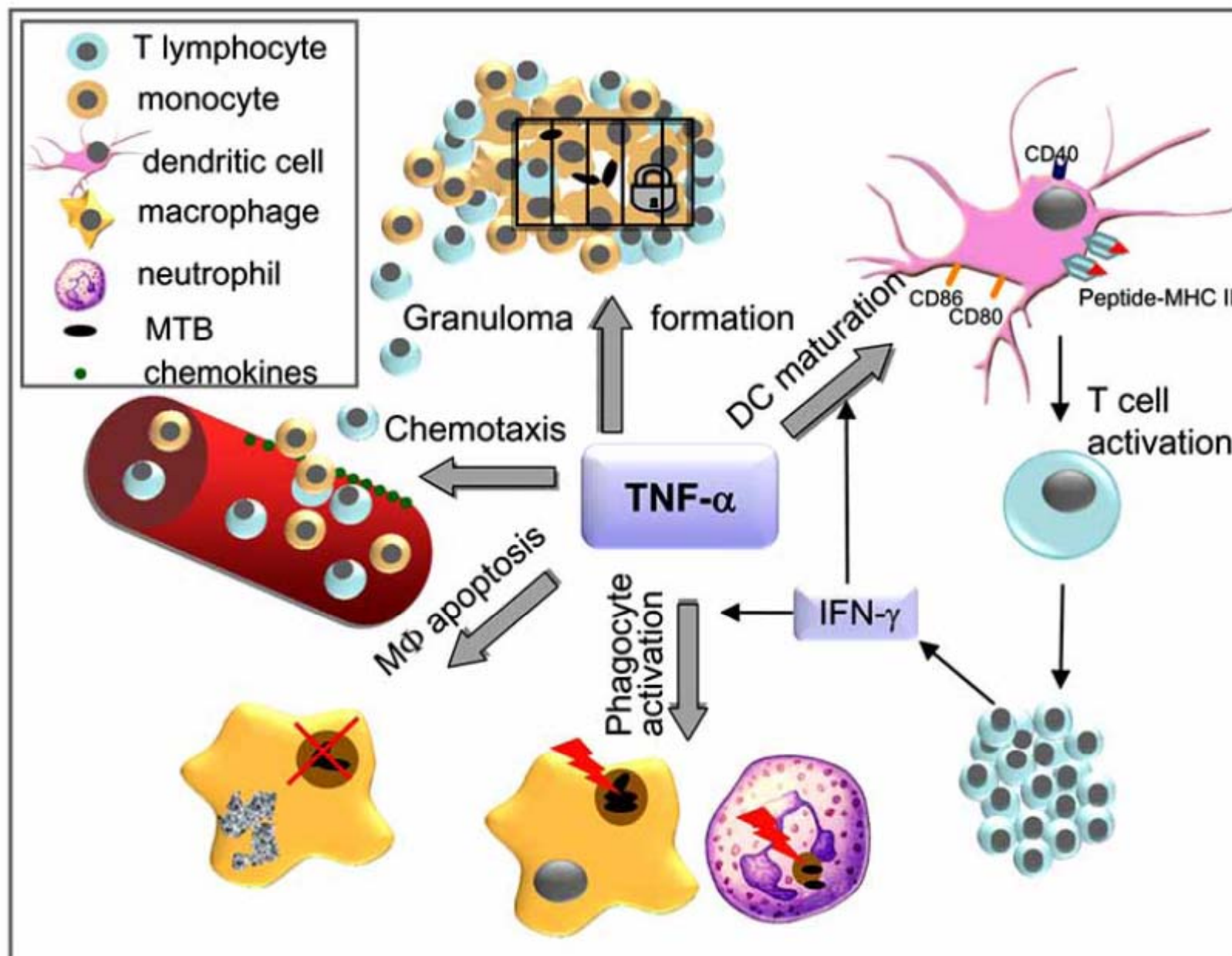


Μηχανισμοί πρόκλησης λοιμώξεων από τους αντι –TNF παράγοντες

Δρ. Γκίκας Κατσιφής
Επιμελητής Ρευματολογικής Κλινικής
Ναυτικού Νοσοκομείου Αθηνών
Υπεύθυνος Ιατρικής Εκπαίδευσης και Έρευνας



Η πλειοτρόπος δράση του TNF α

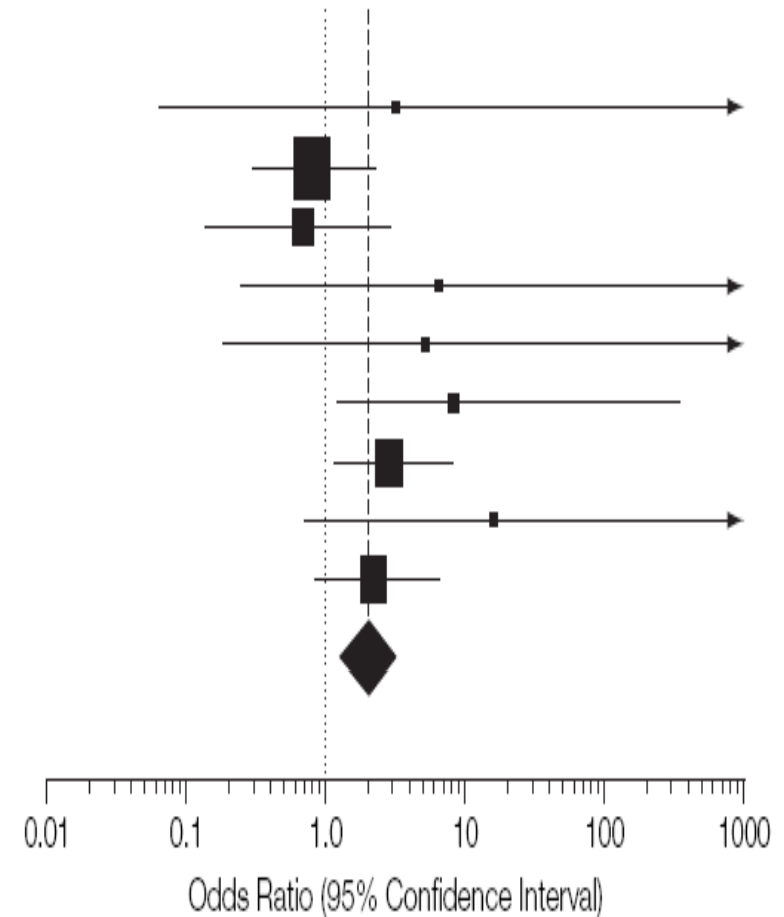


Αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων στους RA ασθενείς υπό anti-TNFs (OR:2) Μετα-ανάλυση Mayo Clinic

Source	Serious Infections, No./Total		Odds Ratio (95% Confidence Interval)
	Anti-TNF	Placebo	
Maini et al, ³² 1998	2/87	0/14	3.13 (0.06-Infinity)
Lipsky et al, ⁹ 2000	21/342	7/86	0.76 (0.30-2.18)
Furst et al, ⁸ 2003	4/318	6/318	0.66 (0.14-2.83)
Van de Putte et al, ¹⁰ 2003	4/214	0/70	6.33 (0.30-Infinity)
Weinblatt et al, ¹¹ 2003	3/209	0/62	4.93 (0.19-Infinity)
Keystone et al, ⁶ 2004	16/419	1/200	7.90 (1.21-332.96)
St Clair et al, ⁷ 2004	40/749	6/291	2.68 (1.11-7.81)
Van de Putte et al, ³³ 2004	11/434	0/110	15.34 (0.71-Infinity)
Westhovens et al, ³⁴ 2004	25/721	6/361	2.13 (0.84-6.39)
Total	126/3493	26/1512	2.01 (1.31-3.09)

