</sup>, Ioanna Dimopoulou<sup>6</sup>, Ioannis Floros<sup>10</sup>, Eftymia Gianitsioti<sup>2</sup>, Panagiotis Gkanas<sup>11</sup>, Alkaterini Ioakeimidou<sup>12</sup>, Kyriaki Kanellakopoulou<sup>2</sup>, Niki Karabela<sup>10</sup>, Vassiliki Karagianni<sup>2</sup>, Ioannis Katsarolis<sup>2</sup>, Georgia Kontopithari<sup>2</sup>, Petros Kopterides<sup>3</sup>, Ioannis Koutelidakis<sup>13</sup>, Pantelis Koutoukas<sup>2</sup>, Hariklia Kranidioti<sup>2</sup>, Michalis Lignos<sup>9</sup>, Konstantinos Louis<sup>2</sup>, Korina Lymberopoulou<sup>14</sup>, Efstratios Mainas<sup>15</sup>, Androniki Marioli<sup>14</sup>, Charalambos Massouras<sup>2</sup>, Irini Mavrou<sup>6</sup>, Margarita Mpalla<sup>7</sup>, Martha Michala<sup>16</sup>, Heleni Mylona<sup>17</sup>, Vasilios Mytas<sup>4</sup>, Illas Papanikolaou<sup>17</sup>, Konstantinos Papanikolaou<sup>18</sup>, Maria Patrani<sup>12</sup>, Ioannis Perdios<sup>9</sup>, Diamantis Plachouras<sup>2</sup>, Alkaterini Pletiki<sup>2</sup>, Konstantinos Protopapas<sup>2</sup>, Kalliope Rigaki<sup>12</sup>, Vissaria Sakka<sup>2</sup>, Monika Sartzi<sup>2</sup>, Vasilios Skouras<sup>18</sup>, Maria Souli<sup>2</sup>, Alkaterini Spyridaki<sup>2</sup>, Ioannis Strouvalis<sup>18</sup>, Thomas Tsaganos<sup>2</sup>, George Zografos<sup>19</sup>, Konstantinos Mandragos<sup>12</sup>, Phyllis Klouva-Molyvdas<sup>16</sup>, Nina Maggina<sup>16</sup>, Helen Giamarelou<sup>2</sup>, Apostolos Araganidis<sup>2</sup> and Evangelos J Giamarellos-Bourboulis<sup>2</sup>



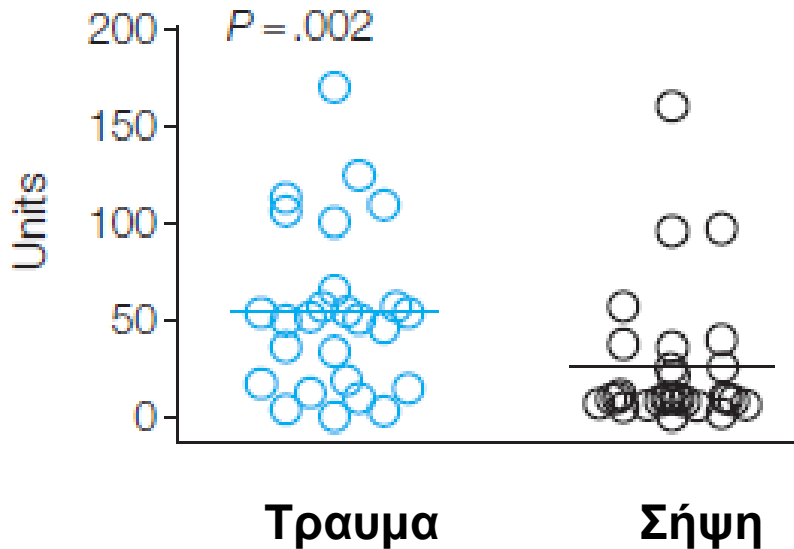
# Η ΣΗΨΗ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΖΕΤΑΙ ΑΠΟ ΑΝΟΣΟΠΑΡΑΛΥΣΗ

(Boomer JS, et al. *JAMA* 2011; 306: 2594-2605)

