

Οι λοιμώξεις στη θεραπεία αυτοάνοσων νοσημάτων με anti-TNFα βιολογικούς παράγοντες

Συμεωνίδης Νικόλαος

Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος

*Δντης Β' Παθολογικής Κλινικής 251 Γεν.Νοσοκομείου
Αεροπορίας*

Conflict of interest

None

Άνδρας 57 ετών με

- Πολυαρθρίτιδα από 18μήνου
- Αγωγή με ΜΣΑΦ (με δική του πρωτοβουλία)
- Επίσκεψη σε Ορθοπαιδικό 3 μήνες μετά
- Έναρξη κορτικοστεροειδών (Prezolon 10mg)
- Διακοπή κορτικοστεροειδών (με δική του πρωτοβουλία)
- Επίσκεψη σε Ρευματολόγο

Κλινική εικόνα

- Πολυαρθρίτιδα ΜΚΦ,ΠΔΚ,ΕΦΦ άμφω
- Πρωινή δυσκαμψία > 2 ώρες καθημερινά πλέον
- Αίσθημα κόπωσης
- Διαταραχές ύπνου
- Μειωμένη συσφικτική ικανότητα (squeeze test θετικό) – αρχόμενη ατροφία μεσοστέων)

Εργαστηριακός Έλεγχος

- Hct: 32,8% , WBC: 11.000, PLTs : 447.000
- Ur : 37mg/dl, Cr: 1,1mg/dl, CPK:34, LDH:143
- SGOT:14, SGPT: 23
- TKE: 74 mm, CRP: 62,5 (<5)
- RF (+), ANA:1/160, Anti-CCP:144

ΟΡΟΘΕΤΙΚΗ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ

DAS : 7,14

Ακτινολογικός έλεγχος



Λοιπός έλεγχος

- Δείκτες ηπατίτιδας B,C (-)
- HIV (-)
- Mantoux (-)
(μόνο ερύθημα-12mm
χωρίς σκληρία)



Ατομικό αναμνηστικό

- Έπιος ΣΔ ΙΙ (ρυθμιζόμενος με δίαιτα)
- Α/Υ υπό αγωγή (λοσαρτάνη)
- ΤΒC σε ηλικία 25 ετών (έλαβε τότε αγωγή-νοσηλεία για 3 μήνες)
- Χολοκυστεκτομή (λόγω λίθων) το 2001

Έναρξη αγωγής

- Μεθοτρεξάτη 12,5 mg/εβδομάδα + Φυλλικό οξύ
- Prezolon 5mg 2 x1.

Καλή ανταπόκριση αρχικά



Tapering ΚΣ



Υποτροπή αρθρίτιδας



Αύξηση Μεθοτρεξάτης (20mg/εβδομάδα)



Βελτίωση ανταπόκρισης
αλλά επαναφορά δόσης στην προηγούμενη
λόγω αύξησης ηπατικών ενζύμων

5 μήνες μετά

- Αδυναμία να μειωθεί η κορτιζόνη κάτω από τα 7,5 μg Prezolon/ημέρα
- ΤΚΕ 44 mm , CRP : 28,2(<5)
- Πρωινή δυσκαμψία παραμένει >1h
- DAS : 5,74



Σκέψη για χορήγηση βιολογικού παράγοντα

Έναρξη Βιολογικού παράγοντα

- Ετανερσέπτη 50mg / εβδομάδα
- Συνέχιση Μεθοτρεξάτης (12,5mg/εβδομάδα)



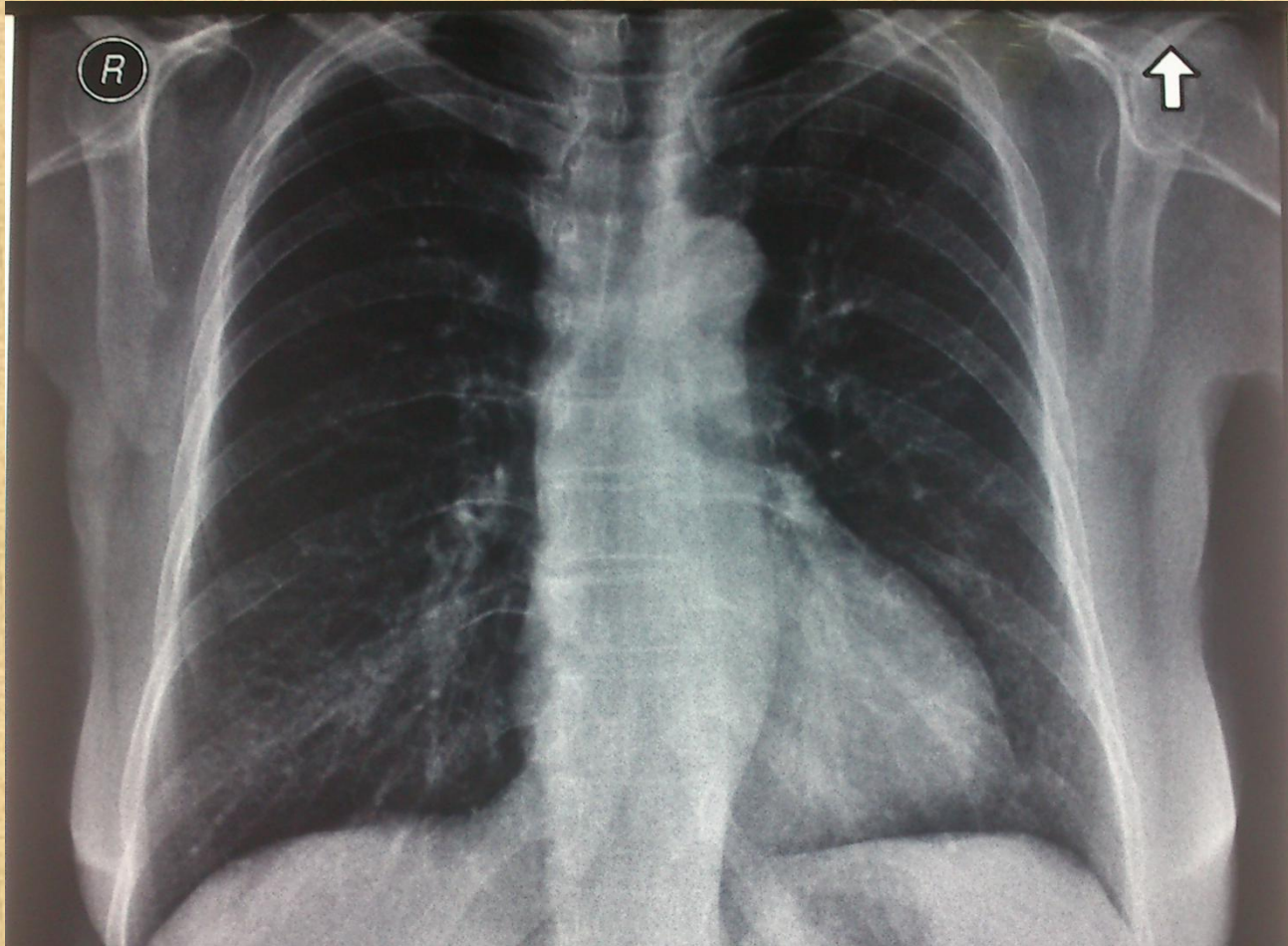
2 μήνες μετά

υποχώρηση αρθρίτιδας και δυσκαμψίας

ΑΛΛΑ

ξηρός βήχας και επιδείνωση αισθήματος κόπωσης

α/α έλεγχος



Νέα Mantoux



Επόμενο βήμα???

Διακοπή anti-TNF και συνέχιση ελέγχου για TBC

- Χρώση και κ/α πτυέλων (αρνητικά) x 3
- Κ/α γαστρικού υγρού (αρνητική) x 3
- Κ/α ούρων (αρνητική) x 3
- CT θώρακος (χωρίς παθολογικά ευρήματα)
- Προγραμματισμός βρογχοσκόπησης και BAL

Λόγω διακοπής anti-TNF



πολυαρθρίτιδα



Σκέψη για αύξηση κορτικοστεροειδών

Latent TBC ?

Dianicotyl 100mg : 3 tb x 1 / day

Prezolon 5mg : 3 tb x 1 /day



Υποχώρηση συμπτωμάτων

ΑΛΛΑ

εμμένουσα **ΜΟΝΟΑΡΘΡΙΤΙΔΑ** (ΔΕ) ΓΟΝΑΤΟΣ

Παρακέντηση γόνατος

- Γενική εξέταση αρθρικού υγρού :
 - 23.000 κύτταρα κοπ / 12.000 ερυθρ. κοπ
 - Τύπος : 95% λεμφοκυτταρικός (?)
- 
- Χρώση και κ/α αρθρικού υγρού για κοινά μικρόβια και TBC (αρνητική)
 - PCR για παρουσία MTB (θετική για παρουσία γενετ.υλικού!!)

Έναρξη Θεραπείας TBC

- Συνέχιση Ισονιαζίδης(isoniazid) 300mg/ημέρα
- Προσθήκη
 - Ριφαμπικίνης (Rifadin) 600mg /ημέρα
 - Πυραζιναμίδης (pyrazinamide) 2gr/ημέρα
- Διακοπή πυραζιναμίδης λόγω αύξησης των τρανσαμινασών και συνέχιση με διπλό σχήμα

Τελικό σχήμα αντι-TB αγωγής

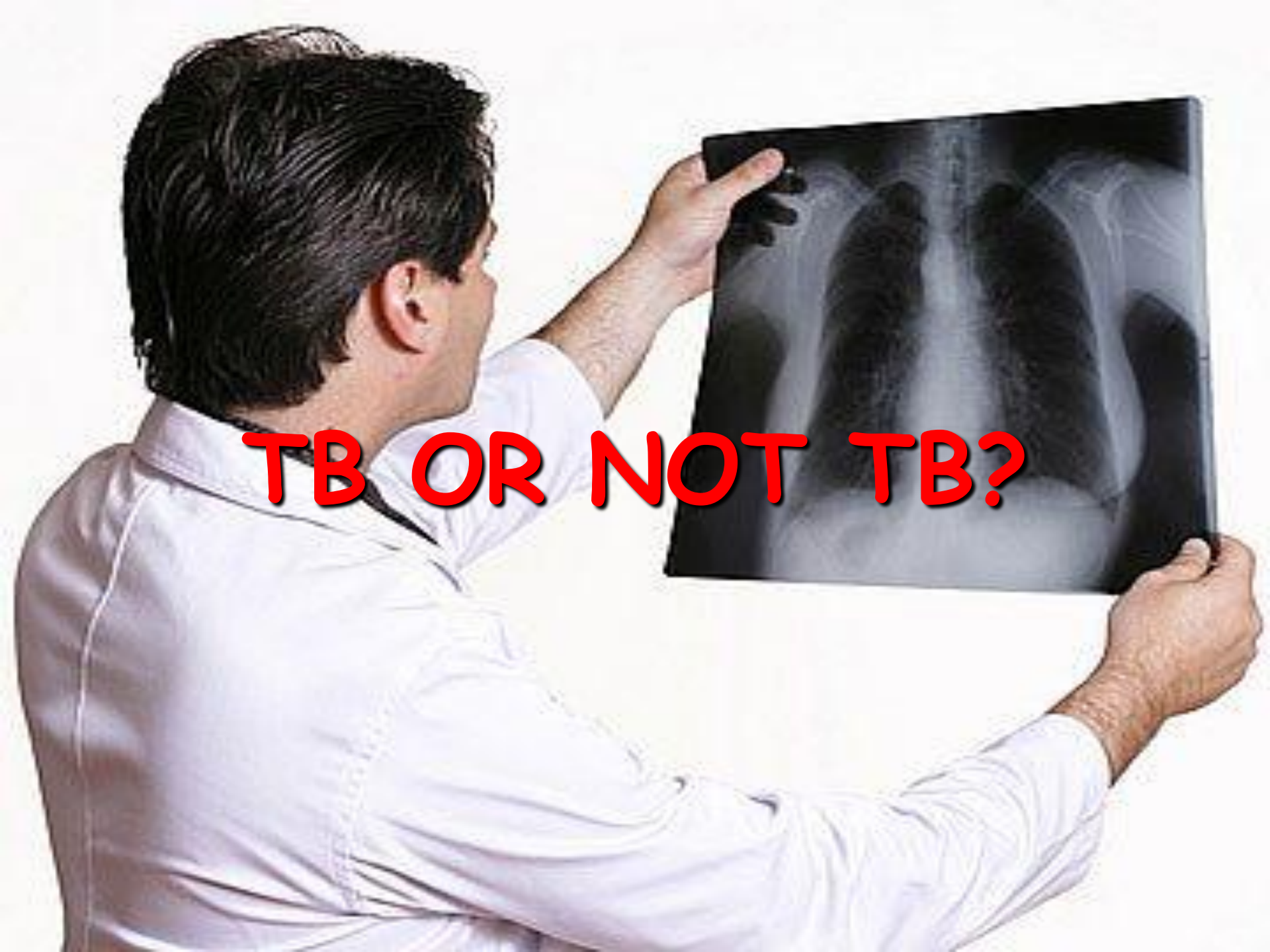
- Ισονιαζίδη και Ριφαμπικίνη (Rifinah) **για 4 μήνες** (με σχετικά καλή ανοχή του ασθενούς)
- Μόνο Ισονιαζίδη για άλλους **8 μήνες**

Ερώτημα ?