Test for overall effect:

Mantel-Haenszel $\chi^2=9.1$; $P=.002$



Αύξηση των σοβαρών λοιμώξεων στους ΡΑ ασθενείς υπό anti-TNFs παρατηρείται στον 1^ο χρόνο

Table 2. Number and IRs of SAEs in RA patients treated with and without the TNF antagonists infliximab or etanercept*

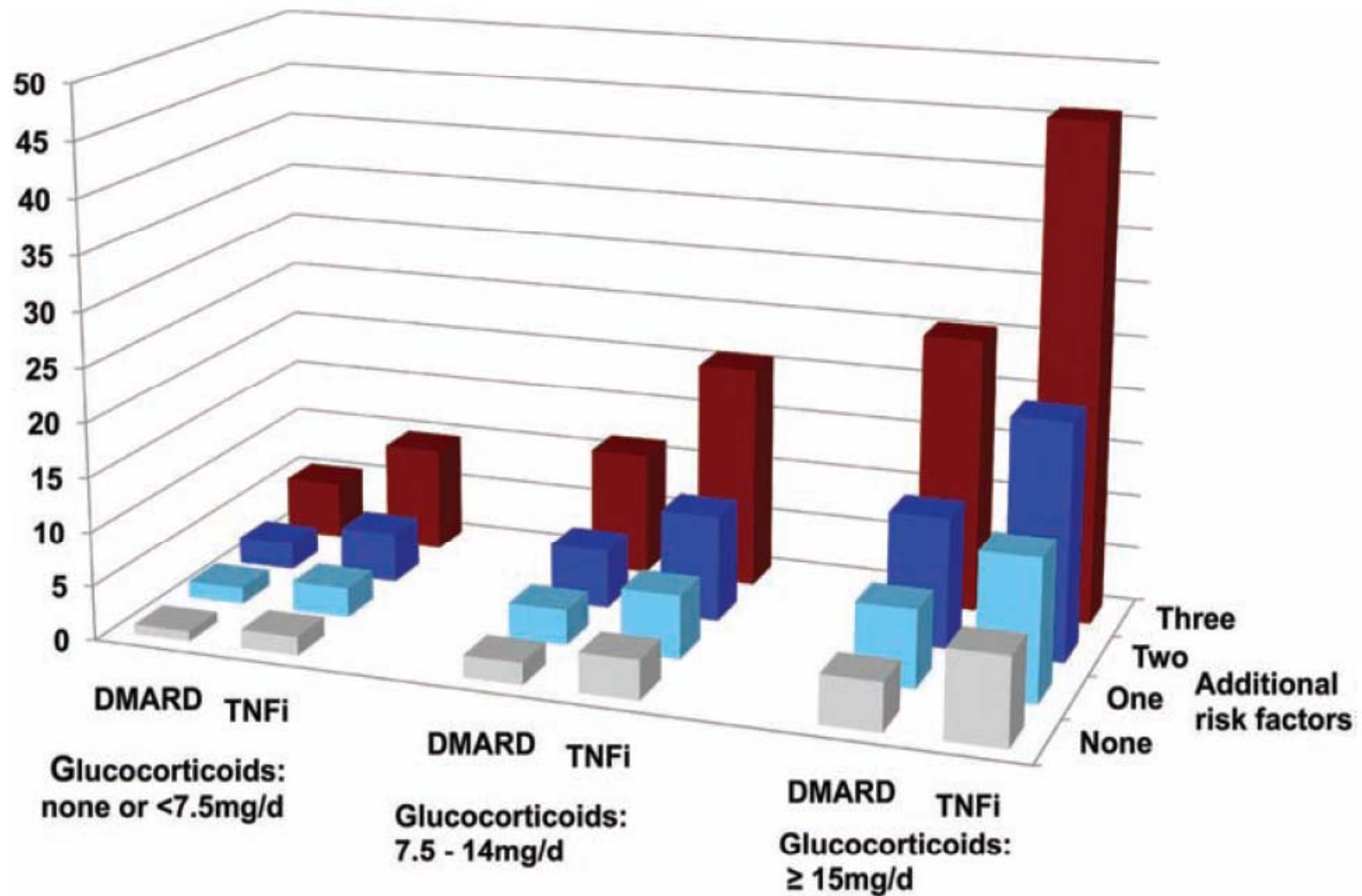
	Unexposed group (n = 571)	Anti-TNF group			Etanercept vs. infliximab, crude IRR (95% CI)	Anti-TNF vs. unexposed group, crude IRR (95% CI)
		All (n = 727)†	Infliximab (n = 335)‡	Etanercept (n = 392)§		
Patient-years (PY)	1,104.1	1,480.1	583.31	787.94		
All SAEs					1.49 (1.10–2.03)	1.67 (1.31–2.13)
No. of events	95	213	61	123		
IR/100 PY (95% CI)	8.60 (7.00–10.47)	14.39 (12.55–16.42)	10.46 (8.07–13.34)	15.61 (13.03–18.56)		
Serious infection					1.16 (0.72–1.87)	2.04 (1.34–3.10)
No. of events	30	82	28	44		
IR/100 PY (95% CI)	2.72 (1.87–3.83)	5.54 (4.44–6.84)	4.80 (3.26–6.84)	5.58 (4.11–7.42)		
Serious respiratory tract infection					1.20 (0.65–2.24)	1.96 (1.10–3.48)
No. of events	17	42	16	26		
IR/100 PY (95% CI)	1.45 (0.86–2.30)	2.84 (2.07–3.80)	2.74 (1.63–4.35)	3.30 (2.21–4.76)		
Serious infection leading to death					NA	0.75 (0.15–3.69)
No. of events	3	3	0	3		
IR/100 PY (95% CI)	0.27 (0.08–0.72)	0.20 (0.06–0.54)	0	0.38 (0.11–1.02)		

Παράγοντες Κινδύνου σοβαρής Λοίμωξης στη RA Mayo Clinic

Predictor, level	Coefficient
Age	
<60 years	0
60 to <80 years	0.404
≥80 years	0.857
Previous serious infection	
Never or >3 years ago	0
In the past year	2.138
In the past 2–3 years	1.670
Extraarticular manifestation of RA	0.620
ESR	
<30 mm/hour	0
30 to ≤50 mm/hour	0.180
>50 mm/hour	0.611
Corticosteroid dosage	
None	0
≤10 mg/day	0.553
>10 mg/day	1.281
Comorbidities	
None	0
1	0.675
>1	1.024

Σοβαρές λοιμώξεις ανά 100 ασθενείς ανά χρόνο
σε σχέση με τη θεραπεία και παράγοντες κινδύνου