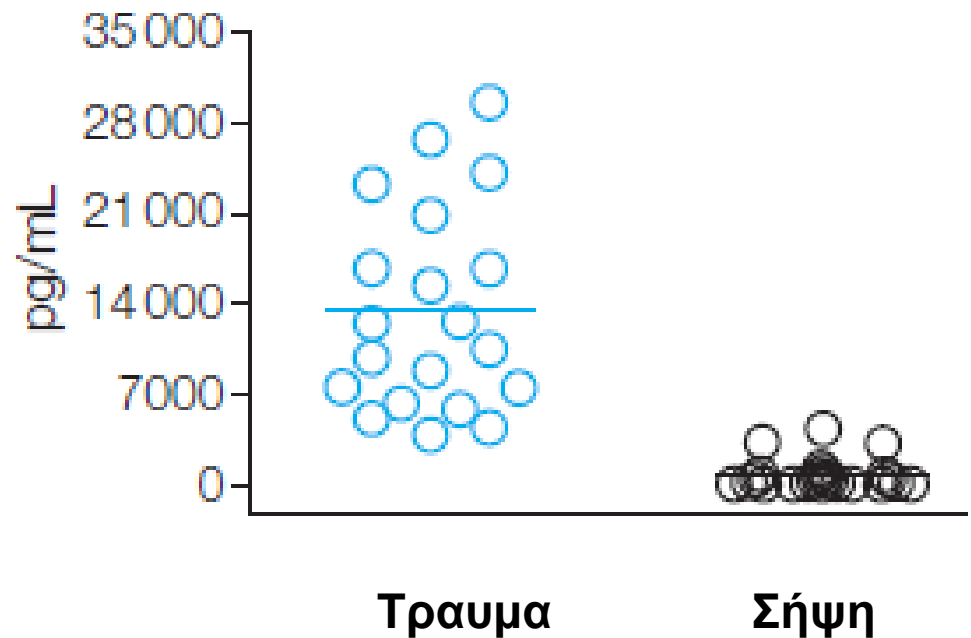
## CD86

Geo-mean fluorescence intensity

$P = .002$

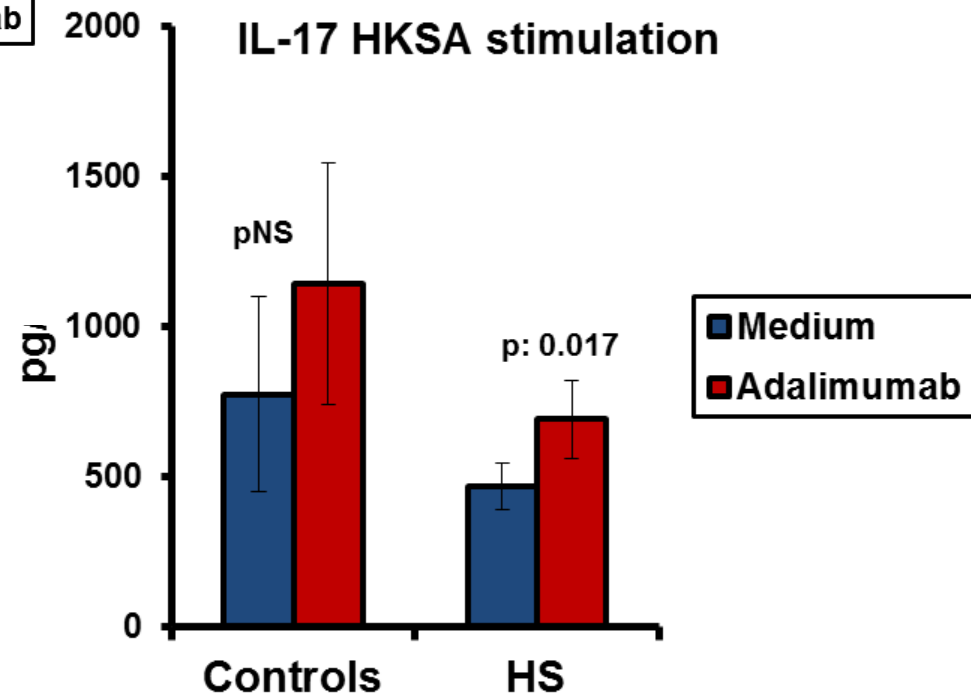
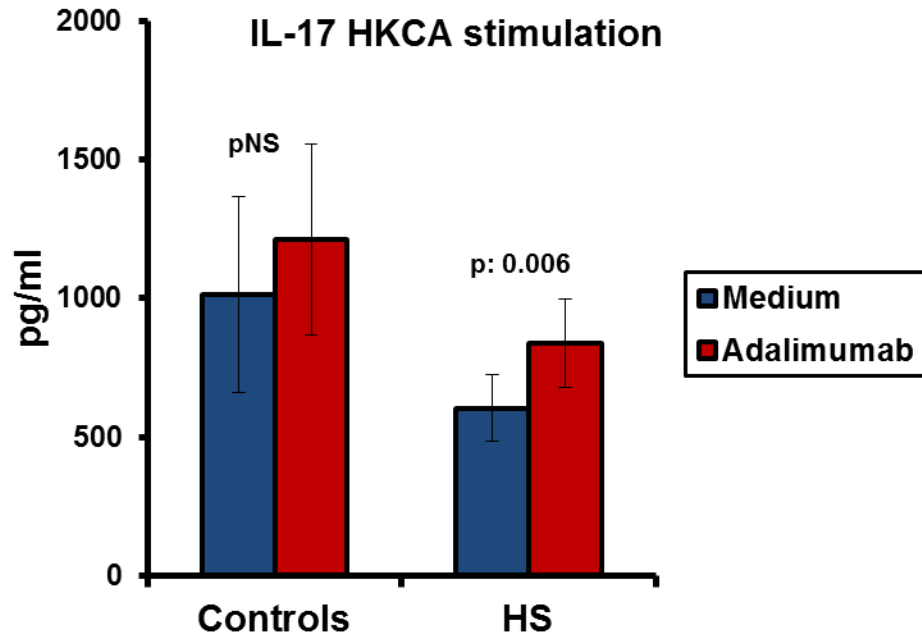


## IL-6



# Η ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ ΣΤΗΝ ΑΠΕΚΚΡΙΣΗ ΤΗΣ IL-17 ΑΠΟΚΑΘΙΣΤΑΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ADALIMUMAB

(Kanni T, et al. *PLoS ONE* 2015, 10: e0130522)