Πόσο ασφαλείς είμαστε για επαναχορήγηση anti-TNF αγωγής και ποιό θα είναι το follow up και κάθε πότε, αν επιλέξουμε να ακολουθήσουμε αυτή την πρακτική?

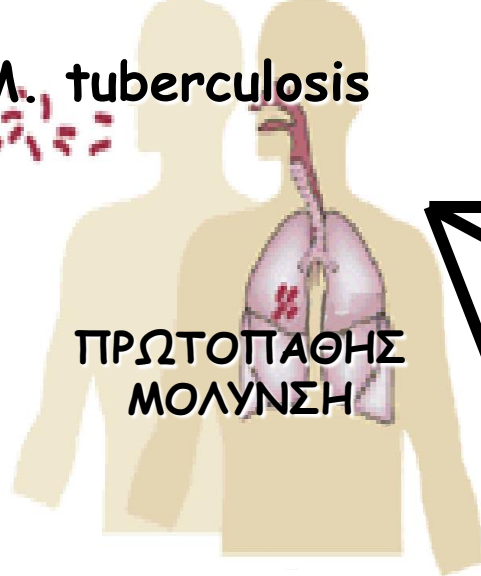
Αλλαγή κατηγορίας βιολογικού παράγοντα

- Ο ασθενής μέχρι στιγμής είναι εκτός αγωγής με βιολογικό παράγοντα
- Ασφαλέστερη επιλογή θα ήταν η χορήγηση άλλης κατηγορίας βιολογικού παράγοντα (abatacept, rituximab, anakinra, tocilizumab)
- Δεν υπάρχουν επί του παρόντος οδηγίες ή αξιόπιστες προοπτικές ή και αναδρομικές μελέτες

A man with dark hair, wearing a white lab coat, is shown from the side, holding a large chest X-ray film with both hands. He is looking at the film. The X-ray shows the lungs and the heart. The text "TB OR NOT TB?" is overlaid in red on the image.

TB OR NOT TB?

M. tuberculosis



ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ
ΜΟΛΥΝΣΗ

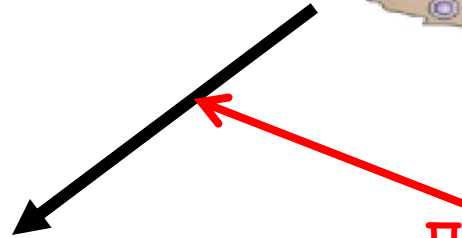
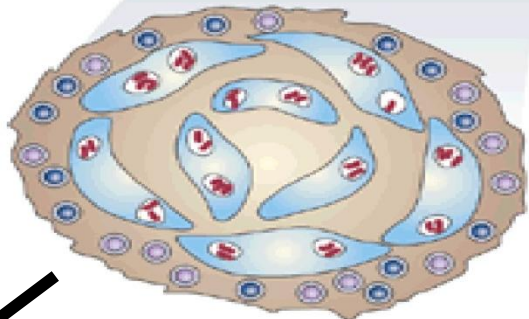


ΑΥΤΟΜΑΤΗ ΙΑΣΗ

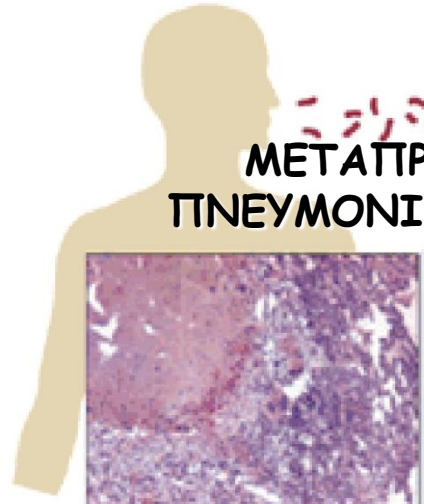
ΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ
[ΟΠΩΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ AIDS]



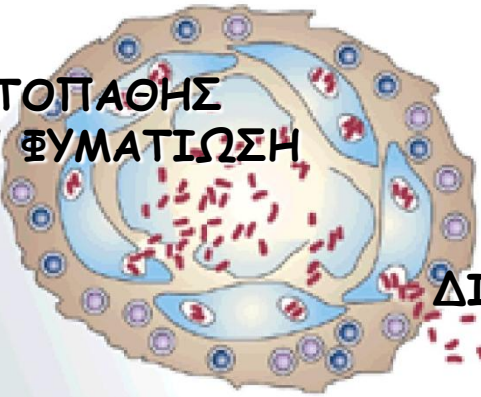
ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ
ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ



ΠΤΩΣΗ
ΑΝΟΣΙΑΣ



ΜΕΤΑΠΡΩΤΟΠΑΘΗΣ
ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ



ΔΙΑΣΠΟΡΑ



ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ

ΧΩΡΙΣ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ Ή
ΣΗΜΕΙΑ ΕΝΕΡΓΟΥΣ ΝΟΣΟΥ

ΘΕΤΙΚΗ ΜΑΝΤΟΥΧ Ή IGRA

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ R₀ ΘΩΡΑΚΟΣ

ΑΡΝΗΤΙΚΗ ZIELH-NIELSEN ΚΑΙ
ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΠΤΥΕΛΩΝ

ΕΝΕΡΓΗ

ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΑ ΌΠΩΣ ΠΥΡΕΤΟΣ,
ΒΗΧΑΣ, ΘΩΡΑΚΑΛΓΙΑ, ΑΠΩΛΕΙΑ
ΒΑΡΟΥΣ, ΑΙΜΟΠΤΥΣΗ, ΝΥΧΤΕΡΙΝΟΙ
ΙΔΡΩΤΕΣ Ή ΑΝΟΡΕΞΙΑ

ΘΕΤΙΚΗ ΜΑΝΤΟΥΧ Ή IGRA

ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ R₀ ΘΩΡΑΚΟΣ.
ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΊΝΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ
ΣΕ ΣΟΒΑΡΗ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ Ή
ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΝΟΣΟ

ΘΕΤΙΚΗ ZIELH-NIELSEN ΚΑΙ
ΚΑΛΛΙΕΡΓΕΙΑ ΠΤΥΕΛΩΝ. ΜΠΟΡΕΙ
ΝΑ ΕΊΝΑΙ ΑΡΝΗΤΙΚΕΣ ΛΟΓΩ
ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ Ή
ΑΡΧΙΚΗΣ ΠΝΕΜΟΝΙΚΗΣ ΝΟΣΟΥ

ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

Κεφαλαλγία, εμετός, σπασμοί
Λεμφοκυτταρική μηνιγγίτιδα
Φυμάτωμα

Παράλυση κρανιακών νεύρων

Διόγκωση λεμφαδένων

Κύφωση

Περικαρδιακή συλλογή

Συμπίεση νωτιαίου μυελού
Χρόνια οσφυαλγία

Μεσεντέρια αδενίτιδα

Εντερική απόφραξη

Εξιδρωματικός ασκίτης

Κοιλιακή μάζα

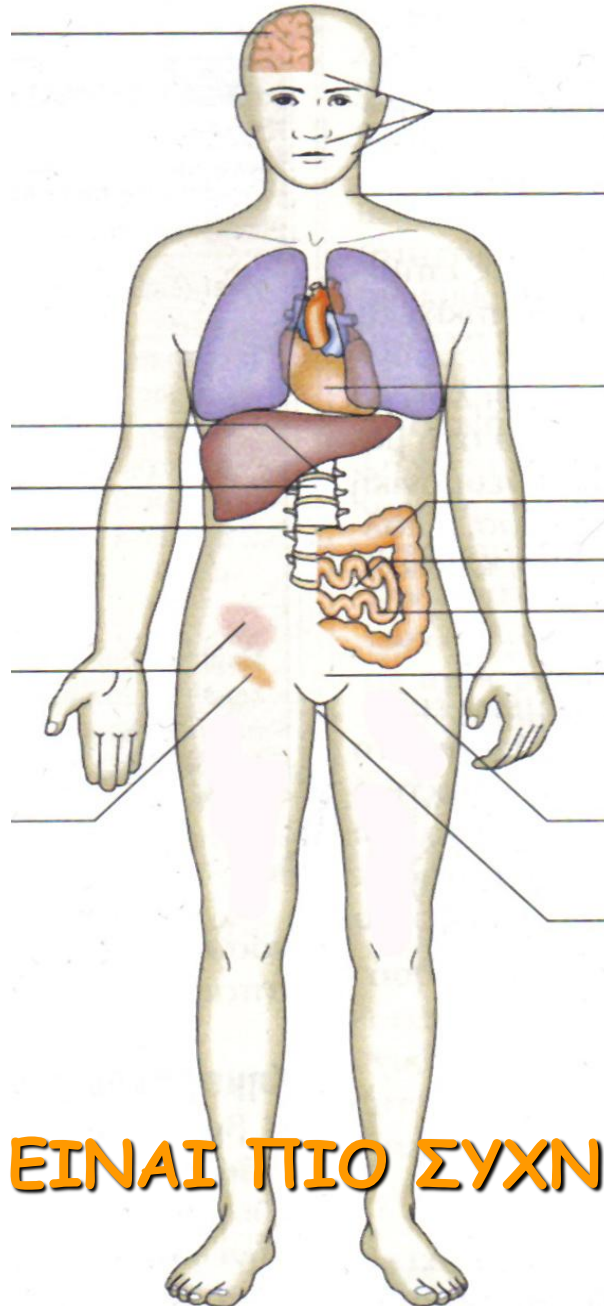
Αιματουρία/δυσουρία
Επιδιδυμίτιδα

Απόστημα ψοίτη

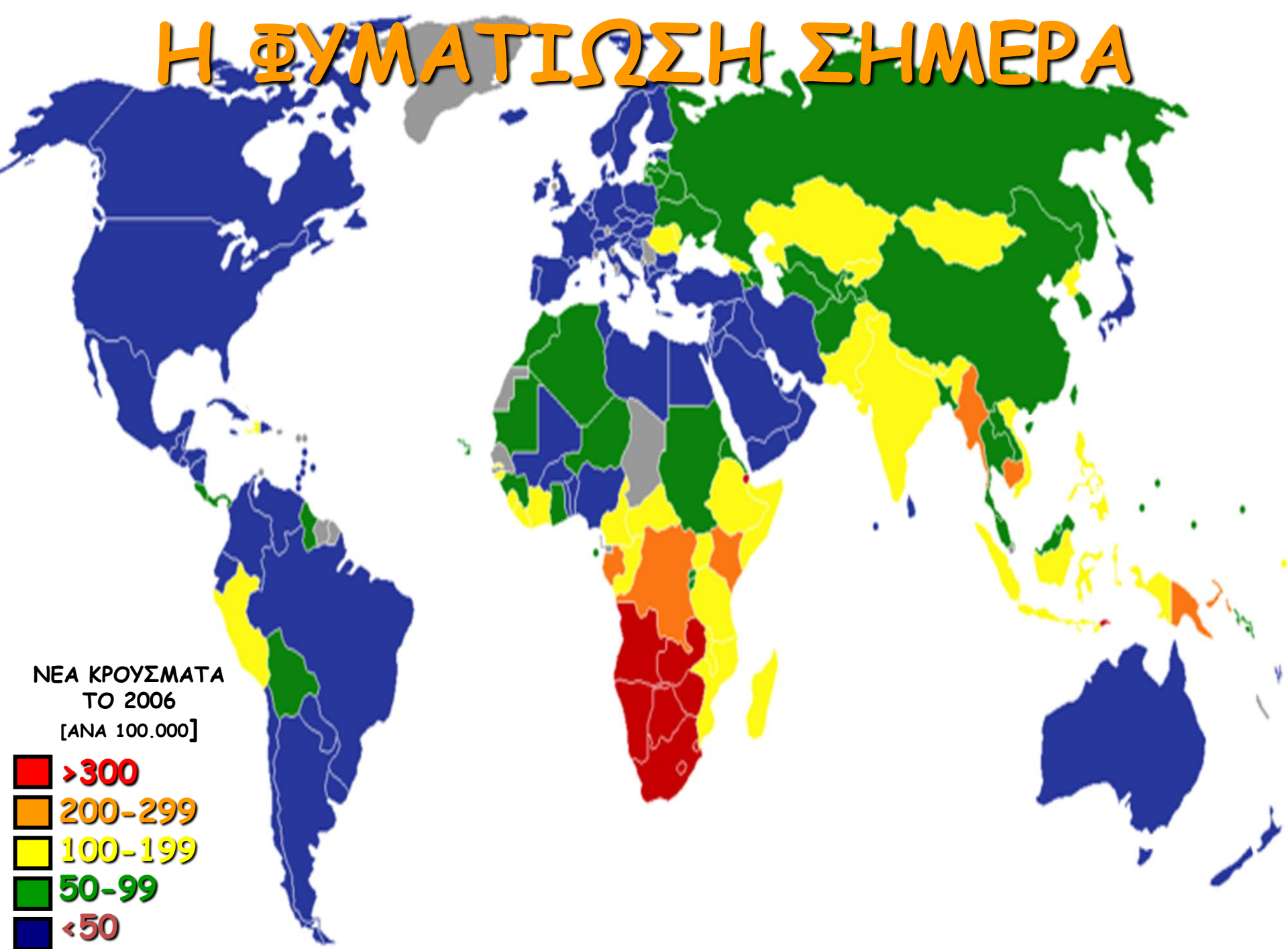
Μονοαρθρίτιδα

Ορθοπρωκτικά έλκη

ΕΙΝΑΙ ΠΙΟ ΣΥΧΝΗ



Η ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ ΣΗΜΕΡΑ



ΤΒ ΚΑΙ Anti-TNF α ΣΕ ΔΑΝΙΑ

15 ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΟΥ
ΕΛΑΒΑΝ Anti-TNF α

ΕΠΙΠΤΩΣΗ 25/100.000/ΕΤΟΣ ΣΕ ΣΥΣΓΚΡΙΣΗ ΜΕ
6.7/100.000/ΕΤΟΣ ΣΤΟ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΥΘΗΣΜΟ

ΑΥΞΗΣΗ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΚΑΤΑ ΤΕΣΣΕΡΙΣ ΦΟΡΕΣ

ΙΣΩΣ Η ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΕΊΝΑΙ ΜΕΓΑΛΥΤΕΡΗ ΛΟΓΩ
ΥΠΟΔΗΛΩΣΗΣ ΤΩΝ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

ΠΡΟΛΗΠΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΛΑΘΑΝΟΥΣΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΕΙ ΜΕΘΟΔΟΣ ΜΕ 100% ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ Ή
ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΛΑΘΑΝΟΥΣΑ ΤΒ

1. ΔΙΑΜΟΝΗ ΣΕ ΠΕΡΙΟΧΗ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ
ΤΒ ΓΙΑ >3 ΜΗΝΕΣ
2. ΣΤΕΝΗ ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΑΤΟΜΟ ΜΕ ΕΠΙΒΕΒΑΙΩΜΕΝΗ
ΝΟΣΟ Ή ΕΙΧΑΝ ΛΑΒΕΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΓΙΑ ΕΝΕΡΓΗ ΤΒ Ή
ΛΑΘΑΝΟΥΣΑ ΤΒ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΜΑΝΤΟΥΧ ± R₀ ΘΩΡΑΚΟΣ
QUANTIFERON TEST (IGRA)

ΤΟ IGRA ΕΊΝΑΙ ΠΙΟ ΕΙΔΙΚΟ ΚΑΙ ΕΥΑΙΣΘΗΤΟ
ΔΕΝ ΥΠΑΡΧΟΥΝ ΨΕΥΔΩΣ ΘΕΤΙΚΑ ΚΑΙ ΛΙΓΟΤΕΡΑ ΨΕΥΔΩΣ ΑΡΝΗΤΙΚΑ

ΚΑΝΕΝΑ ΑΠΌ ΤΑ ΔΥΟ ΔΕ ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ
ΔΙΑΦΟΡΟΔΙΑΓΝΩΣΕΙ ΑΝΑΜΕΣΑ ΣΕ ΕΝΕΡΓΗ ΝΟΣΟ ΚΑΙ
ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗΣ

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΜΑΝΤΟΥΧ ± R₀ ΘΩΡΑΚΟΣ

QUANTIFERON TEST (IGRA)

ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΩΝ ΜΗ ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΩΝ
IGRA ΛΟΓΩ ΛΗΨΗΣ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΤΣΑΛΤΙΚΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ ΠΡΕΔΝΙΖΟΛΟΝΗ Ή ΑΛΛΑ
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΑ (ΑΖΑΘΕΙΟΠΡΙΝΗ, 6-
ΜΕΡΚΑΠΤΟΠΟΥΡΙΝΗ, ΜΕΘΟΤΡΕΞΑΤΗ, Anti-TNFα)

ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΔΙΕΝΕΡΓΕΙΑ ΔΟΚΙΜΑΣΙΩΝ ΠΡΟ ΤΗΣ
ΕΝΑΡΞΗΣ ΟΠΟΙΑΣΔΗΠΟΤΕ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ Anti-TNF α

ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΛΑΘΑΝΟΥΣΑΣ
Ή ΕΝΕΡΓΟΥ ΤΒ

R₀ ΘΩΡΑΚΟΣ

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΜΑΝΤΟΥΧ Ή IGRA

ΕΠΙ ΠΑΡΟΥΣΙΑΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΩΝ ΚΙΝΔΥΝΟΥ Ή
ΥΠΟΠΤΗΣ R₀ ΘΩΡΑΚΟΣ ΓΙΑ ΛΑΘΑΝΟΥΣΑ ΤΒ,
ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΕΝΑΡΞΗ ΑΝΤΙ-ΤΒ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗΣ
ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ Ή ΠΑΡΑΠΟΜΠΗ ΣΕ ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΟ Ή
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟ

ΕΠΕΙΓΟΥΣΑ ΕΝΑΡΞΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΜΕ Anti-TNF α

ΕΠΙ ΘΕΤΙΚΗΣ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΜΑΝΤΟΥΧ Ή IGRA,
ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΕΝΑΡΞΗ ΑΝΤΙ-ΤΒ ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗΣ
ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΣΥΧΝΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ ΓΙΑ ΕΛΕΓΧΟ
ΣΗΜΕΙΩΝ ΕΠΑΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΒ

ΕΑΝ ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΜΑΝΤΟΥΧ Ή IGRA,
ΑΡΝΗΤΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΙ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ R₀ ΘΩΡΑΚΟΣ,
ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΣΥΧΝΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ

ΓΙΑ ΕΛΕΓΧΟ ΣΗΜΕΙΩΝ ΕΠΑΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΒ
ΔΙΟΤΙ Ο ΕΛΕΓΧΟΣ ΔΕΝ ΕΊΝΑΙ 100% ΕΥΑΙΣΘΗΤΟΣ

ΠΑΡΑΠΟΜΠΗ ΣΕ ΛΟΙΜΩΞΙΟΛΟΓΟ Ή ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΟ

ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΣ ΑΠΟ ΠΕΡΙΟΧΕΣ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ
ΔΙΑΜΟΝΗ ΣΕ ΠΕΡΙΟΧΗ ΜΕ ΑΥΞΗΜΕΝΗ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΒ
ΔΙΑΡΚΕΙΑΣ > 3 ΜΗΝΩΝ

ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗ ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΑΤΟΜΟ ΜΕ ΕΝΕΡΓΗ ΝΟΣΟ
ΘΕΤΙΚΟ IGRA

ΘΕΤΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΜΑΝΤΟΥΧ (>5mm ΣΕ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΕΝΑ
ΑΤΟΜΑ Ή ΜΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΕΝΑ)

ΥΠΟΠΤΗ R_o ΘΩΡΑΚΟΣ

ΥΠΟΨΙΑ ΨΕΥΔΩΣ ΑΡΝΗΤΙΚΩΝ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑΣ ΜΑΝΤΟΥΧ Ή IGRA

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΜΑΝΤΟΥΧ

ΕΛΕΓΧΟΣ ΣΕ 48-72 ΩΡΕΣ

ΔΕΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΙΝΕΤΑΙ ΣΕ ΑΤΟΜΟ ΜΕ ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΩΣ
ΘΕΤΙΚΗ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ Ή ΣΕ ΑΤΟΜΑ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΛΑΒΕΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

>5mm ΘΕΩΡΕΙΤΑΙ ΘΕΤΙΚΗ ΣΕ:

HIV-ΟΡΟΘΕΤΙΚΟΥΣ

ΣΤΕΝΗ ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΑΤΟΜΟ ΜΕ ΕΝΕΡΓΗ ΤΒ

ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΙΝΩΤΙΚΕΣ ΑΛΛΑΓΕΣ ΣΕ R₀ ΘΩΡΑΚΟΣ ΕΝΔΕΙΚΤΙΚΕΣ
ΠΡΟΗΓΟΥΜΕΝΗΣ ΤΒ

ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΘΕΝΤΕΣ

ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΟΙ
(ΠΡΕΔΝΙΖΟΝΗ ΓΙΑ >1 ΜΗΝΑ Ή Anti-TNFα

ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΜΑΝΤΟΥΧ

>10mm ΘΕΩΡΕΙΤΑΙ ΘΕΤΙΚΗ ΣΕ:

ΠΡΟΣΦΑΤΟΥΣ ΜΕΤΑΝΑΣΤΕΣ (5 ΕΤΗ) ΑΠΟ ΧΩΡΕΣ ΜΕ ΥΨΗΛΗ
ΕΠΙΠΤΩΣΗ

ΧΡΗΣΤΕΣ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΩΝ ΟΥΣΙΩΝ

ΚΑΤΟΙΚΟΥΣ Ή ΕΡΓΑΖΟΜΕΝΟΥΣ ΣΕ ΦΥΛΑΚΕΣ, ΟΙΚΟΥΣ ΕΥΓΗΡΕΙΑΣ,
ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΑ, ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΜΥΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟΛΟΓΙΚΟ

ΠΑΙΔΙΑ <4 ΕΤΩΝ

ΑΤΟΜΑ <18 ΕΤΩΝ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΕΡΘΕΙ ΣΕ ΕΠΑΦΗ ΜΕ ΕΝΗΛΙΚΕΣ
ΜΕ ΥΨΗΛΗ ΥΠΟΨΙΑ ΓΙΑ ΤΒ ΝΟΣΟ

>10mm ΘΕΩΡΕΙΤΑΙ ΘΕΤΙΚΗ ΣΕ:

ΑΤΟΜΑ ΧΩΡΙΣ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΒ ΝΟΣΟ

ΦΑΙΝΟΜΕΝΟ BOOSTER ΣΕ ΔΟΚΙΜΑΣΙΑ ΜΑΝΤΟΥΧ

ΜΠΟΡΕΙ Η ΜΑΝΤΟΥΧ ΝΑ ΕΊΝΑΙ ΑΡΝΗΤΙΚΗ
ΛΟΓΩ ΠΑΛΑΙΑΣ ΕΠΑΦΗΣ

ΣΥΣΤΑΣΗ ΓΙΑ ΕΠΑΝΑΛΗΨΗ ΣΕ 1-3
ΕΒΔΟΜΑΔΕΣ

ΕΑΝ ΑΡΝΗΤΙΚΗ ΔΕΝ ΕΧΕΙ ΕΡΘΕΙ ΣΕ ΕΠΑΦΗ
ΕΑΝ ΘΕΤΙΚΗ ΤΟΤΕ ΘΕΩΡΕΙΤΑΙ ΩΣ ΠΑΛΑΙΑ
ΜΟΛΥΝΣΗ

IGRA

ΠΛΕΟΝΕΚΤΗΜΑΤΑ

ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ ΜΟΝΟ ΜΙΑ ΕΠΙΣΚΕΨΗ ΣΕ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ
ΛΙΓΟΤΕΡΟ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΙΚΟ
ΔΕΝ ΕΠΗΡΕΑΖΕΤΑΙ ΑΠΌ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟ

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ

ΕΛΕΓΧΟΣ ΔΕΙΓΜΑΤΟΣ ΣΕ ΛΙΓΟΤΕΡΟ ΑΠΌ 8-16ΩΡΕΣ
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΕΝΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΣΕ ΠΑΙΔΙΑ <4 ΕΤΩΝ, ΑΤΟΜΑ ΜΕ
ΠΡΟΣΦΑΤΗ ΕΚΘΕΣΗ ΣΕ ΤΒ, ΑΝΟΣΟΚΑΤΕΣΤΑΛΜΕΝΟΥΣ

ΠΟΙΑ ΜΕΘΟΔΟ ΝΑ ΕΠΙΛΕΞΟΥΜΕ?