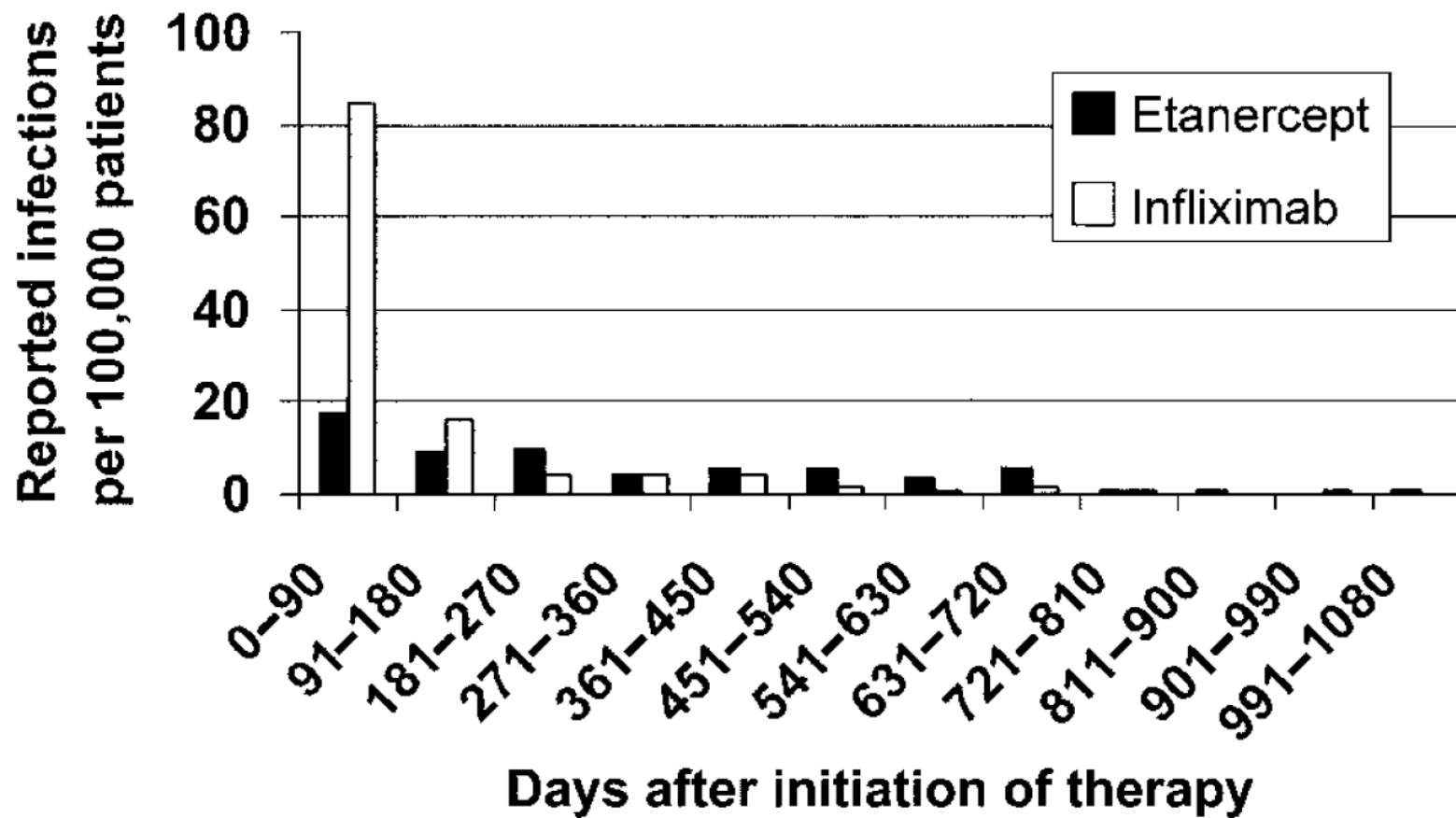
German Register RABBIT



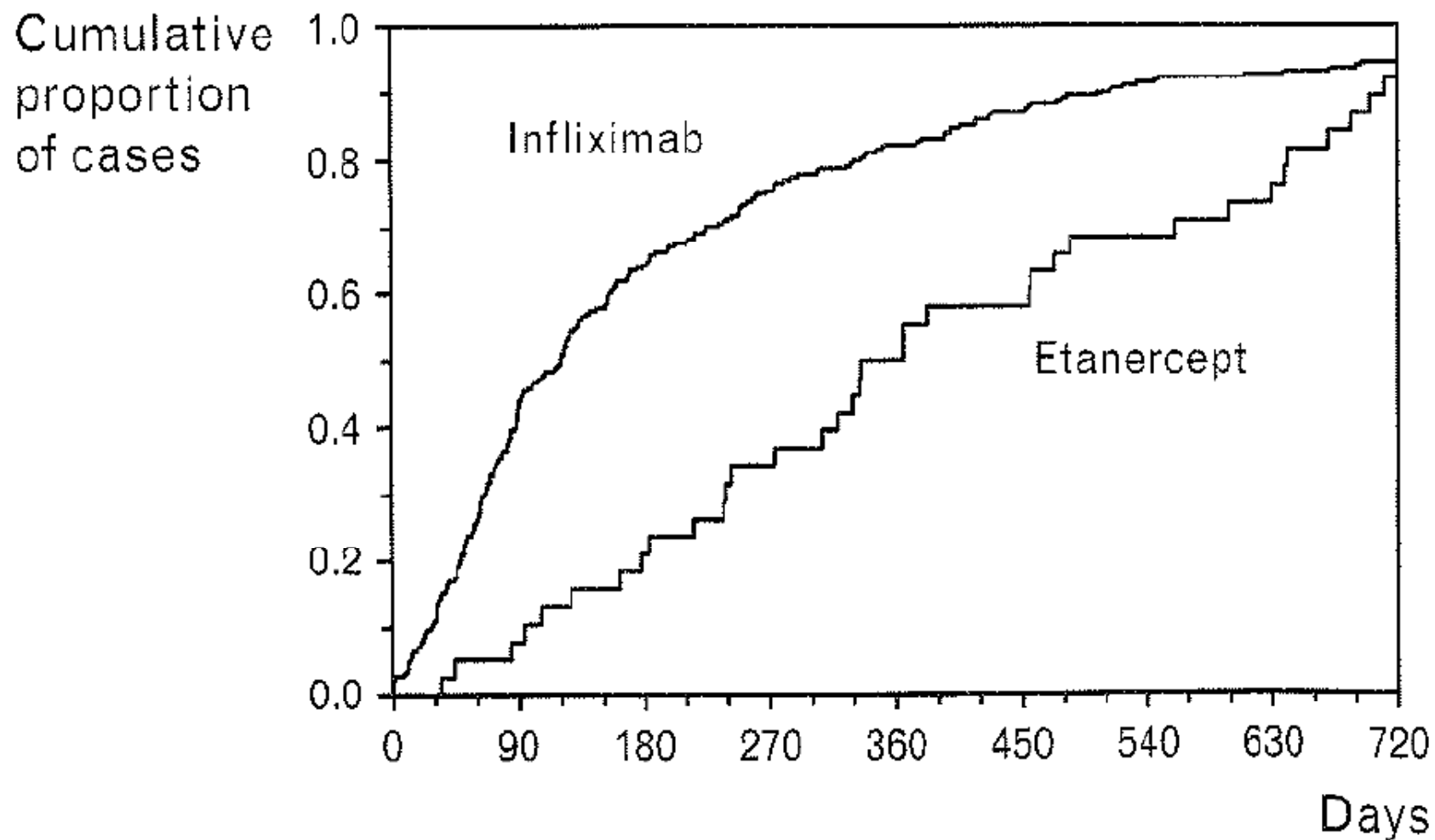
Anti-TNFs και κοκκιωματώδεις λοιμώξεις

Pathogen, type of infection	Infliximab group (n = 233,000)	Etanercept group (n = 113,000)	Rate ratio	P
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	335 (143.8)	39 (34.5)	4.17	<.001 ^a
<i>Histoplasma capsulatum</i>	39 (16.7)	3 (2.7)	6.30	<.001 ^b
<i>Candida</i> species				
Any	38 (16.3)	8 (7.1)	2.30	.006 ^b
NS	26 (11.2)	7 (6.2)	1.80	.065 ^b
Systemic	10 (4.3)	1 (0.9)	4.85	.046 ^b
<i>Listeria</i> species	36 (15.5)	2 (1.8)	8.73	<.001 ^b
<i>Mycobacterium</i> species (NS)	30 (12.9)	7 (6.2)	2.08	.023 ^b
<i>Aspergillus</i> species	29 (12.4)	10 (8.8)	1.41	.17 ^b
<i>Cryptococcus</i> species	11 (4.7)	8 (7.1)	0.67	.91 ^b
<i>Nocardia</i> species	10 (4.3)	1 (0.9)	4.85	.046 ^b
<i>Salmonella</i> species	7 (3.0)	4 (3.5)	0.85	.75 ^b
<i>Toxoplasma</i> species	5 (2.1)	0 (0)	...	.088 ^b
<i>Brucella</i> species	2 (0.9)	0 (0)	...	.38 ^b
<i>Bartonella</i> species	1 (0.4)	0 (0)	...	.62 ^b
<i>Leishmania</i> species	1 (0.4)	0 (0)	...	.62 ^b
<i>Mycobacterium leprae</i> ^c	1 (0.4)	0 (0)	...	.62 ^b
Overall	556 (238.6)	83 (73.5)	3.25	<.001 ^a