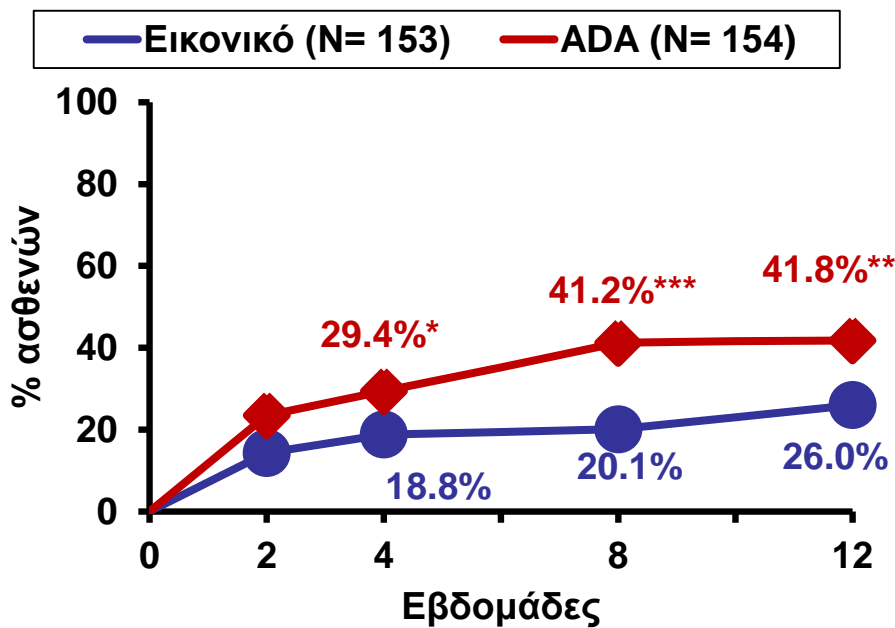
ORIGINAL ARTICLE

# Two Phase 3 Trials of Adalimumab for Hidradenitis Suppurativa

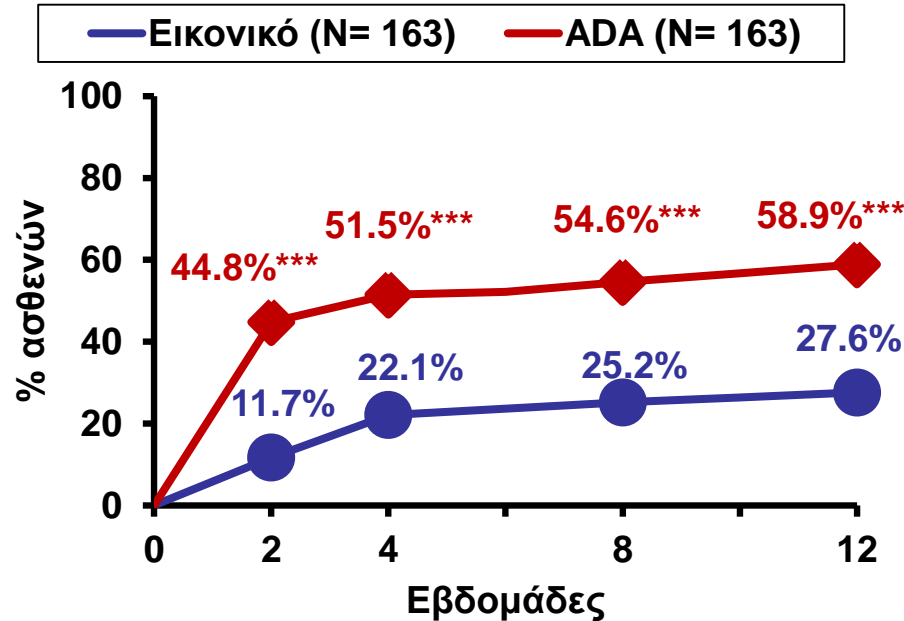
Alexa B. Kimball, M.D., M.P.H., Martin M. Okun, M.D., Ph.D.,  
David A. Williams, M.D., M.P.H., Alice B. Gottlieb, M.D., Ph.D.,  
Kim A. Papp, M.D., Ph.D., Christos C. Zouboulis, M.D., Ph.D.,  
April W. Armstrong, M.D., Francisco Kerdel, M.D., Michael H. Gold, M.D.,  
Seth B. Forman, M.D., Neil J. Korman, M.D., Ph.D.,  
Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, M.D., Ph.D., Jeffrey J. Crowley, M.D.,  
Charles Lynde, M.D., Ziad Reguiai, M.D., Errol-Prospero Prens, M.D., Ph.D.,  
Eihab Alwawi, B.S., Nael M. Mostafa, Ph.D., Brett Pinsky, Ph.D.,  
Murali Sundaram, Ph.D., Yihua Gu, M.S., Dawn M. Carlson, M.D., M.P.H.,  
and Gregor B.E. Jemec, M.D., D.M.Sc.

# ΠΡΩΤΟΓΕΝΕΣ ΚΑΤΑΛΗΚΤΙΚΟ ΣΗΜΕΙΟ: ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ HiSCR ΕΒΔΟΜΑΔΑ 12

## PIONEER I



## PIONEER II



\* $p < 0.05$  vs εικονικό

\*\* $p < 0.01$  vs εικονικό

\*\*\* $p < 0.001$  vs εικονικό

HiSCR: Hidradenitis Suppurativa Clinical Response

# ΕΝΑΣ ΝΕΟΣ ΣΤΟΧΟΣ: ΑΝΑΣΤΟΛΗ ΤΗΣ IL-1

ΕΙΚΟΝΙΚΟ (v= 10)

ΑΝΑΚΙΝΡΑ 100 mg/day sc (v= 9)

ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ 0-12  
ΔΙΠΛΗ-ΤΥΦΛΗ, ΤΥΧΑΙΟΠΟΙΗΜΕΝΗ

ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ 13-24  
ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

Research

Original Investigation

Safety and Efficacy of Anakinra  
in Severe Hidradenitis Suppurativa  
A Randomized Clinical Trial