IGRA

ΑΤΟΜΑ ΜΕ ΧΑΜΗΛΗ ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΝΑ ΕΠΙΣΤΡΕΨΟΥΝ
ΣΕ 48 ΩΡΕΣ ΓΙΑ ΕΛΕΓΧΟ ΜΑΝΤΟΥΧ

ΑΤΟΜΑ ΠΟΥ ΕΧΟΥΝ ΕΜΒΟΛΙΑΣΤΕΙ

ΜΑΝΤΟΥΧ

ΠΑΙΔΙΑ <5 ΕΤΩΝ

ΧΡΗΣΗ ΟΠΟΙΟΥΔΗΠΟΤΕ TEST ΓΙΑ ΕΛΕΓΧΟ
ΓΙΑ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑ ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΛΑΝΘΑΝΟΥΣΑΣ ΤΒ

ΑΓΩΓΗ

ΔΟΣΗ

ΔΙΑΡΚΕΙΑ

ΙΣΟΝΙΑΖΙΔΗ
5mg/kg

ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ

9 ΜΗΝΕΣ

ΙΣΟΝΙΑΖΙΔΗ
15mg/kg

2 ΦΟΡΕΣ ΤΗΝ
ΕΒΔΟΜΑΔΑ

9 ΜΗΝΕΣ

ΙΣΟΝΙΑΖΙΔΗ
5mg/kg

ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ

6 ΜΗΝΕΣ

ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ
10mg/kg

ΗΜΕΡΗΣΙΩΣ

4 Ή 6 ΜΗΝΕΣ

TB KAI Anti-TNF α

	Infliximab	etanercept	adalimumab
Patients traites	197000	411200	55342
Tuberculose	106	34	15
Fréquence/100000	53,8	15	27,1

ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΒ ΣΕ ΓΕΝΙΚΟ ΠΛΗΘΥΣΜΟ: 6,2/100 000

Psur 2004, carmona et al of Rheum 2003;

Wolfe et al, Arthritis Rheum 2004; 50:372

TB ΚΑΙ Anti-TNF

2001

**70 ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΑ ΣΕ 149.000 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ
Anti-TNF**

**>50% ΑΦΟΡΟΥΣΕ ΚΑΙ ΕΞΩΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ
ΦΥΜΑΤΙΩΣΗ**

4 ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΑΠΕΒΙΩΣΑΝ

ΜΕΤΑΝΑΛΥΣΗ

	ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ	ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ BCG	ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑ
Quanti- FERON®	76%	-	98%
TSPOT.TB® (ELISpot)	90%	-	93%
Mantoux	77%	ΕΜΒΟΛΙΑΣΘΕΝΤΕΣ ΜΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΘΕΝΤΕΣ	59% 97%

TNFα και MTB

- Η σπουδαιότητα του TNFα στην προστασία εναντίον των μυκοβακτηριακών λοιμώξεων συμπεριλαμβανόμενου MTB, MAC, Mbovis, μελετήθηκε σε ζωικά μοντέλα.
- Τα μυκοβακτηριδία δεν θανατώνονται άμεσα από τους μηχανισμούς άμυνας του ξενιστή αλλά περιβάλλονται μέσα σε κοκκιώματα που απαρτίζονται από κεντρικό πυρήνα με μακροφάγα, πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα και νεκρωτικά υπολείμματα περικλειόμενα από μακροφάγα και λεμφοκύτταρα. Ο παράγων anti-άλφα είναι απαραίτητος για την οργανωμένη διάταξη και διατήρηση κύτταρων μέσα στην δομή κύτταρο.

Keystone, E, Mason, D, Combe, B. The anti-TNF certolizumab pegol in combination with methotrexate is significantly more effective than methotrexate alone in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: preliminary results from the RAPID 1 study. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 2):55.

- Οι αναστολείς TNF-α και αυξάνουν τον κίνδυνο επανενεργοποίηση της λανθάνουσας λοίμωξης M. tuberculosis (LTBI). Ο κίνδυνος αυτός είναι μεγαλύτερος με infliximab και adalimumab από ό, τι με ετανερσέπτη

Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. N Engl J Med 2001; 345:1098

Certolizumab pegol

Ο κίνδυνος επανενεργοποίησης TBC με certolizumab pegol είναι αβέβαιος ακόμη λόγω μικρότερης εμπειρίας από το φάρμακο σε μελέτες που συγκρίθηκε με σε RA διαπιστώθηκαν περισσότερες περιπτώσεις επανενεργοποίησης TB σε σχέση με την ομάδα control

-Keystone, E, Mason, D, Combe, B. The anti-TNF certolizumab pegol in combination with methotrexate is significantly more effective than methotrexate alone in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis: preliminary results from the RAPID 1 study. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 2):55.

-Smolen, J, Brezezicki, J, Mason, D, Kavanaugh, A. Efficacy and safety of certolizumab pegol in combination with methotrexate (MTX) in patients with active rheumatoid arthritis despite MTX therapy: results from the RAPID 2 study. Ann Rheum Dis 2007; 66(Suppl 2):187.

DNA typing

Η ΚΑΛΥΤΕΡΗ τυποποιημένη μέθοδος διάκρισης επανενεργοποίησης λανθάνουσας και νέας λοίμωξης είναι το **DNA typing** .

Συγκρίνεται ασθενής με φυματίωση και ο υπό εξέταση ασθενής.

Εφόσον το αποτέλεσμα είναι παρόμοιο, τότε πρόκειται για νέα λοίμωξη, υπάρχουν όμως δυσκολίες-(οικονομικές και διαδικαστικές) στη καθημέρα πρακτική και στην συλλογή τέτοιων δεδομένων σε μεγάλες μελέτες.

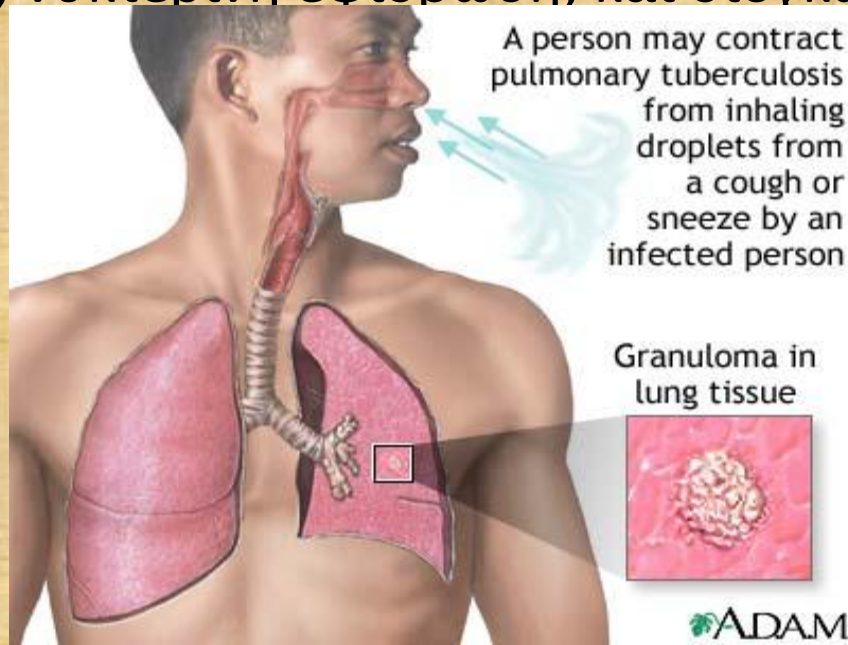
Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). Ann Rheum Dis 2010; 69:522.

Παλαιά λοίμωξη vs Νέας λοίμωξης

- Οι περιπτώσεις πρώιμης επανεμφάνισης φυματίωσης μετά την έναρξη θεραπείας είναι συνήθως λανθάνουσα φυματίωση , ενώ η όψιμη εμφάνιση αντιπροσωπεύει είτε όψιμη επανενεργοποίηση είτε νέα ενεργό νόσο.
- Αν και οι περισσότερες περιπτώσεις φυματίωσης σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς TNFα , θεωρούνται επανενεργοποίηση λανθάνουσας MTB, η θεραπεία για την λανθάνουσα MTB μπορεί να λειτουργήσει ως πρόληψη έναντι νέας λοίμωξης , σε ενδημικές περιοχές.
- Οι ασθενείς με διάχυτη φυματίωση μπορεί να μην εμφανίσουν αρχικά πνευμονικά συμπτώματα, γεγονός που οδηγεί σε καθυστέρηση στη διάγνωση.
- Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται στην αναγνώριση πνευμονικών και εξωπνευμονικών συμπτωμάτων της φυματίωσης, συμπεριλαμβανομένων βήχα, πυρετού, κακουχίας, απώλειας Σβάρους, νυκτερινής εφίδρωσης, και διόγκωσης εμφιδένων.

Συμπτώματα

- Οι ασθενείς με διάχυτη φυματίωση μπορεί να μην εμφανίσουν αρχικά πνευμονικά συμπτώματα, γεγονός που οδηγεί σε καθυστέρηση στη διάγνωση. Οι ασθενείς πρέπει να εκπαιδεύονται στην αναγνώριση πνευμονικών και εξωπνευμονικών συμπτώματα της φυματίωσης, συμπεριλαμβανομένων βήχα, πυρετό, κακουχία, απώλεια βάρους, νυκτερινή εφίδρωση, και διόγκωση των λεμφαδένων



Ενδιάμεσο IGRA

- Ενδιάμεσο αποτέλεσμα IGRA εμφανίζεται συχνά σε ασθενείς με RA.
- Ασθενείς με υψηλό κίνδυνο για LTBI και ασθενείς με ιστορικό διενέργειας BCG
- Πρέπει να υποβάλλονται σε IGRA για διαχωρισμό ψευδώς αρνητικής ή θετικής Mantoux.
- Όμως, θα πρέπει να ενθαρρύνεται η θεραπεία LTBI σε όλους τους ασθενείς που απαιτούν TNF- α αναστολέα και έχουν είτε θετικό TST (Mantoux) είτε θετικό IGRA

Ενεργός TB

- Όταν διαγιγνώσκεται ενεργός TB λοίμωξη σε ασθενή υπό TNF-alpha αναστολέα,
- Άμεσα έναρξη θεραπείας TB χωρίς καθυστέρηση
- Οι περισσότερες εργασίες συμβουλεύουν την διακοπή τουλάχιστον προσωρινά των anti-TNFα
- Υπόψην το σύνδρομοIRIS (Φλεγμονώδες σύνδρομο ανοσολογικής αποκατάστασης)
- Η επανέναρξη θεραπείας με anti-TNFα και ο χρόνος αυτής παραμένει αβέβαιος
- Απαιτούνται περισσότερες μελέτες
- Ορισμένοι πρεσβεύουν την έναρξή τους μετά τα τεστ ευαισθησίας (RIF-INH)και εφόσον υπάρχει κλινική βελτίωση.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha--California, 2002-2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53:683.

Matsumoto T, Tanaka T, Kawase I. Infliximab for rheumatoid arthritis in a patient with tuberculosis.

NTM vs MTB

- Στις ΗΠΑ είναι συχνότερη η εμφάνιση (Άτυπα μυκοβακτήρια)
- Αντιθέτως, στις λοιπές χώρες είναι συχνότερη η TB λοίμωξη εφόσον η χώρα είναι ενδημική.
- Οι ιατροί πρέπει να έχουν υπόψη τους την NTM λοίμωξη.
- Σε τέτοια περίπτωση, ίσως στο μέλλον προταθεί η χορήγηση αζιθρομυκίνης ως προφύλαξη για MAC σε ασθενείς με μεγάλη ανοσοκαταστολή

Winthrop KL, Chang E, Yamashita S, et al. Nontuberculous mycobacteria infections and anti-tumor necrosis factor-alpha therapy. Emerg Infect Dis 2009; 15:1556.

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2



ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2

ΓΥΝΑΙΚΑ, 58 ΕΤΩΝ

ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗΣ ΑΡΘΡΙΤΙΔΑ (13 ΕΤΗ),

ΑΥ (5 ΕΤΗ), ΣΔ (2 ΕΤΗ)

ΑΛΓΟΣ, ΕΡΥΘΡΟΤΗΤΑ, ΔΙΟΓΚΩΣΗ ΑΡ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ
ΤΡΑΧΗΛΟΥ ΚΑΙ ΑΡ ΕΠΙΦΑΝΕΙΑΣ ΠΡΟΣΘΙΟΥ
ΘΩΡΑΚΙΚΟΥ ΤΟΙΧΩΜΑΤΟΣ ΑΠΟ 6 ΗΜΕΡΟΥ ΜΕ
ΕΜΠΥΡΕΤΟ $>38.5^{\circ}\text{C}$

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2

ΑΠ: 128/82mm/Hg, ΣΦΥΞΕΙΣ: 102/min,

ΑΝΑΠΝΟΕΣ: 28/min, Θ: 38.5°C

ΩΧΡΟΤΗΤΑ ΔΕΡΜΑΤΟΣ ΕΠΙΠΕΦΥΚΟΤΩΝ

ΟΙΔΗΜΑΤΑ ΚΑΤΩ ΑΚΡΩΝ ΑΜΦΩ

ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΛΕΜΦΑΔΕΝ ΑΡ ΑΥΧΕΝΙΚΗ ΜΟΙΡΑ

ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ ΚΑΙ ΑΥΞΗΣΗ ΘΕΡΜΟΚΡΑΣΙΑΣ ΣΕ
ΨΗΛΑΦΗΣΗ ΠΕΡΙΟΧΗΣ

ΠΑΡΟΥΣΙΑ ΦΥΣΑΛΛΙΔΩΝ ΚΑΙ ΕΛΚΟΣ ΣΕ ΘΩΡΑΚΙΚΟ
ΤΟΙΧΩΜΑ

ΚΡΙΓΜΟΣ

ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΟ 2

ΔΙΑΓΝΩΣΗ: ΚΥΤΤΑΡΙΤΙΔΑ

ΘΕΡΑΠΕΙΑ: ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΟΣ ΚΑΘΑΡΙΣΜΟΣ +
ΑΝΤΙΜΙΚΡΟΒΙΑΚΗ ΑΓΩΓΗ

ΝΕΑ ΔΙΑΓΝΩΣΗ: ΝΕΚΡΩΤΙΚΗ ΚΥΤΤΑΡΙΤΙΔΑ-ΣΗΨΗ

ΕΧΕΙ ΛΑΒΕΙ 6 ΔΟΣΕΙΣ ETANERCEPT

ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΠΑΡΟΜΟΙΕΣ ΕΙΝΑΙ ΣΥΧΝΕΣ ΣΤΟΝ
ΠΛΗΘΥΣΜΟ ΑΥΤΟ

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες TNF-άλφα αναστολέων

- ✓ Λοιμώξεις
- ✓ Κακοήθειες
- ✓ Αντιδράσεις στο σημείο της ένεσης
- ✓ Αντιδράσεις στην έγχυση
- ✓ Επαγωγή αυτοανοσίας (SLE)
- ✓ Απομυελινωτική νόσος
- ✓ Καρδιακή ανεπάρκεια