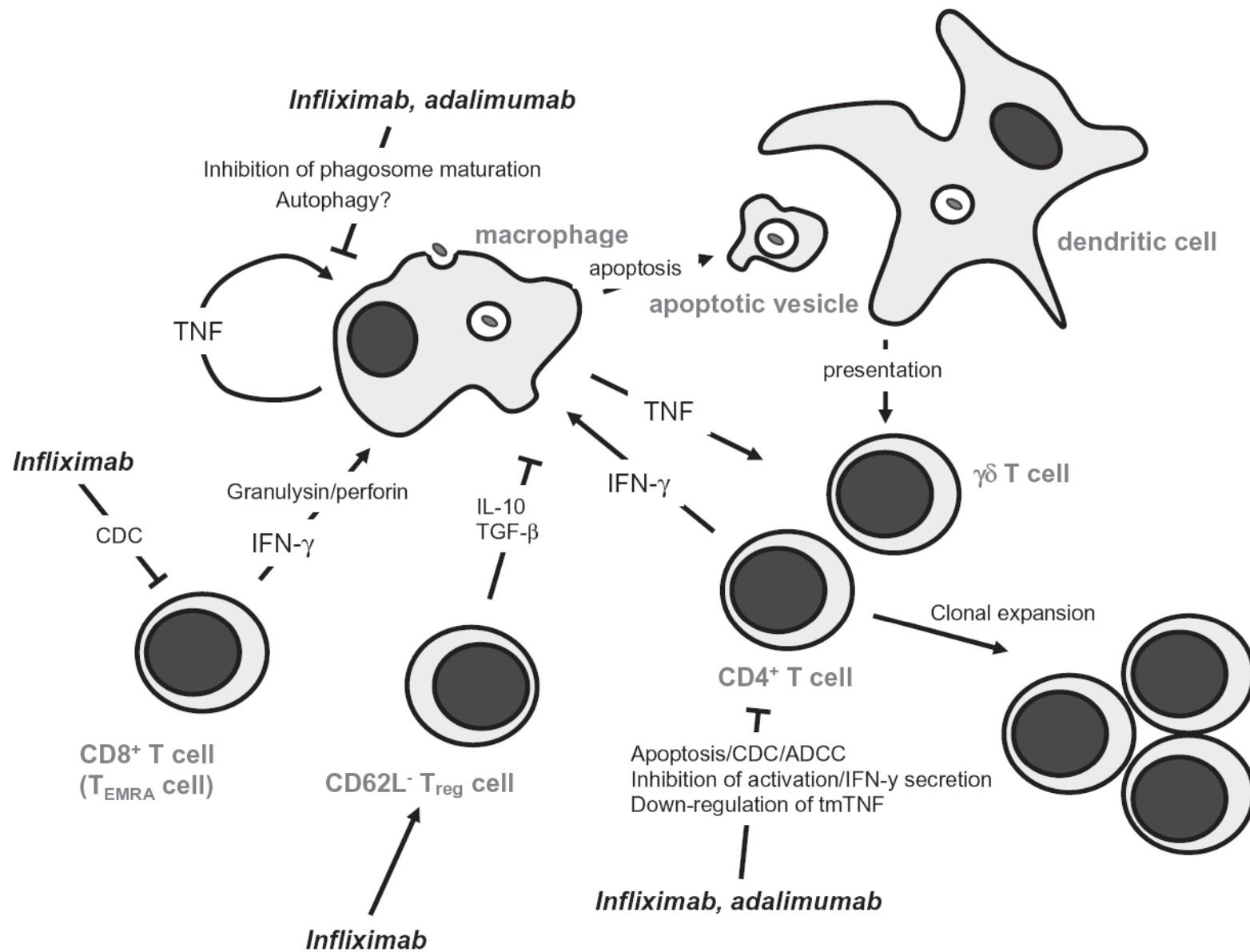
Anti-TNFs και χρόνος εμφάνισης κοκκιωματώδων λοιμώξεων