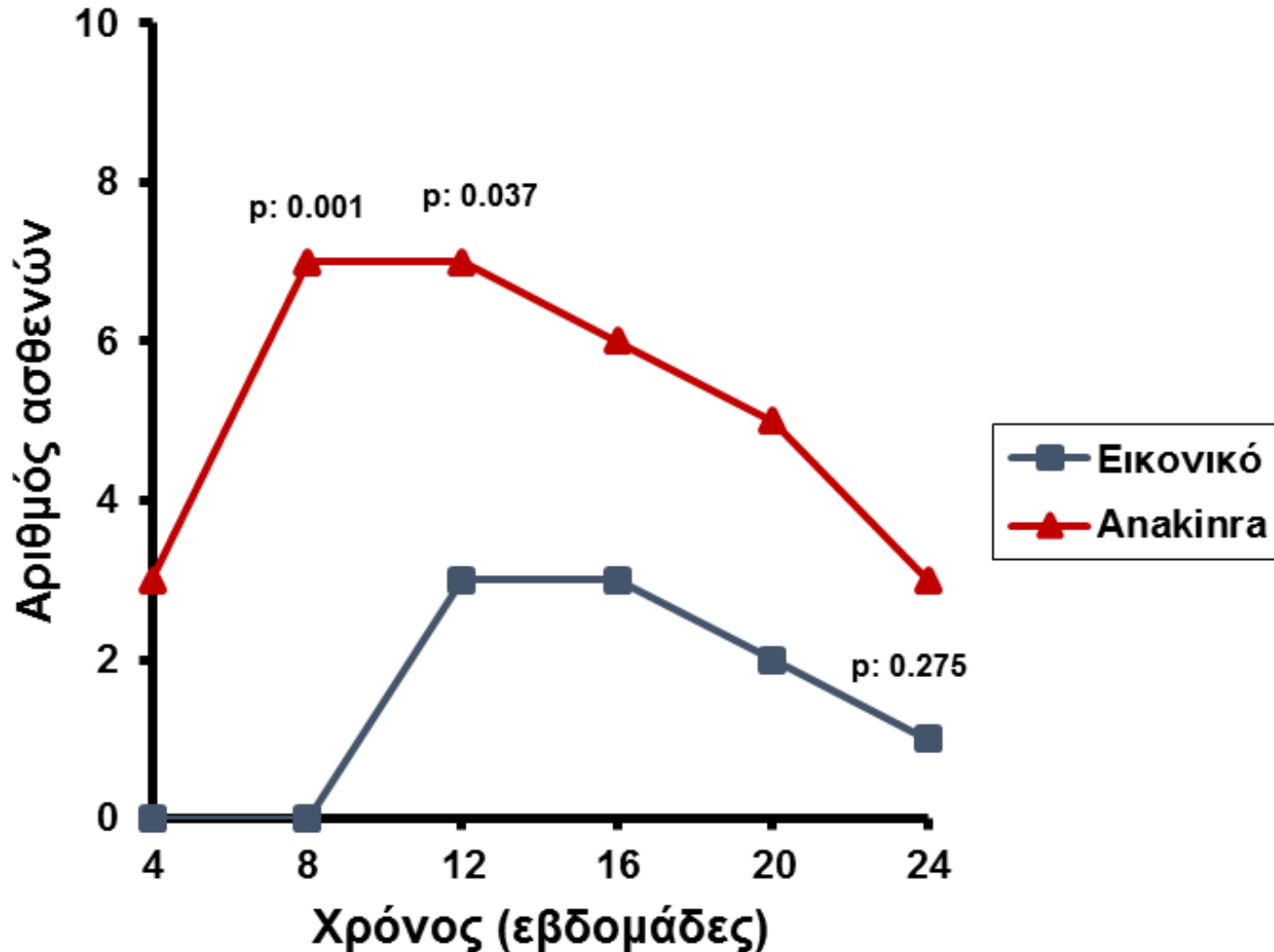
Vassiliki Tzanetakou, MD; Theodora Kannl, MD; Sophia Giatrakou, MD; Alexandros Katoullis, MD, PhD;  
Evangelia Papadavid, MD, PhD; Mihai G. Netea, MD, PhD; Charles A. Dinarello, MD, PhD;  
Jos W. M. van der Meer, MD, PhD; Dimitrios Rigopoulos, MD, PhD; Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis, MD, PhD

*JAMA Dermatol.* 2016;152(1):52-59. doi:10.1001/jamadermatol.2015.3903  
Published online November 18, 2015.

[www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) NCT01558375  
EudraCT2011-005145-12