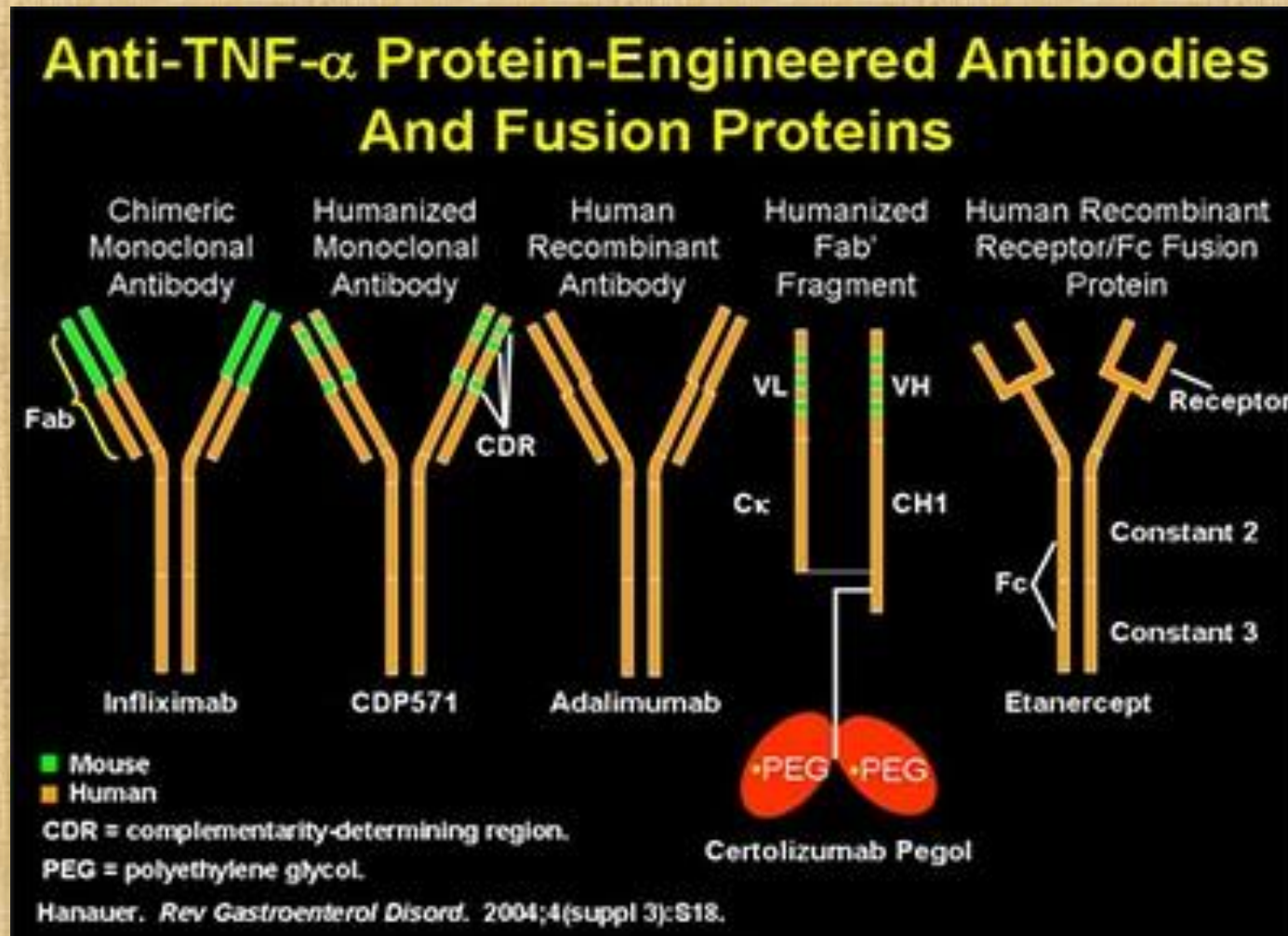
Etanercept Phase 3: Adverse Events

Event	Placebo n=104 (%)	Etanercept n=101 (%)
Any noninfectious event	66	64
Any infectious event	43	40
Injection-site reaction	9	36*
Upper respiratory infection	23	21
Injection-site ecchymosis	11	12
Accidental injury	5	8
Headache	5	8
Sinusitis	8	6
Urinary tract infection	6	6
Rash	7	5

Mease P, et al. *Arthritis Rheum.* 2001;44(suppl):S90. Abstract 226.

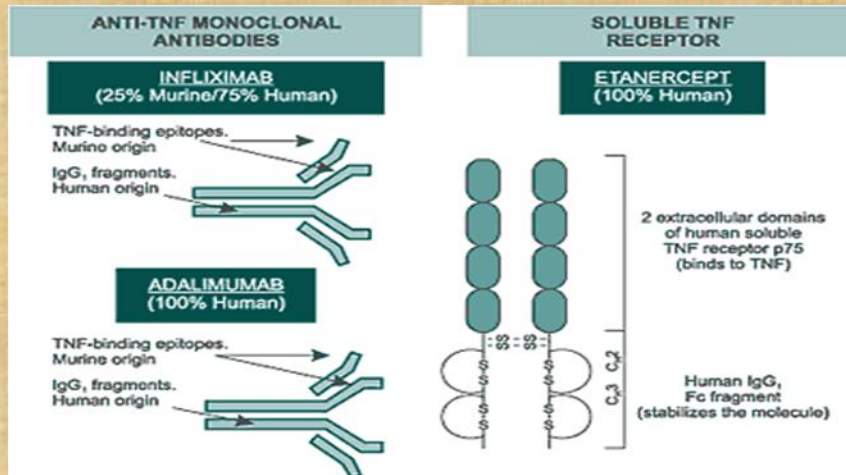
* $P < 0.001$

Anti-TNF α Antibodies

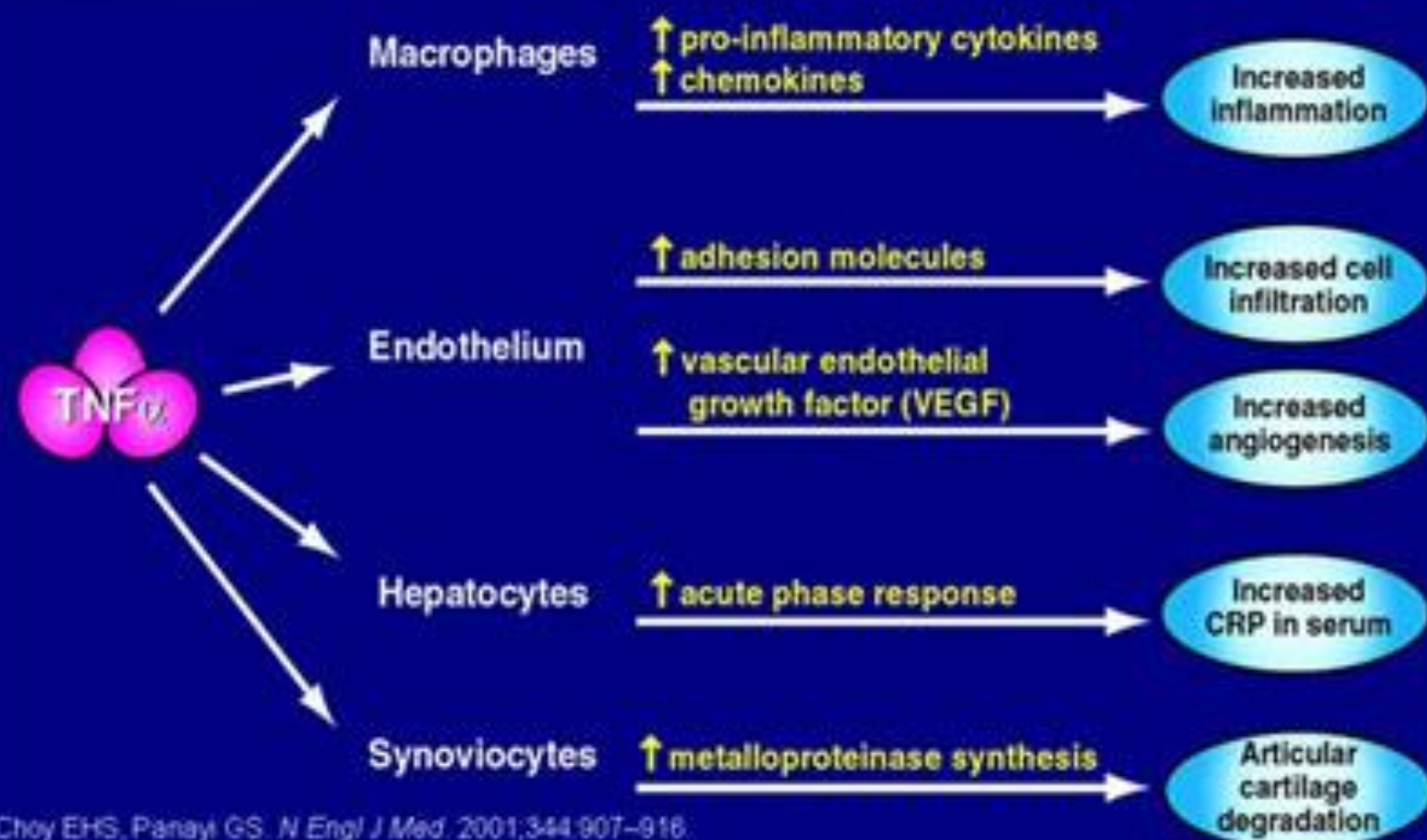


Λοιμωξεις σχετιζόμενες με anti-TNF

- Βακτηριακες
- Ιογενείς
- Μυκητιασικές
- Ειδικες Λοιμωξεις (Φυματίωση)



Key Actions Attributed to TNF-alpha



Choy EHS, Panayi GS. *N Engl J Med*. 2001;344:907-916.

Feldmann M et al. *Annu Rev Immunol*. 1996;14:397-440.

Gravallese EM, Goldring SR. *Arthritis Rheum*. 2000;43:2143-2151.

Συνήθης έλεγχος ρουτίνας για λοιμώξεις πριν τη χορήγηση TNF-alpha

- Δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες για το έλεγχο ρουτίνας (screening) έναντι λοιμώξεων πριν τη χορήγηση TNF-alpha
- Δεν υπάρχει βεβαια συμφωνία μεταξύ ρευματολόγων και γαστρεντερολόγων για το screening
- Όμως υπάρχει συμφωνία για τον έλεγχο για
 - φυματίωση
 - hepatitis B
 - hepatitis C
 - Ακτινογραφία θωρακα
- Χρήσιμο θα ήταν να ελέγχονται και για HIV λοίμωξη
- Καθως και ληψη ιστορικού έκθεσης σε μύκητες όπως
- Ιστοπλάσμωση
- Κοκκιδιομύκωση
- Ασπεργίλλωση
- Βλαστομύκωση

ΑΝΤΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

- Το American College of Rheumatology συνιστά τη μη χορήγηση TNF-alpha αναστολέων στις παρακάτω καταστάσεις
 - ενεργείς βακτηριακές λοιμώξεις που απαιτούν αντιβίωση
 - ενεργό (TB) ή μη θεραπευθείσα λανθάνουσα TB (LTBI)
 - ενεργό λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα
 - Μυκητιασικές λοιμώξεις
 - Μη θεραπευμένα επιμολυσμένα δερματικά έλκη
 - Οξεία ηπατίτιδα B ή C
 - Χρόνια ηπατίτιδα B ή C (Θεραπευόμενη ή όχι) με σημαντική ηπατική βλάβη, οριζόμενη ως χρόνια Child-Pugh κλάσης B ή C
 - Εφόσον γίνεται έναρξη α TNF-alpha ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα B, πρέπει να δίνεται και αντιική θεραπεία για Ηπατίτιδα B.
- Η απόφαση για την κατάλληλη χρονική στιγμή έναρξης α TNF-alpha μετά από την ύφεση των λοιμώξεων που περιγράφονται ανωτέρω είναι απολύτως εξατομικευμένη

Ηλικία

- Το FDA υποστηρίζει ότι οι ασθενείς που λαμβάνουν TNF-άλφα αναστολείς και είναι άνω των 65 ετών ή λαμβάνουν ταυτόχρονα ανοσοκατασταλικά μπορεί να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο λοίμωξης

Βακτηριακές λοιμώξεις

- . Σε αναδρομική μελέτη με RA στις Ηνωμένες Πολιτείες εκτιμήθηκε ο κίνδυνος βακτηριακής λοίμωξης σε θεραπεία με α-TNF-άλφα :
- ✓ Η μελέτη επικεντρωνόταν στις βακτηριακές λοιμώξεις σε νοσηλευόμενους ασθενείς.
- ✓ Δεδομένα από 2393 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με α TNF-alpha και 2933 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με MTX αξιολογήθηκαν.
- ✓ Η μελέτη εστιάστηκε στις νοσοκομειακές λοιμώξεις.