Χρόνος εκδήλωσης TB μετά τη χορήγηση infliximab or etanercept , FDA



Δράση των anti-TNFs στην εκδήλωση της TB

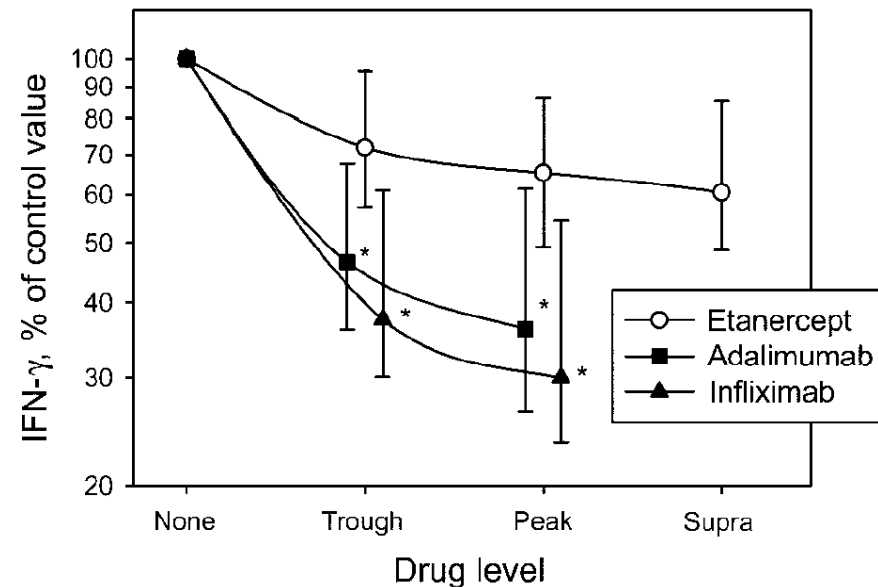


Διαφορά δράσης των anti TNFs στην άμυνα έναντι του Μυκοβακτηριδίου Φυματίωσης

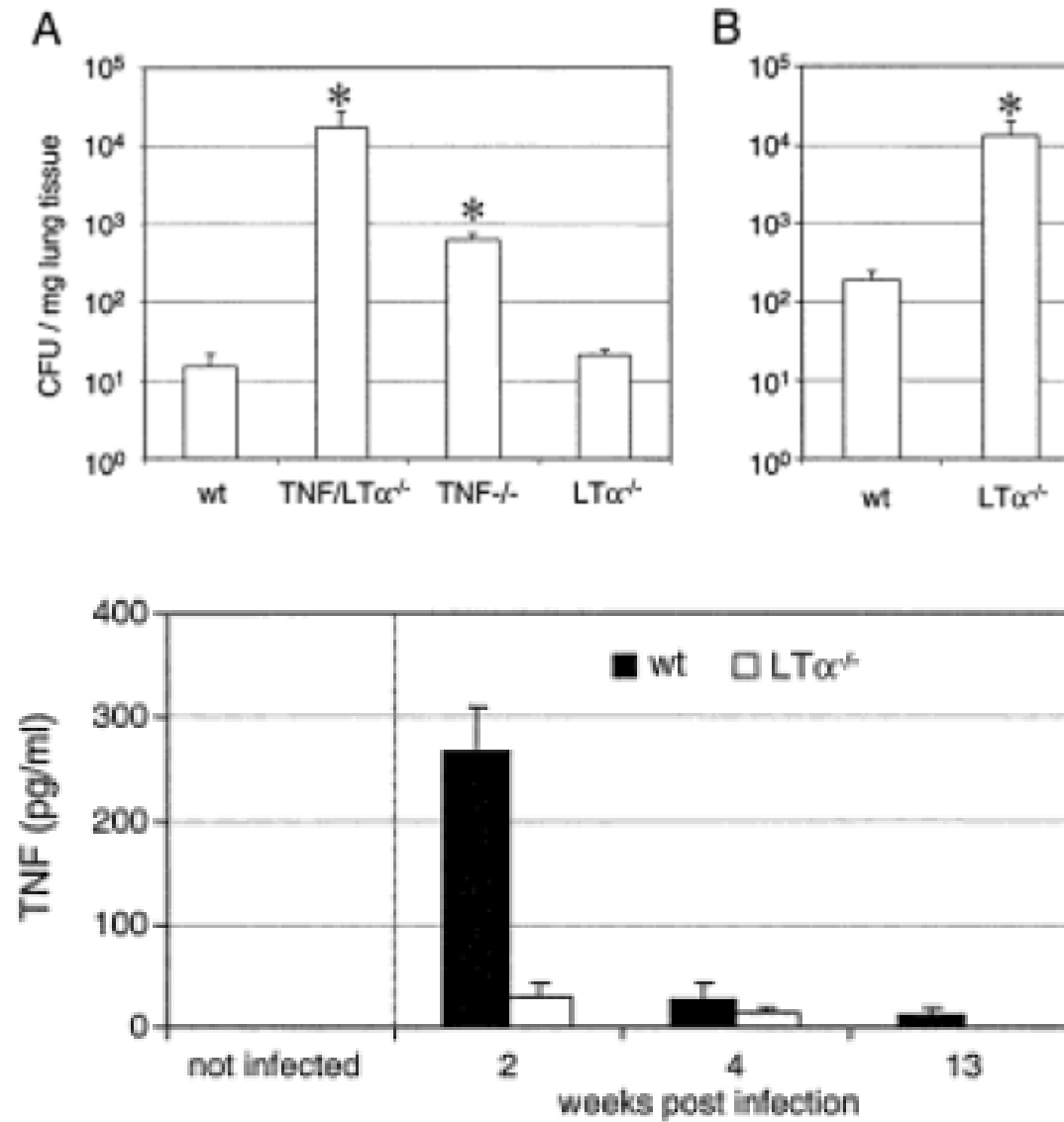
A. **Table 1. Tumor-necrosis-factor blockade: effects on T cell activation (in terms of CD69 expression).**

Stimulus	Cell type	CD69 ⁺ cells, %				<i>P</i>
		No treatment	Etanercept at 2 μ g/mL	Adalimumab at 5 μ g/mL	Infliximab at 80 μ g/mL	
MB-CF	CD4	0.73	0.60	0.37*	0.22*	.003
PHA	CD4	14.4	15.1	10.5	10.1*	.015
PHA	CD8	11.1	9.1	7.8	5.9	.064

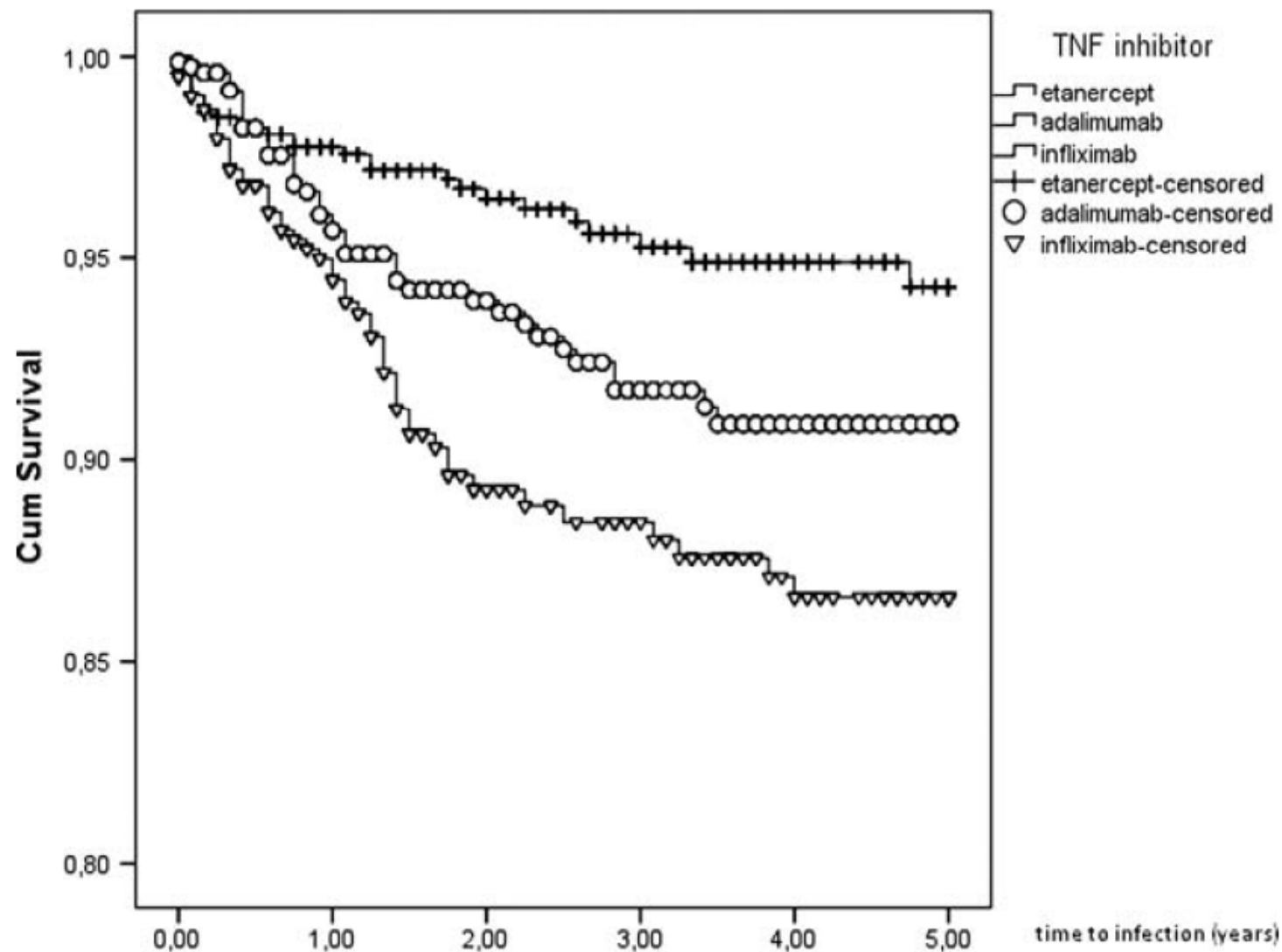
B.