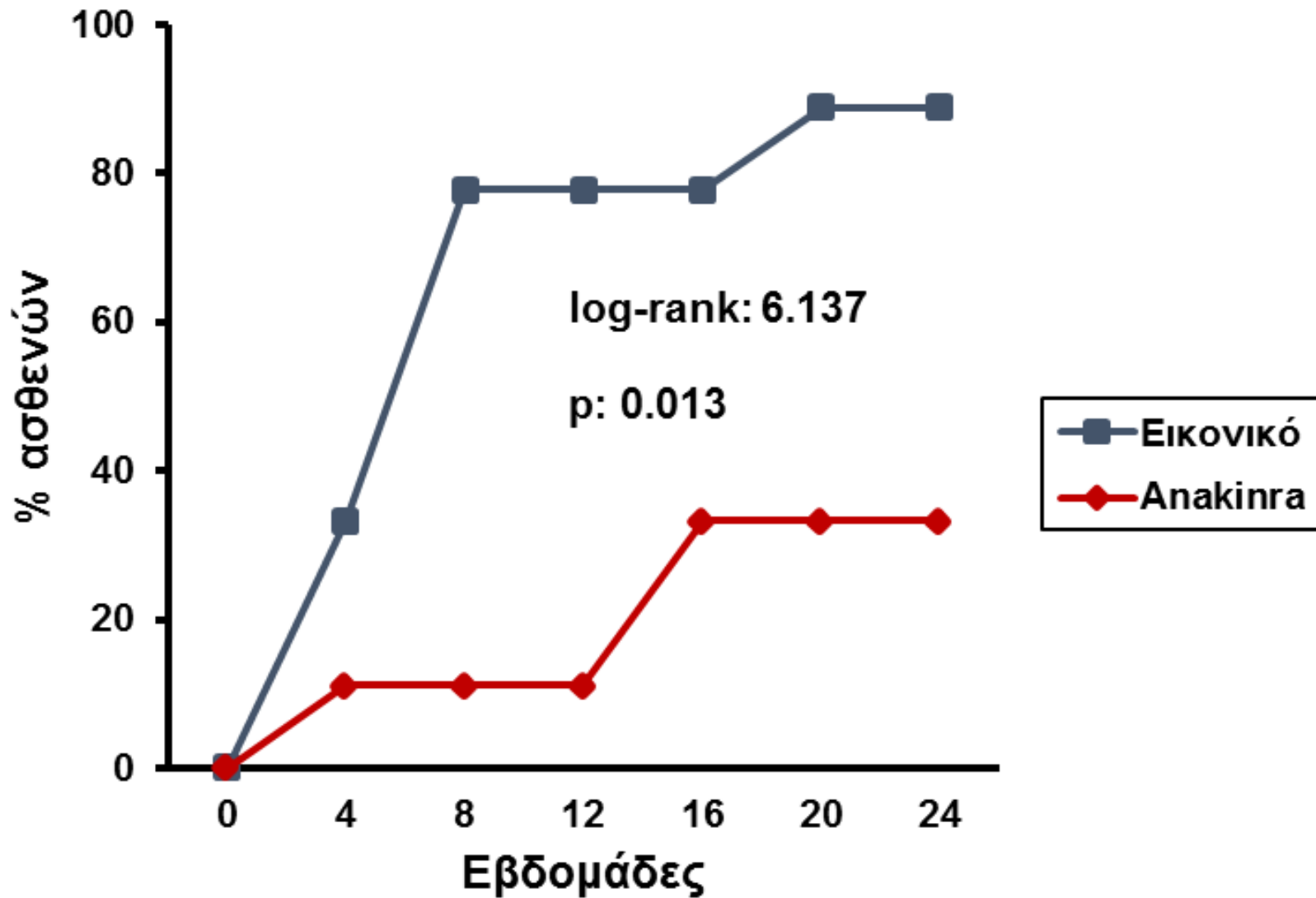
# ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ HiSCR

(Tzanetakou V, et al. *JAMA Dermatol* 2016, 152: 52)



# ΧΡΟΝΟΣ ΜΕΧΡΙ ΠΡΩΤΗ ΝΕΑ ΕΞΑΡΣΗ

(Tzanetakou V, et al. *JAMA Dermatol* 2016, 152: 52)



# Η ΒΑΡΥΤΗΤΑ ΤΗΣ ΠΝΕΥΜΟΝΙΑΣ ΠΟΥ ΣΥΝΔΕΕΤΑΙ ΜΕ ΤΟ ΜΗΧΑΝΙΚΟ ΑΕΡΙΣΜΟ

(Giamarellos-Bourboulis EJ, et al. *Clin Infect Dis* 2008, 46: 1157)