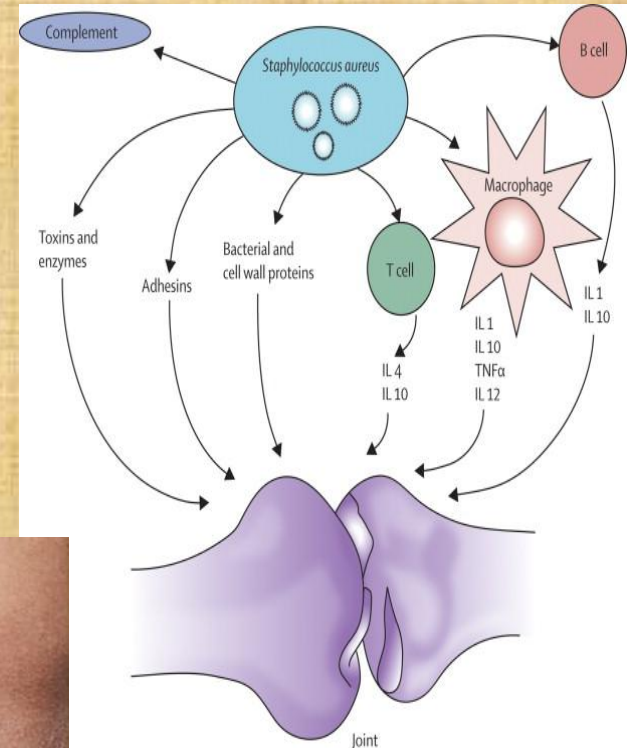
Curtis JR, Patkar N, Xie A, et al. Risk of serious bacterial infections among rheumatoid arthritis patients exposed to tumor necrosis factor alpha antagonists. Arthritis Rheum 2007; 56:1125.

Βακτηριακές Λοιμώξεις

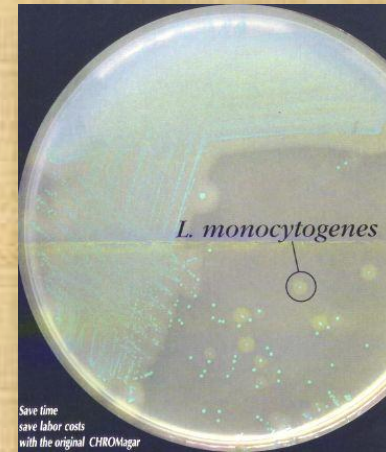
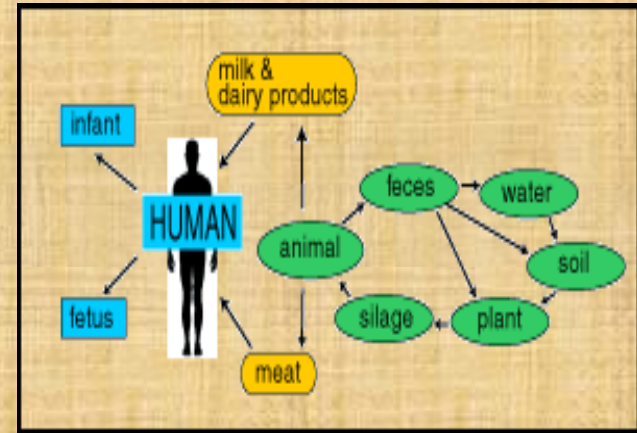
- Τα ακόλουθα ευρήματα βρέθηκαν
- Το ποσοστό νοσηλείας με επιβεβαιωμένη βακτηριακή λοίμωξη ήταν 2,7% μεταξύ ασθενών που έλαβαν θεραπεία α- TNF-αlpha, είτε ως μονοθεραπεία ,είτε σε συνδυασμό με MTX, σε σύγκριση με 2% των ασθενών που έλαβαν μόνο MTX.
- Σε πολυπαραγοντική ανάλυση, το HR για βακτηριακή λοίμωξη ήταν 1,9 (95% CI 1.3 έως 2.8) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν μόνο μεθοτρεξάτη.
- Το ποσοστό των λοιμώξεων ήταν υψηλότερο μέσα σε έξι μήνες από την έναρξη του α TNF-αlpha , με προσαρμοσμένο HR 4.2 (95% CI 2,0 - 8,8) για τους ασθενείς που λαμβάνουν α TNF-αlpha σε σύγκριση με εκείνους που λαμβάνουν μόνο μεθοτρεξάτη.
- Εκείνοι που έλαβαν θεραπεία με infliximab ήταν σε μεγαλύτερο κίνδυνο να αναπτύξουν λοίμωξη από εκείνους που έλαβαν θεραπεία με ετανερσέπτη.

Σηπτική αρθρίτιδα

- Το British Society of Rheumatology μελέτησε 11881 ασθενείς που έλαβαν α- TNF-alpha και 3673 που δεν λάμβαναν.
- Ο κίνδυνος σηπτικής αρθρίτιδας (hazard ratio 2,3) 179 ασθενείς με α TNF-alpha και 20 με DMARDs .Ο **Staphylococcus aureus** ήταν η πιο συχνή αιτία σηπτικής αρθρίτιδας ασθενών που λάμβαναν α TNF-alpha σε ποσοστό 57% και στο 43 % των ασθενών που λάμβαναν DMARDs.
- Παρατηρήθηκαν όμως και ασυνήθιστα αιτία όπως
 - *Salmonella* spp
 - *Listeria* spp



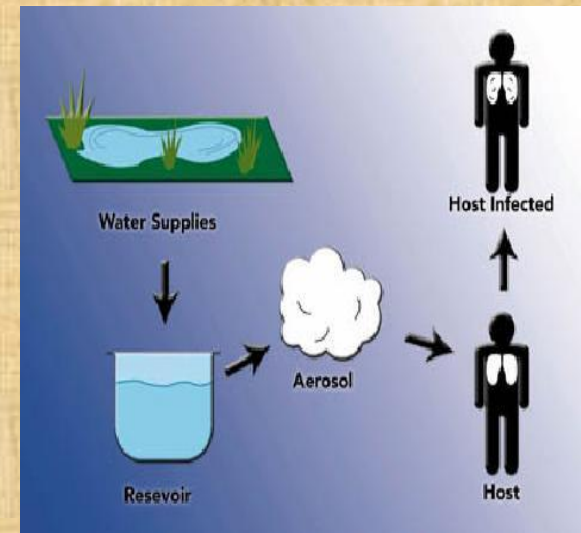
Λιστερίωση



- Η *Listeria monocytogenes* is a gram-θετικό
- ενδοκυττάριο
- βακτήριο που μπορεί να προκαλέσει
 - Μηνιγγοεγκεφαλίτιδα
 - Σηψαιμία
 - Σχετίζεται με λήψη γαλακτοκομικών προϊόντων και προϊόντων κρέατος
- Η Λιστερίωση έχει περιγραφεί συχνά σε ασθενείς που λαμβάνουν TNF-alpha inhibitors. Απο το 2011, το FDA προσέθεσε τη νόσο ως κίνδυνο για όλες τις κατηγορίες TNF-alpha inhibitors.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να εκπαιδευονται στην αποφυγή ωμών τυριών (φετα , μοτσαρελα) και όχι καλά ψημένου κρέατος (hot dog)
- Θεραπεία με Αμπικιλλίνη ή Κοτριμοξαζόλη (Νοσοκομειακά)

Legionella pneumonia

- Το 2011, το FDA προσέθεσε και τη Legionella ως κίνδυνο για τους ασθενείς που λαμβάνουν όλες τις κλάσεις TNF-alpha inhibitors (warning box)
- Αυτό προέκυψε λόγω κινδύνου ανάπτυξης λοίμωξης από Legionella
- Μεταξύ 1999 και 2010, διαπιστώθηκαν 80 περιπτώσεις πνευμονίας από Legionella και συνολικά 4 θάνατοι. Εκτός αυτών και επιπλέον 23 περιπτώσεις έχουν διαπιστωθεί στη βιβλιογραφία μέχρι σήμερα.
- Κλινική υποψία εμπύρετο βήχας, άτυπη πνευμονία
- Δ/Δ: Κοινή μικροβιακή πνευμονία-TB-Μυκητιασική πνευμονία-
- Θεραπεία Legionella
- μακρολίδια,
- δοξυκυκλίνη
- αναπνευστικές κινολόνες για 21 ημέρες.



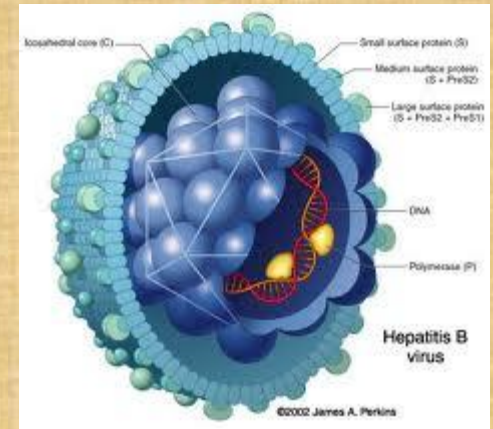
Άλλες βακτηριακές λοιμώξεις

- Ιδιαίτερα σχετιζόμενες με χορήγηση infliximab
- είναι
- Νοκάρδια
- Ατυπα μυκοβακτηριδία (MAC)



VIRAL INFECTIONS

- Υπάρχουν πολλές περιπτώσεις επανενεργοποίησης ηπατίτιδας Β μετά απο χορηγηση ininfliximab , που εκδηλώνεται με αυξηση των τρανσαμινασων , ακομη και μετα την διακοπη του διαπιστωνεται εμφανιση IRIS (immune reconstitution inflammatory syndrome)
- Η επανενεργοποιηση συνηθως οφειλεται , άμεσα λόγω έλλειψης του TNF-άλφα ή έμμεσα μέσω επιδρασης του TNF στα Τ κυτταρα και την παραγωγή ιντερφερόνης.



Ηπατιτιδα Β

- Το American College of Rheumatology συστήνει
- οι TNF-alpha αναστολείς θα πρέπει να αποφευγονται σε ασθενείς με Οξεία ή Χρόνια Ηπατιτιδα Β, θεραπευόμενη ή όχι, όταν υπάρχει σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία chronic Child-Pugh classes B or C.
- Συστηνεται ομως η χορηγηση τους σε ασθενείς με HBsAg θετικό και φυσιολογικές τρανσαμινάσες εφόσον λαμβανουν ήδη αντιϊκή θεραπεία την οποία μπορούν να συνεχίσουν παραλληλα με. TNF-alpha αναστολείς (Lamivudine)

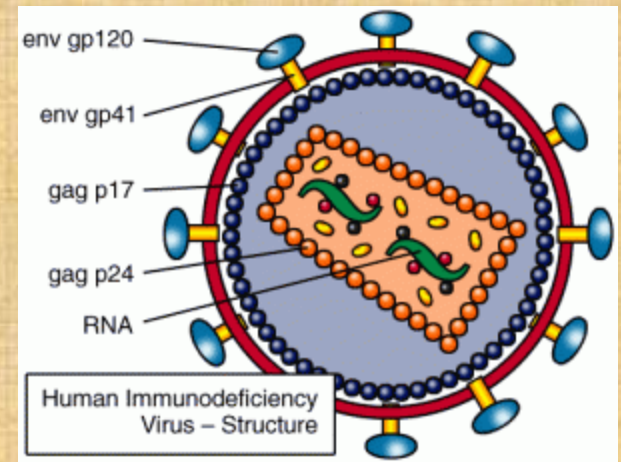
Saag KG, Teng GG, Patkar NM, et al. American College of Rheumatology 2008 recommendations for the use of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 2008; 59:762.