Δράση του TNF και LT έναντι του Μυκοβακτηριδίου *Bovis* BCG

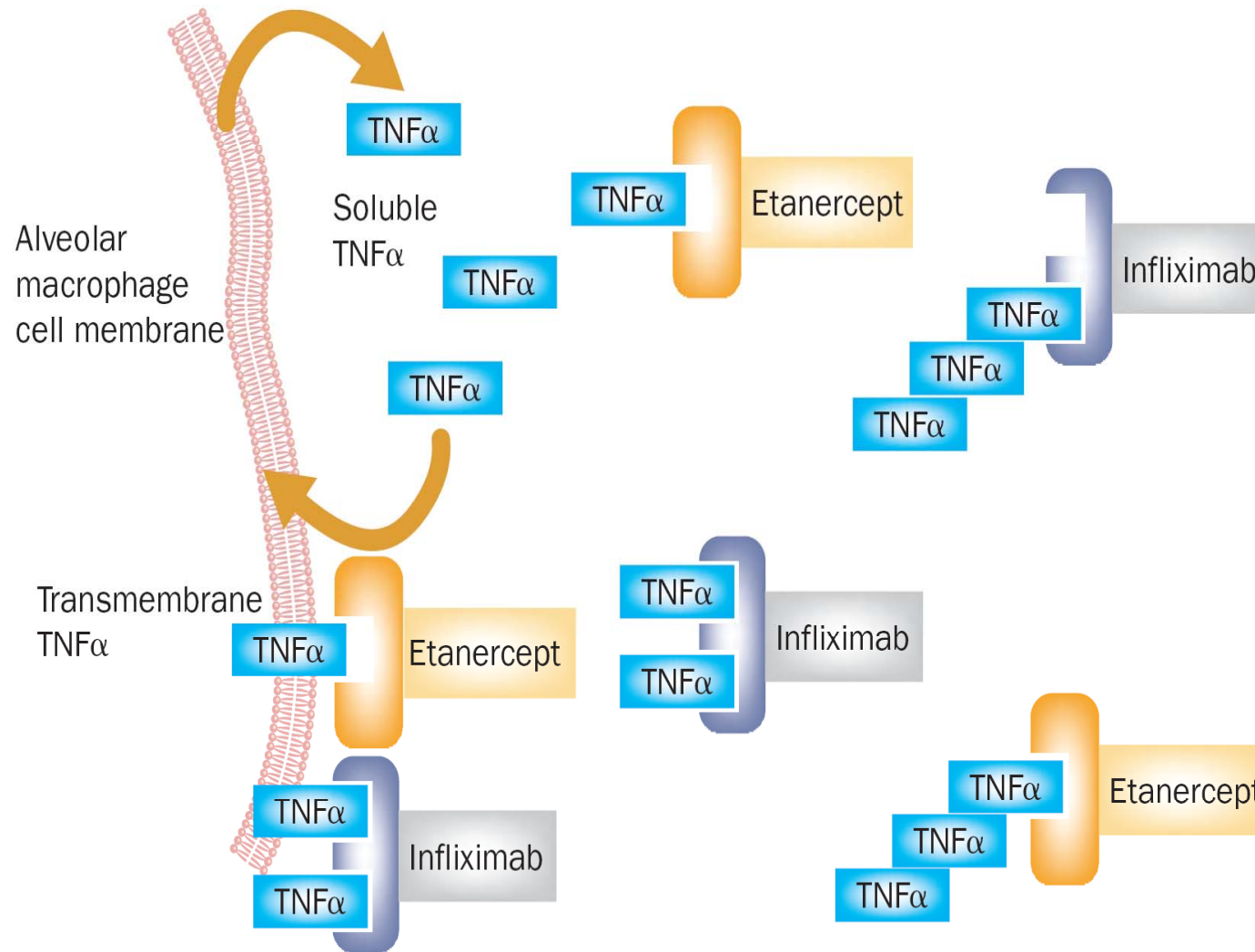


**Διαφορές στην εμφάνιση σοβαρών λοιμώξεων με
adalimumab, infliximab and etanercept στη PA
Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry**

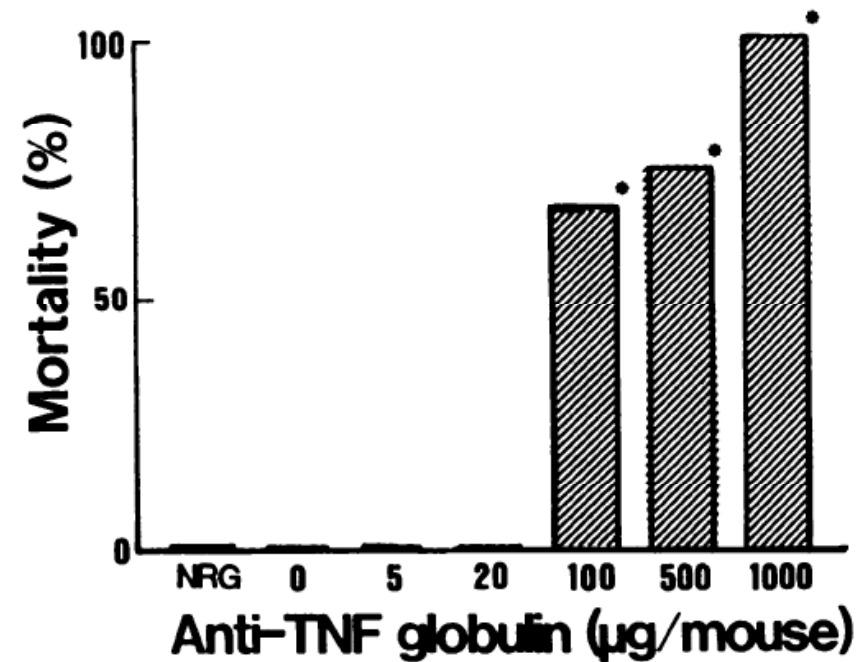
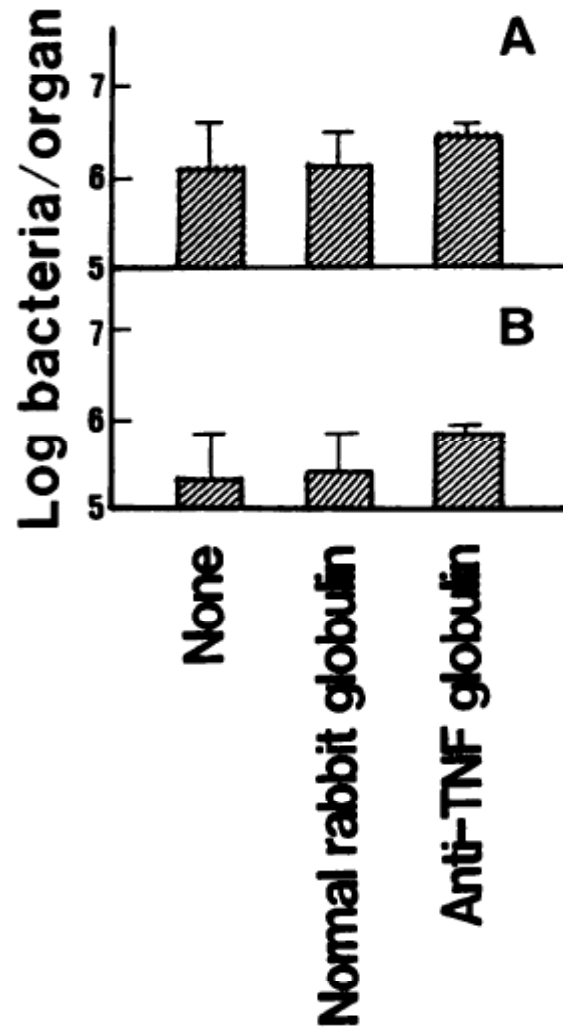