(N= 100) PLACEBO + ANTIBIOTIKA

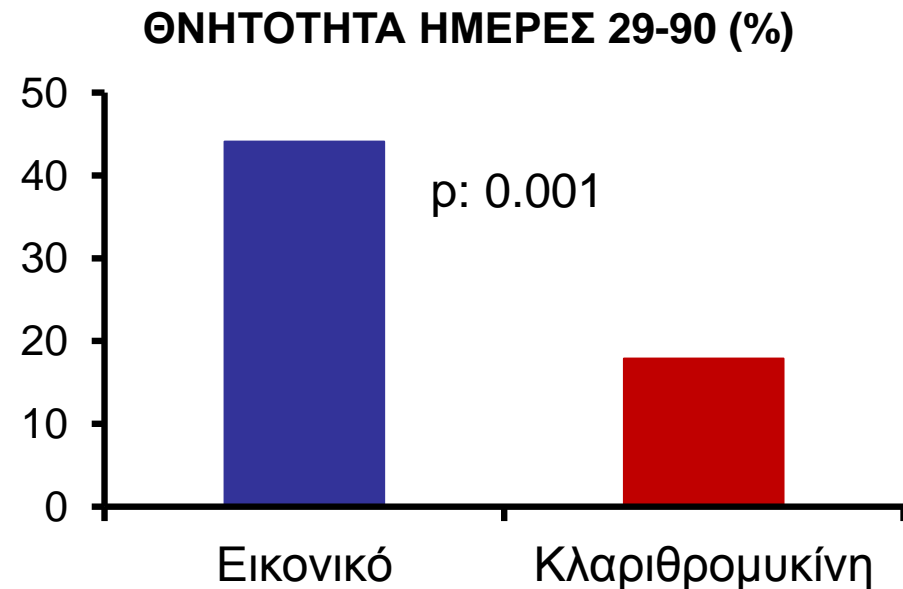
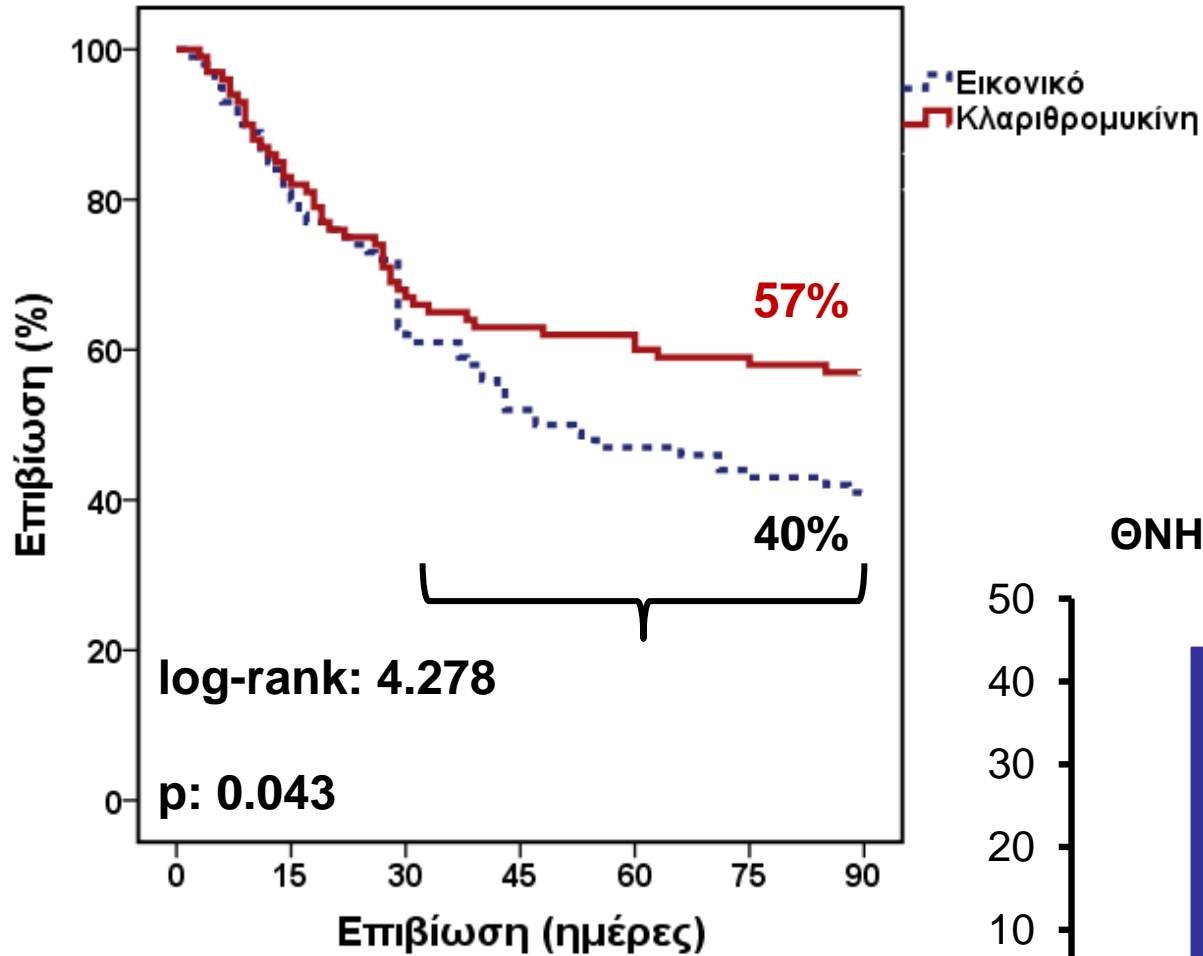
(100) ΚΛΑΡΙΘΡΟΜΥΚΙΝΗ + ANTIBIOTIKA  
*1000 mg ημερησίως ωριαία έγχυση x 3 ημέρες*

64% τεκμηρίωση παθογόνων  
ΟΛΑ πολυανθεκτικά Gram-αρνητικά



# Η ΤΕΛΙΚΗ ΕΠΙΒΙΩΣΗ!!!

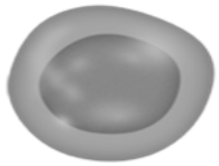
(Tsaganos T, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2016, 60: 3640)