Ηπατίτιδα C

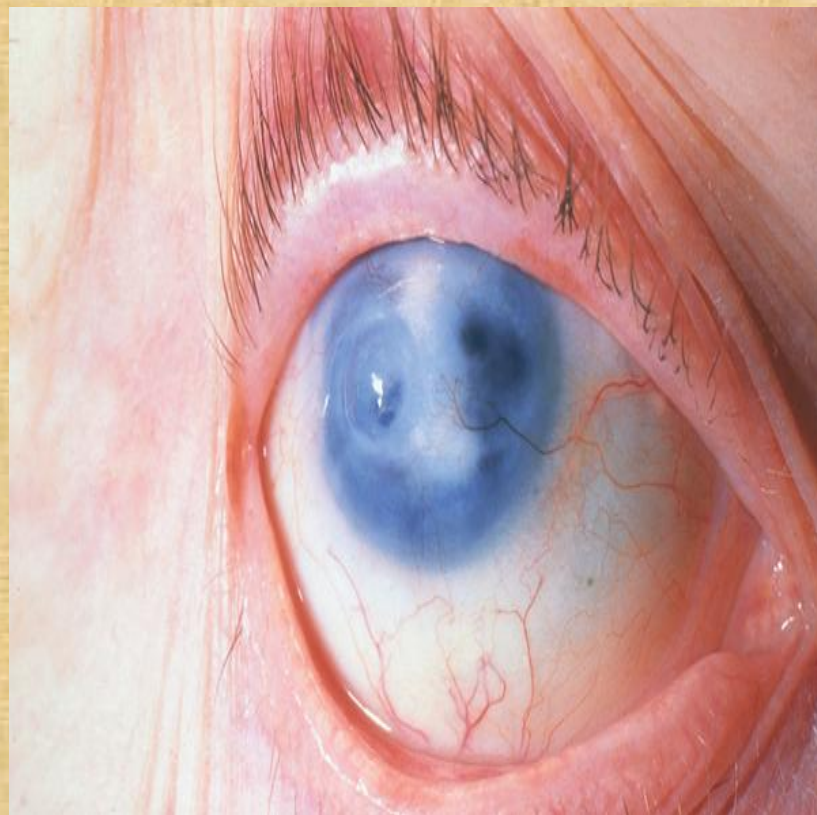
- Δυσμενείς επιπτώσεις στην ηπατίτιδα C είναι ασυνήθιστες είτε με χορήγηση infliximab ή ετανερσέπτη [50-57].
- Μια τυχαιοποιημένη, σε σύγκριση με placebo μελέτη του etanercept ως συμπληρωματική θεραπεία με IFN-άλφα και ριμπαβιρίνη διαπίστωσε ότι η ετανερσέπτη βελτίωσε την ιολογική ανταπόκριση της ηπατίτιδας B και μείωσε το ποσοστό των ανεπιθύμητων ενεργειών.
- Παρά αυτή την παρατήρηση, τα δεδομένα σχετικά με τη χρήση TNF-άλφα αναστολέα σε ηπατίτιδας είναι περιορισμένα και συνιστάται η παρακολούθηση των τρανσαμινασών του ορού
Το Αμερικανικό Κολέγιο Ρευματολογίας συνιστά ότι οι TNF-άλφα αναστολείς πρέπει να αποφεύγονται ασθενείς με οξεία λοίμωξη από ηπατίτιδα C ή με χρόνια λοίμωξη από ηπατίτιδα C (θεραπευόμενη ή όχι με σημαντική ηπατική βλάβη, η οποία ορίζεται ως χρόνια Child-Pugh κατηγορίες B ή Γ . [Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. J Rheumatol 2004; 31:107.](#)

Ιός HIV

- Ο ιός ανοσοανεπάρκειας ανθρώπου –
- Υπάρχουν αρκετές αναφορές χορήγησης χρήση του TNF-άλφα αναστολέα για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA) ή άλλων φλεγμονωδών συνθηκών σε ασθενείς με (HIV λοίμωξη)
- Σε γενικές γραμμές, οι μελέτες τές υποδεικνύουν ότι θεραπεία με TNF-άλφα αναστολέα μπορεί να καλά ανεκτή από HIV-μολυσμένους ασθενείς, υπό την προϋπόθεση ότι η θεραπεία του HIV έχει εδραιωθεί πριν την έναρξη και έχουν υψηλά CD4 και χαμηλό VL
- [Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, et al. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. Ann Rheum Dis 2008; 67:710.](#)



Έρπης Ζωστήρας



Έρπης ζωστήρας

- Σε προοπτική μελέτη που περιελάμβανε 5040 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λάμβαναν τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα συμπεριλαμβανομένων των TNF-άλφα αναστολέων
- Οι TNF-άλφα αναστολείς συνδέθηκαν με μέτρια αυξημένο κίνδυνο έρπητα ζωστήρα.
- Διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ του infliximab και adalimumab και έρπητα ζωστήρα μετά από προσαρμογή για την ηλικία, τη σοβαρότητα της νόσου, και χρήση πρεδνιζόνης (HR 1,82, 95% CI 1.5 έως 3.15).
- Ο κίνδυνος, επίσης, αυξάνεται με ετανερσέπτη, παρά το γεγονός ότι δεν πέτυχε στατιστική σημαντικότητα.
- **ΕΜΒΟΛΙΟ ΕΡΠΗΤΑ ΖΩΣΤΗΡΑ**
- Η ACIP το συστήνει ανεπιφύλακτα πριν τη η θεραπεία τουλάχιστο 14
- Όχι ακόμη διαθέσιμο στη χώρα μας

Strangfeld A, Listing J, Herzer P, et al. Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. JAMA 2009; 301:737.

Μυκητιασικές λοιμώξεις

- Ο κρίσιμος ρόλος του TNF-α στο σχηματισμό κοκκιώματος και την άμυνα του οργανισμού έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση κοκκιωματωδών λοιμώξεων σε θεραπεία με TNF-α αναστολέα.
- Μύκητες, όπως *Histoplasma capsulatum* και *Coccidioides immitis* βρίσκονται εύκολα στο περιβάλλον σε ενδημικές περιοχές.
- Σε χορήγηση TNF-άλφα αναστολέων, ιδιαίτερα infliximab, παρατηρείται τόσο επανενεργοποίηση της λανθάνουσας νόσου, όσο και νέες λοιμώξεις με ιστοπλάσμα και κοκκιδιοειδομύκητα.

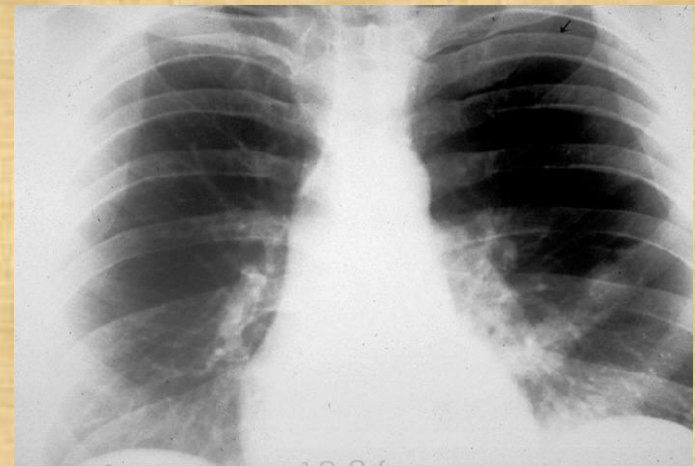
Wallis RS, Broder M, Wong J, et al. Reactivation of latent granulomatous infections by infliximab. Clin Infect Dis 2005; 41 Suppl 3:S194.

Ιστοπλάσµωση

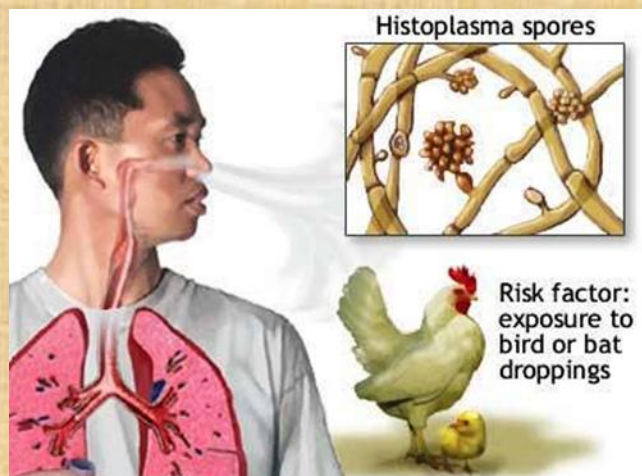
- Το 2008, το FDA εξέδωσε προειδοποίηση για κίνδυνο για πνευμονική και διάχυτη ιστοπλάσµωση, κοκκιδιοειδοµυκητίαση, βλαστοµυκητίαση, και άλλων διηθητικών µυκητιασικών λοιµώξεων σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία µε TNF-άλφα αναστολείς.
- Η προειδοποίηση αυτή βασίζεται σε αναφορές για 240 περιπτώσεις ιστοπλάσµωσης σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία µε TNF-άλφα αναστολείς. Σε τουλάχιστον 21 από αυτές τις περιπτώσεις, η ιστοπλάσµωση δεν αναγνωρίσθηκε αρχικά, και οδήγησε σε καθυστέρηση στην αντιµυκητιασική θεραπεία
- Υπήρχαν 12 θανατηφόρα περιστατικά.
- Τυπικά σηµεία και συµπτώµατα περιλαµβάνουν πυρετό, κακουχία, απώλεια βάρους, εφίδρωση, βήχα, δύσπνοια, πνευμονικές διηθήσεις στην ακτινογραφία.

Ιστοπλάσµωση

- Η λοίµωξη απο *Histoplasma capsulatum* προκαλείται μέσω της εισπνοής του µύκητα απο το έδαφος κυρίως αλλά και έκθεση σε φωλιές πτηνών.
- 10 περιπτώσεις αναφέρθηκαν FDA των ΗΠΑ (AERS) από τα τέλη της δεκαετίας του 1990 έως τον Ιούλιο του 2001 [68].. Τον Σεπτέµβριο του 2008, χρήσης έχουν αναφερθεί στο AERS
- Food and Drug Administration MedWatch.
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm>
(Accessed on October 06, 2011).
- [67].



- Η συνήθης χρήση των αντισωμάτων έναντι Histoplasma ή αντιγόνου δεν συνιστάται για τον έλεγχο ρουτίνας. Ωστόσο, πρέπει να γίνονται σε υποψία ιστοπλάσμωση.



- Το FDA προτείνει ότι οι κλινικοί γιατροί να εξετάζουν το ενδεχόμενο διακοπής του TNF-άλφα αναστολέα σε ασθενείς που αναπτύσσουν ιστοπλάσμωση ή άλλες διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις κατά τη διάρκεια της θεραπείας .
- Ωστόσο, ορισμένοι ασθενείς έχουν εμφανίσει παράδοξη κλινική επιδείνωση μετά διακοπή του TNF-άλφα αναστολέα παρά τα στοιχεία βελτίωσης της μυκητιασικής λοίμωξης

Food and Drug Administration MedWatch.

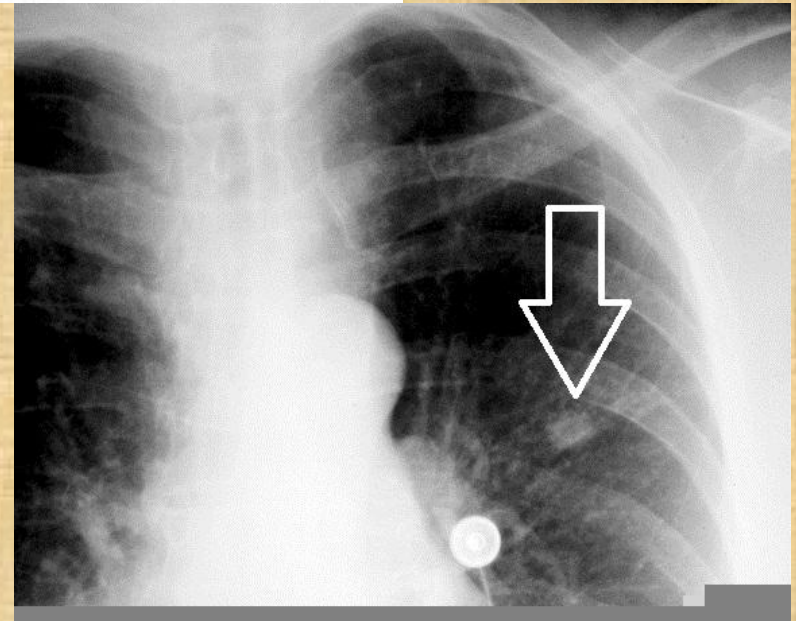
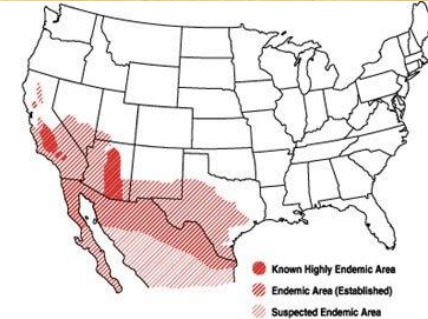
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm> (Accessed on October 06, 2011).

Κοκκιδιομύκωση

- *Coccidioides immitis* είναι δίμορφος μύκητας στις ΝΔ ΗΠΑ- Κεντρική και Νότια Αμερική.
Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα
- Μεταξύ των 247 ασθενών που έλαβαν θεραπεία με infliximab και 738 ασθενείς με άλλες θεραπείες για φλεγμονώδη αρθρίτιδα, το ποσοστό των συμπτωματικών ασθενών με κοκκιδιοειδομυκητίαση κατά τη διάρκεια της πενταετούς περιόδου παρατήρησης ήταν σημαντικά υψηλότερος με infliximab (2,8 έναντι 0,5%, HR 5,2, 95% CI 1,5 -17.7).
- Όλοι οι ασθενείς είχαν πνευμονία στην εξέταση και τέσσερις είχαν τεκμηριωμένη λοίμωξη από *C. immitis* σε αίμα, σπλήνα, περιτόναιο, ή ΚΝΣ.