Infliximab - Etanercept

Διαφορές στην αναστολή του TNF



Ο TNF είναι απαραίτητος στην άμυνα έναντι της *Listeria monocytogenes*



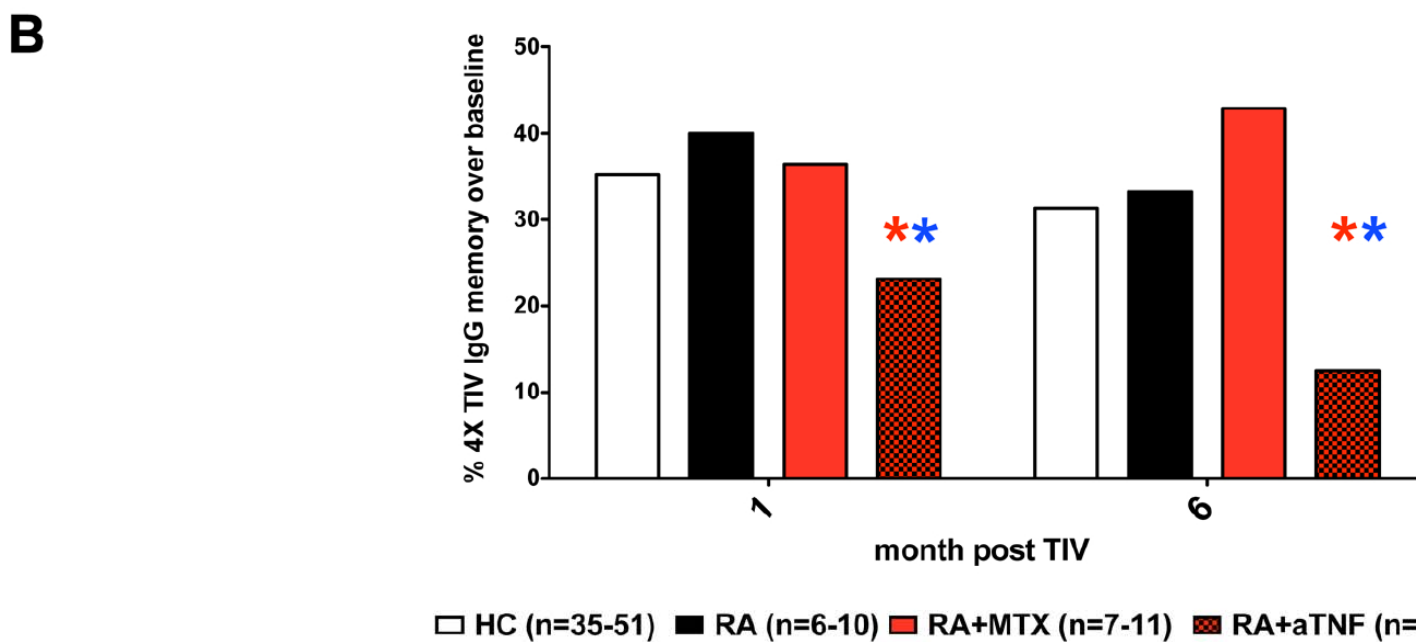
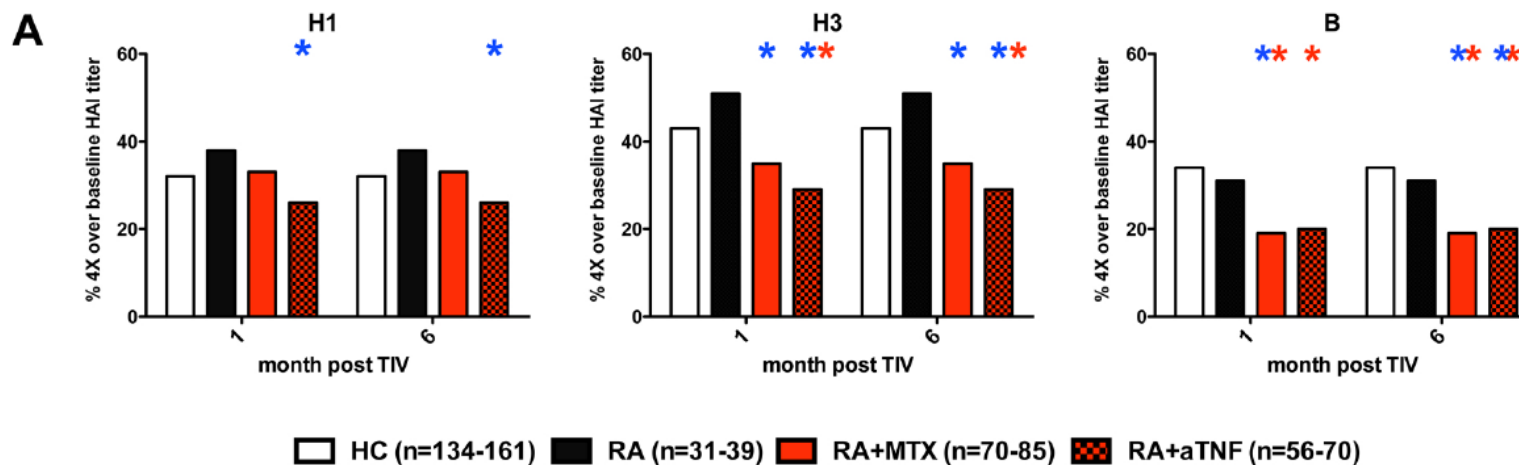
Nakane A. et Infection and Immunity, October 1988