# ΟΡΟΣ

**Καταπληξία/MODS**  
↓ IL-10/TNFα

# ΜΟΝΟΚΥΤΤΑΡΑ



**OXI MODS**  
↑ mCD86  
↑ TNFα

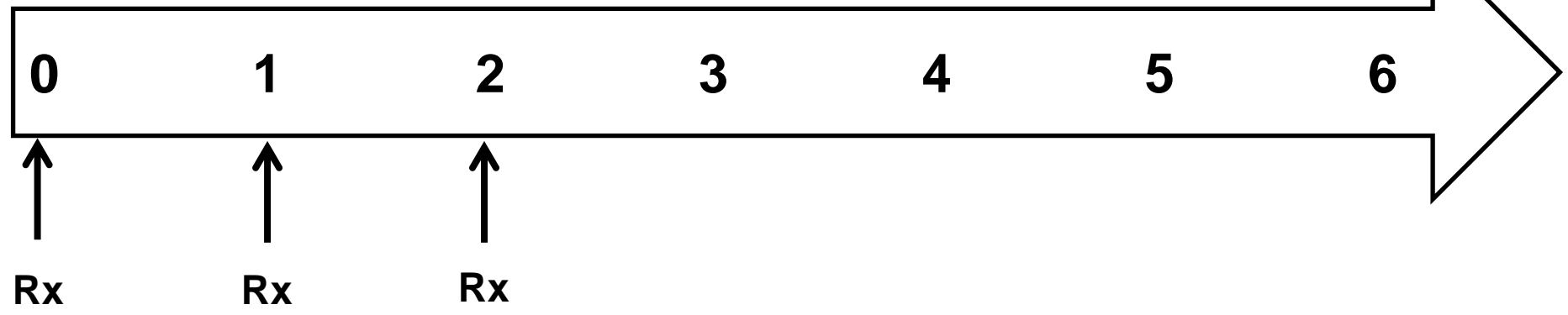
**OXI MODS**  
↑ TNFα

**OXI MODS**  
↑ mTREM-1  
↑ TNFα

**Καταπληξία/MODS**  
↑ mTREM-1

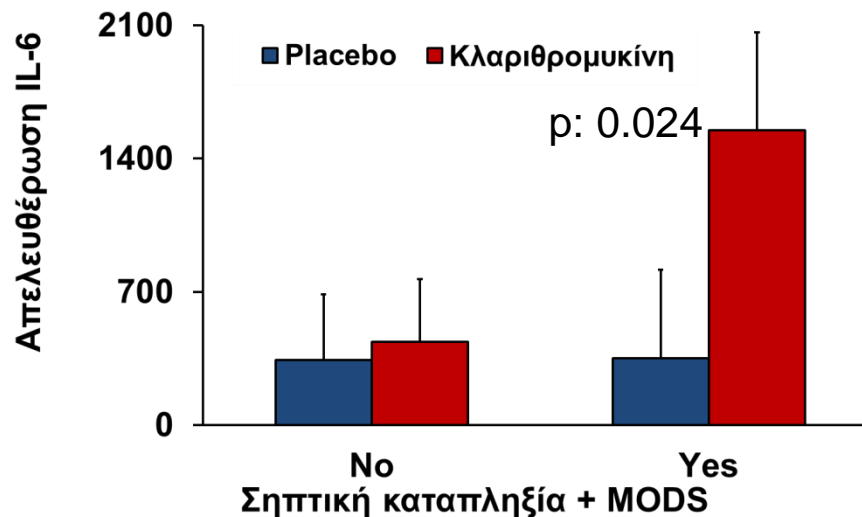
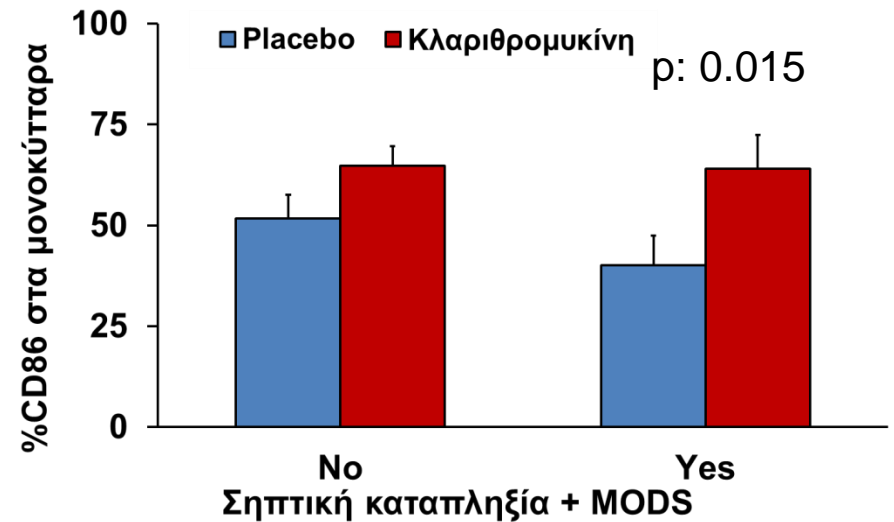
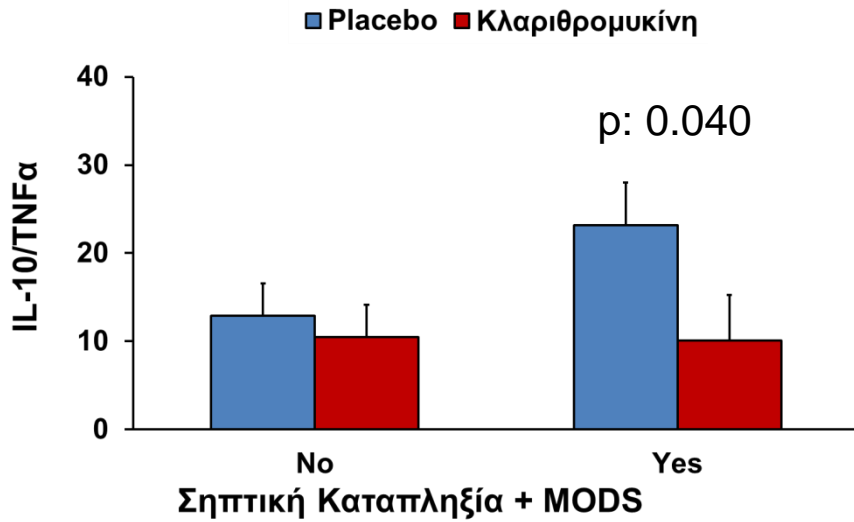
**Καταπληξία/MODS**  
↑ Αποπτωση  
↑ mCD86  
↓ TNFα  
↑ IL-6

**Καταπληξία/MODS**  
↑ IL-6



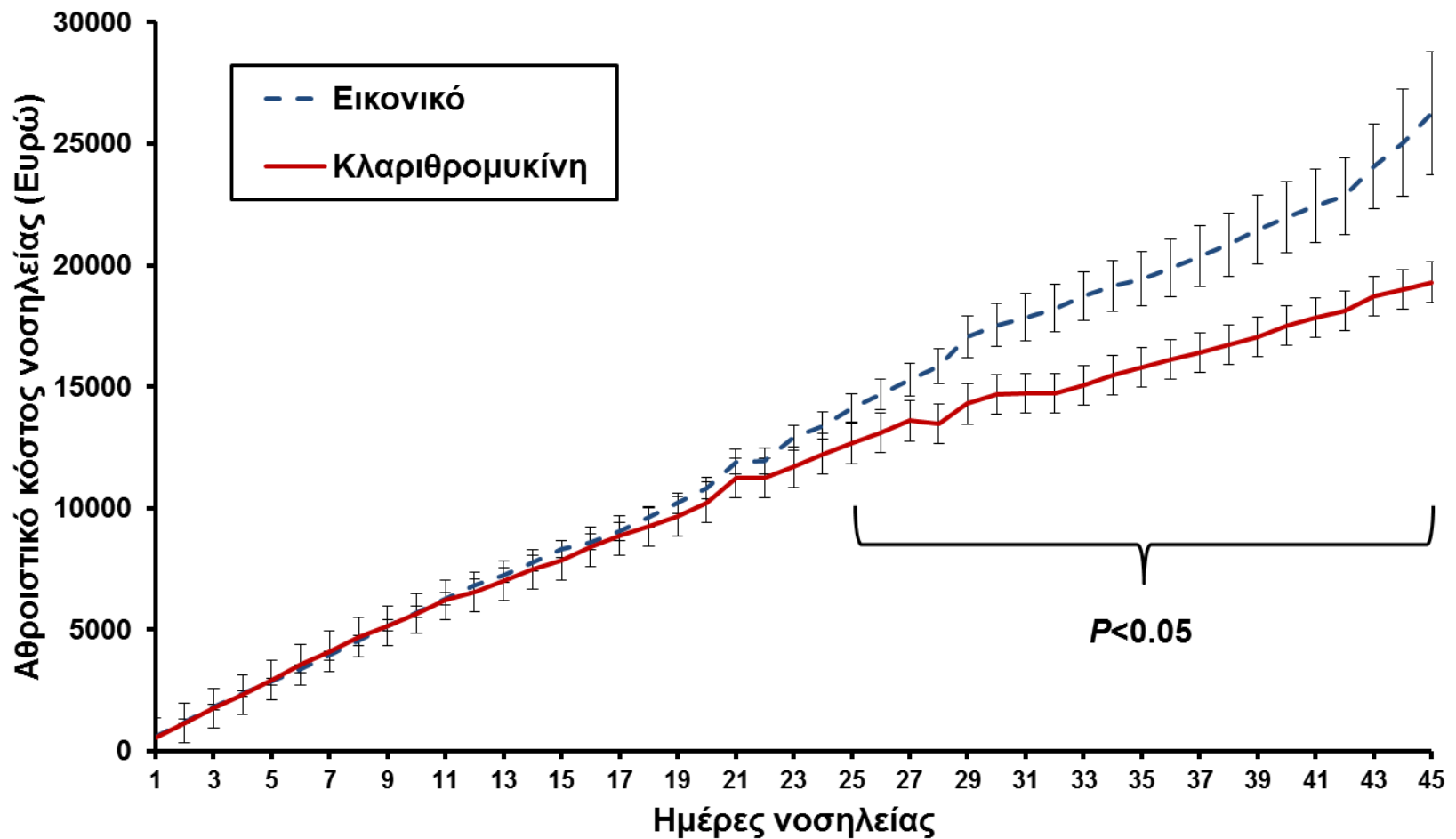
# ΑΝΑΣΤΡΟΦΗ ΤΗΣ ΑΝΟΣΟΠΑΡΑΛΥΣΗΣ

(Spyridaki A, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56: 3819-3825)



# Ο ΑΠΑΝΘΡΩΠΟΣ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΙΣΜΟΣ: Η ΕΠΙΒΙΩΣΗ ΚΟΣΤΙΖΕΙ!!!

(Tsaganos T, et al. *Antimicrob Agents Chemother* 2016, 60: 3640)



# ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

## ΔΙΑΠΥΗΤΙΚΗ ΙΔΡΩΤΑΔΕΝΙΤΙΔΑ

- Νόσημα αυτο-φλεγμονώδες;;;
- Μεγάλη ετερογένεια στην παθογένεια
- ΜΕΛΛΟΝ: βιολογική θεραπεία # ΚΙΝΗΤΙΚΗ

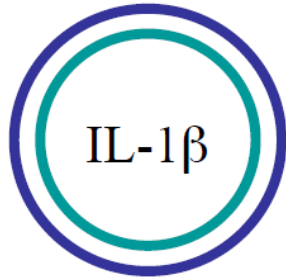
## ΣΗΨΗ

- Ο ανοσιακός μηχανισμός εναντίον του εαυτού μας
- Μεγάλη ετερογένεια στην παθογένεια
- ΜΕΛΛΟΝ: ανοσοτροποποίηση # ΚΙΝΗΤΙΚΗ

# Η ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΟΜΑΔΑ



Hellenic Institute for the Study of Sepsis



Interleukin Foundation  
Established 2009



*Θεοδώρα Κάννη, MD, PhD*

*Αθηνά Σάββα, MD, PhD*

*Βασιλική Τζανετάκου, MD, PhD*

*Σοφία Γιατράκου, MD, PhD*

*Μαρία Αργυροπούλου, MD*

*Αιμιλία Πελεκάνου, MD, PhD*

*Μαρία Μουκταρούδη, MD, PhD*

*Αναστασία Αντωνοπούλου, MD, PhD*

*Φωτεινή Μπαζιάκα, MD, PhD*

**ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ ΣΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΚΑΙ ΣΤΙΣ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΕΣ ΤΟΥΣ**