Anti-TNFs και Ιογενείς Λοιμώξεις

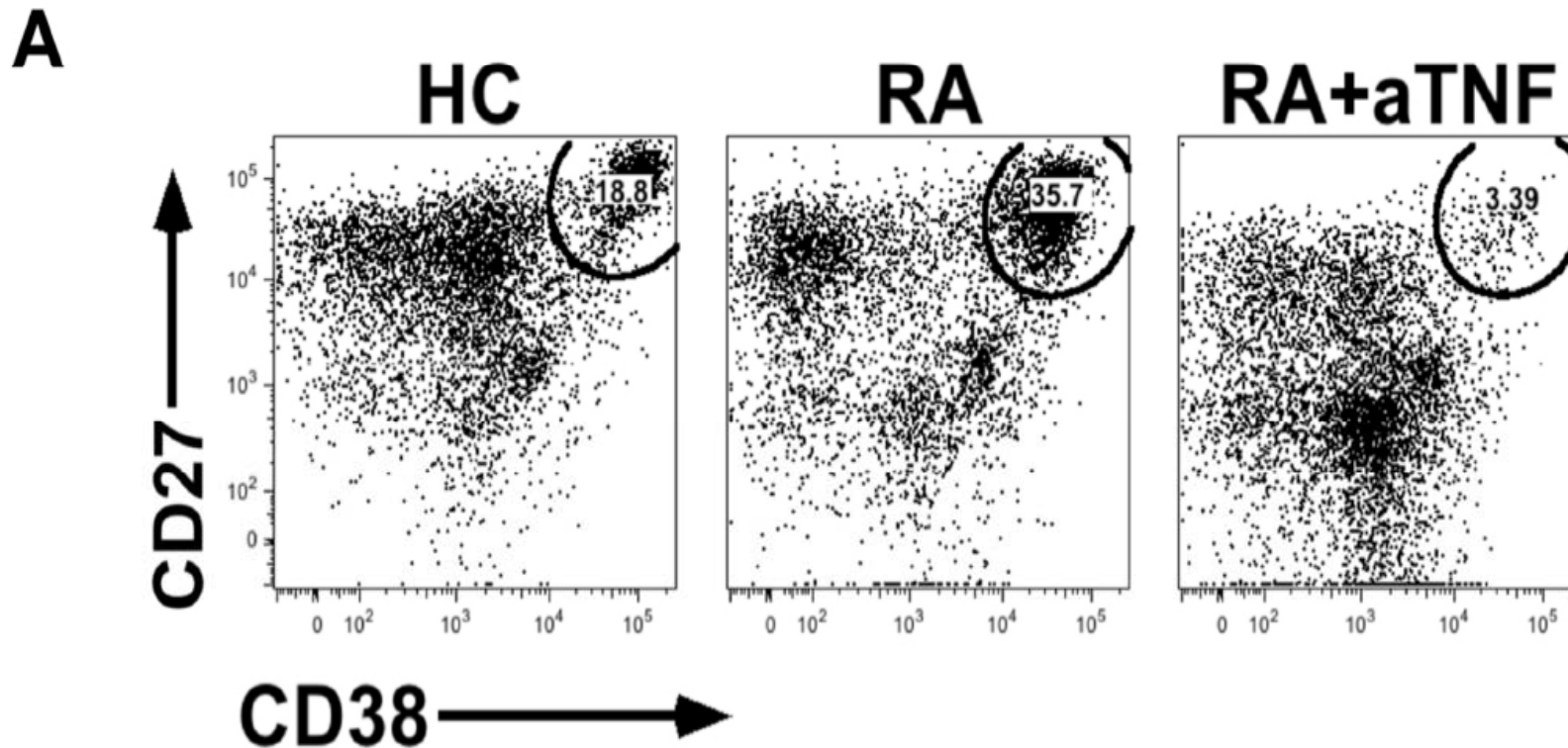
Λίγα δεδομένα για τις ιογενείς λοιμώξεις από τη χρήση των anti-TNFs

- Η αναστολή του TNF μπορεί να επάγει ή να ενεργοποιήσει τις ιογενείς λοιμώξεις με διάφορους μηχανισμούς
- Υπάρχουν πολλές αναφορές επιτυχούς anti-TNF θεραπείας σε HIV ασθενείς
- Ασυνήθεις οι λοιμώξεις με varicella-zoster, Epstein–Barr, Cytomegalovirus, Human Papilloma και JC ιούς
- Η επίδραση των anti-TNF στις μακροχρόνιες επιπλοκές των λοιμώξεων από ιούς και στον καρκίνο δεν έχει αποσαφηνισθεί
- Σημαντική η προφύλαξη με εμβολιασμό

Μειωμένη απόκριση των B κυττάρων στον αντιγριππικό εμβολιασμό σε RA ασθενείς υπό anti-TNF

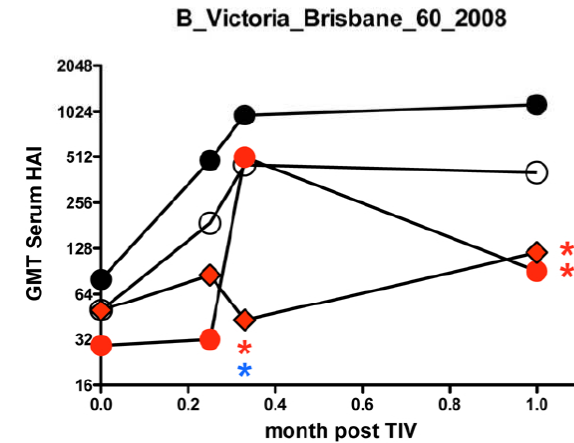
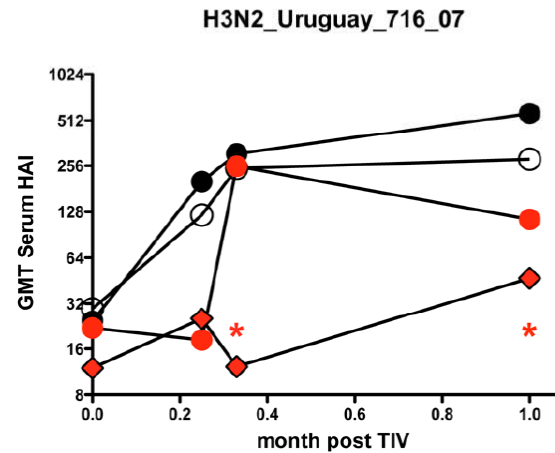
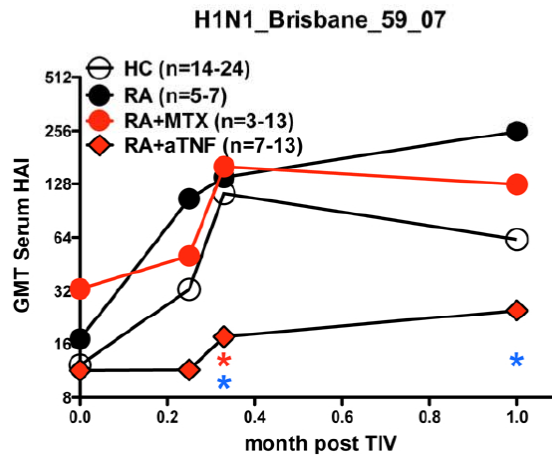


**Μειωμένη απόκριση των B κυττάρων στον αντιγριππικό εμβολιασμό
σε RA ασθενείς υπό anti-TNF**



Kobie et al. Arthritis Research & Therapy 2011

Μειωμένη απόκριση των Β κυττάρων στον αντιγριππικό εμβολιασμό σε ΡΑ ασθενείς υπό anti-TNF



Kobie et al. Arthritis Research & Therapy 2011

Anti-TNF s και HBV - HCV λοιμώξεις

- Συχνά αντιμετωπίζουμε ασθενείς με HBV και HCV λοίμωξη
- HBV επανενεργοποίηση συμβαίνει συχνά σε ασθενείς με HBV υπό αγωγή με anti-TNF χωρίς την απαραίτητη προφυλακτική αντιϊκή αγωγή
- Η προφυλακτική αντιϊκή αγωγή αναστέλλει την ενεργοποίηση του ιού και προτείνεται σε όλους τους HBV ασθενείς που λαμβάνουν έντονη ανοσοκατασταλτική αγωγή
- Οι ασθενείς με παρελθούσα HBV λοίμωξη πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν λαμβάνουν αγωγή με βιολογικούς παράγοντες
- Η θεραπεία με anti –TNF θεωρείται ασφαλής σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C

Συμπεράσματα

- Ο TNFα είναι σημαντικός για την αντιμετώπιση των λοιμώξεων με την επιστράτευση και ενεργοποίηση των μακροφάγων, T, NK κυττάρων και αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων
- Οι anti-TNF παράγοντες φαίνεται να διπλασιάζουν τον κίνδυνο λοιμώξεων στους ασθενείς με PA και ιδιαίτερα το 1^ο χρόνο χορήγησης
- Συνιστάται ιδιαίτερη προσοχή στις κοκκιωματώδεις λοιμώξεις
- Σημαντική όμως φαίνεται να είναι η συμμετοχή στην εμφάνιση λοιμώξεων και η συγχορήγηση κορτικοστεροειδών, η ηλικία>60 ετών, οι προηγηθείσες σοβαρές λοιμώξεις, η χρόνια αναπνευστική και νεφρική ανεπάρκεια