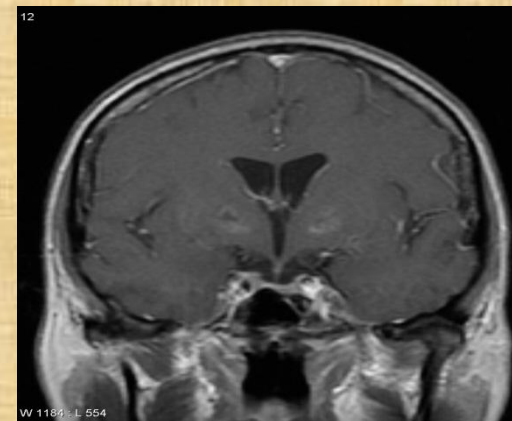


Figure 1. Radiograph of a patient with diffuse pulmonary infiltrates due to coccidioidomycosis. The patient expired of disseminated disease.



Cryptococcus neoformans

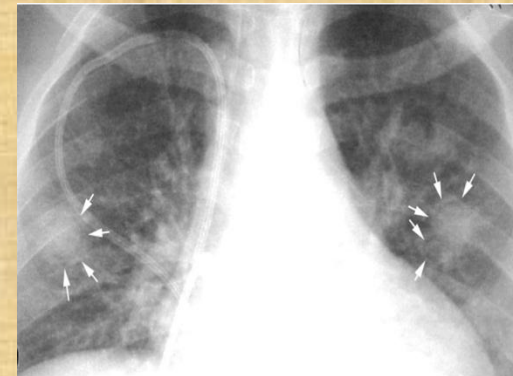
- Ο *Cryptococcus neoformans* είναι έγκλειστος μύκητας
 - Προκαλεί λοιμώξεις ΚΝΣ, δέρματος και διάσπαρτη λοίμωξη
 - Ο οργανισμός βρίσκεται τυπικά στο έδαφος, σε φωλιές πτηνών. Εισπνοή του οργανισμού εμφανίζεται συχνά σε ανασκαφές
 - Κρυπτοκοκκικές λοιμώξεις περιγράφηκαν σε 19 ασθενείς στις ΗΠΑ (FDA σύστημα AERS) μεταξύ 1998 και 2002
 - Έντεκα από τους ασθενείς είχαν λάβει infliximab, και οκτώ είχαν λάβει etanercept (4,7 και 7,1 λοιμώξεις ανά 100.000 ασθενείς που έλαβαν, αντίστοιχα, μία διαφορά όχι στατιστικά σημαντική).
 - Οι περισσότεροι ασθενείς λάμβαναν πρόσθετα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, ιδιαίτερα MTX
 - Μεταξύ των ασθενών με AIDS που έχουν επιβιώσει κρυπτοκοκκικών λοιμώξεων, συστήνεται δευτερογενής προφύλαξη μέχρι αποκατάσταση του ανοσοποιητικού.
 - **Σας προτείνουμε σε ασθενείς που λαμβάνουν TNF-άλφα αναστολείς και έχουν ιστορικό κρυπτοκοκκικής νόσου. προφυλακτική αγωγή με ΦΛΟΥΚΟΝΑΖΟΛΗ ημερησίως**
- True DG, Penmetcha M, Peckham SJ. Disseminated cryptococcal infection in rheumatoid arthritis treated with methotrexate and infliximab. J Rheumatol 2002; 29:1561



Disseminated Cryptococcosis



Ασπεργίλλωση



Bilateral solid lung nodules have become cavitary with peripheral crescents of gas (arrows) developing soon after the patient's neutropenia abated

- Ασπεργίλλωση – Τα είδη *Aspergillus* (π.χ., *A. fumigatus*)
- είναι περιβαλλοντικοί μύκητες που μπορούν να προκαλέσουν
- ποικιλία ασθενειών σε τόσο υγιείς ή και
- ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς (**Πυρετός + Συριγμός+ Βήχας + αιμόπτυση + κακουχία+ Σοβαρή κεφαλαλγία ιγμορίτιδα+ Λοίμωξη δέρματος**
Οι TNF-άλφα αναστολείς μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο
- ανάπτυξης ασπεργίλλωσης μέσω της αναστολής της συγκέντρωσης ουδετεροφίλων.
- Εντούτοις, η ερμηνεία των περιπτώσεων περιπλέκεται από την ταυτόχρονη χορήγηση ανοσοκατασταλτικών παραγόντων.
Ασπεργίλλωση παρατηρήθηκε σε 39 ασθενείς στην έκθεση AERS : 29 με infliximab και 10 με ετανερσέπτη (12,4 έναντι 8,8 ανά 100.000 ασθενείς, μια διαφορά που δεν ήταν στατιστικώς σημαντική) [18].
- Η **Θεραπεία** της εν τω βάθει Ασπεργίλλωσης απαιτεί
- Νοσοκομειακή Νοσηλεία και Αμφοτερικίνη Β
- Το περιστατικό πρέπει να παραπέμπεται σε

Λοιμωξιολογικό κέντρο Warris A, Bjørneklett A, Gaustad P. Inva

aspergillosis associated with infliximab therapy. N Engl J Med 2001; 3

Invasive Aspergillosis, IV Site



Bennett. In: Mandell, Bennett, Dolin, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 4th ed. 1995;2306-2311.

Pneumocystis pneumonia



Pneumocystis pneumonia

- Πνευμονία από πνευμονοκύστη- Μια ανασκόπηση από FDA (AERS) 1998 - 2003 περιλαμβάνει 84 ασθενείς με πνευμονία από *Pneumocystis* (PCP) που συνδέονται με τη χρήση infliximab. Τα ακόλουθα ευρήματα παρατηρήθηκαν: Ο μέσος χρόνος μεταξύ της πρώτης έγχυσης infliximab και την εμφάνιση της PCP συμπτωμάτων ήταν 21 ημέρες. Θάνατος συνέβη σε 23 από τους 84 ασθενείς (27%). Δεν αναφέρθηκε όμως η δόση Πρεδνιζόνης και αριθμός CD4 κατά τη στιγμή της μόλυνσης PCP δεν αναφέρθηκαν.
 - Kaur N, Mahl TC. *Pneumocystis jirovecii* (carinii) pneumonia after infliximab therapy: a review of 84 cases. Dig Dis Sci 2007; 52:1481
- παράγοντες κινδύνου για PCP σε ασθενείς που λαμβάνουν anti –TNF-α ηλικία συνυπάρχουσα πνευμονική νόσος, και υψηλές δόσεις γλυκοκορτικοειδών
- Επειδή ο κίνδυνος για PCP συσχετίζεται με υψηλή δόση γλυκοκορτικοειδών, θα πρέπει να συστήνεται PCP προφύλαξη σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-άλφα αναστολείς αν λαμβάνουν υψηλή δόση γλυκοκορτικοειδών ή άλλα ανοσοκατασταλτικά με ΚΟΤΡΙΜΟΞΑΖΟΛΗ

Συμπερασματικά

Οι ασθενείς πρέπει να ενημερώνονται για τη σημασία της αναγνώρισης των συμπτωμάτων και σημείων των λοιμώξεων, ιδίως πυρετού, λόγω του αυξημένου κινδύνου επιπλοκών και τη μεγαλύτερη πιθανότητα να διαδοθούν λοιμώξεις στους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς . Ασθενείς με συμπτώματα ή σημεία λοιμώξεων θα πρέπει να αξιολογούνται ΑΜΕΣΑ χωρίς καθυστέρηση.



**These infections are called
“OPPORTUNISTIC”
because they take advantage of
your weakened immune system,
and they can cause devastating
illnesses.**

Περιεγχειρητική διακοπή anti-TNFα

- Η χρήση των TNF-άλφα αναστολέων έχει συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο περιεγχειρητικών λοιμώξεων.
- Σε 91 ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που υποβλήθηκαν σε ορθοπεδικές επεμβάσεις μεταξύ των ετών 1999 και 2004.
Δέκα από τους 91 ασθενείς ανέπτυξαν μια σοβαρή μετεγχειρητική ορθοπεδική λοίμωξη
Επτά από τους 10 ασθενείς (70 %) με ορθοπεδικές λοιμώξεις λάμβαναν TNF-άλφα αναστολείς κατά τον χρόνο της χειρουργικής επέμβασης τους, σε σύγκριση με τους 28 από τους 81 (35 τοις εκατό) ασθενείς οι οποίοι παρέμειναν ελεύθεροι λοίμωξης
- Είναι εύλογο να εξετάσει το ενδεχόμενο διακοπής TNF-άλφα αναστολείς για αρκετές εβδομάδες πριν από την ορθοπεδική χειρουργική. Ωστόσο, το δυνητικό όφελος για την πρόληψη μετεγχειρητικών λοιμώξεων πρέπει να σταθμίζεται έναντι του κινδύνου περιεγχειρητικής έξαρσης δραστηριότητας RA
- έχει παρατηρηθεί υψηλότερο ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων σε ασθενείς που έλαβαν τον συνδυασμό etanercept και anakinra (α ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ιντερλευκίνης 1 ανταγωνιστή υποδοχέα) σε σύγκριση με παράγοντα μόνο . Η χρήση TNF-άλφα αναστολέα με anakinra δεν συνιστάται.

Giles JT, Bartlett SJ, Gelber AC, et al. Tumor necrosis factor inhibitor therapy and risk of serious postoperative orthopedic infection in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 2006; 55:333.

Εμβόλια

- Ενημέρωση ασθενών σχετικά με τους εμβολιασμούς πριν την έναρξη TNF-άλφα αναστολέα.
- Η Έναρξη θεραπείας με TNF-άλφα αναστολέα θα πρέπει να καθυστερήσει μετά την χορήγηση ενός ζώντος εμβολίου
- Όλοι οι ασθενείς που λαμβάνουν αναστολείς TNF-α θα πρέπει να εμβολιασθούν κατά του **πνευμονιόκοκκου ανα 5ετία και εμβόλιο γρίπης ετησίως.**
- Οι ομάδες αυξημένου κινδύνου θα πρέπει να εμβολιάζονται κατά της ηπατίτιδας B
Τα υπόλοιπα εμβόλια που δεν περιέχουν ζωντανούς οργανισμούς πρέπει να χορηγούνται σύμφωνα με το χρονοδιάγραμμα ρουτίνας .

DT vax adult

Polio

Pertussis

MMRII

Menomune

HAV

Απαγορεύεται το

Εμβόλιο Παρωτίτιδας και

Κίτρινου Πυρετού



Πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο

- Το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PPSV23) έχει προταθεί για ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες εδώ και πολλά χρόνια.
- **Αλλά το 2012, United States Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)** συνιστά τόσο το PPSV23 και το 13 - δύναμο σύζευγμένο εμβόλιο πνευμονιοκοκκικού (PCV13) για ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες.
- Σύμφωνα με την ACIP, προτείνουμε ότι τα άτομα που λαμβάνουν TNF-άλφα αναστολέα να λαμβάνουν PCV13 επιπλέον PPSV23 ως ακολούθως:
Για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως είτε PCV13 ή PPSV23, θα πρέπει να δοθεί, μία εφάπαξ δόση PCV13 ,ακολουθούμενη από μία δόση PPSV23 τουλάχιστον οκτώ εβδομάδες αργότερα.
Για τους ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει προηγουμένως μία ή περισσότερες δόσεις PPSV23,
- πρέπει να χορηγείται μία εφάπαξ δόση PCV13 ένα ή περισσότερα χρόνια μετά την τελευταία δόση PPSV23
Για τους ασθενείς που χρειάζονται επιπλέον δόσεις του PPSV23, η πρώτη δόση θα πρέπει να δοθεί όχι νωρίτερα από οκτώ εβδομάδες μετά το PCV13 και τουλάχιστον πέντε χρόνια μετά την τελευταία δόση του PPSV23
- .

Εμβόλια που περιέχουν ζωντες οργανισμούς

- Εμβόλια που περιέχουν ζώντες οργανισμούς δεν θα πρέπει να χορηγούνται κατά τη διάρκεια της θεραπείας με TNF-άλφα αναστολείς. Η Έναρξη θεραπείας με TNF-άλφα αναστολέα θα πρέπει να καθυστερήσει μετά την χορήγηση ενός ζωντανού εμβολίου οργανισμού.
- Για παράδειγμα
- Μετά τη χορήγηση του εμβολίου έρπητα ζωστήρα, το ACIP συνιστά αναμονή τουλάχιστον 14 ημέρες πριν από την έναρξη της θεραπείας, αν και ορισμένοι ειδικοί συνιστούν να περιμένει για ένα μήνα.
- Δεν έχουν δοθεί Κατευθυντήριες οδηγίες σχετικά με την περίοδο αναμονής μεταξύ της χορήγησης άλλων ζωντων εμβολίων και την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.
- Είναι λογικό να γίνουν αποδεκτές οι συστάσεις της Αμερικανικής Εταιρείας ς Μεταμοσχεύσεων που συνιστά αναμονή τουλάχιστον τεσσάρων εβδομάδων μεταξύ ζώντος εμβολίου και μεταμόσχευσης.

Συμπεράσματα-οδηγίες

- Οι (TNF)-άλφα αναστολείς συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων.
- Η αύξηση αφορά λοιμώξεις συμπεριλαμβανομένης της φυματίωσης (TB) ,βακτηριακές, ιογενείς και μυκητιασικές λοιμώξεις. Το κόστος /όφελος θα πρέπει να σταθμίζεται απο τον Ιατρό
Πριν από την έναρξη TNF-άλφα αναστολέα, όλοι οι ασθενείς πρέπει να ελέγχονται για τη φυματίωση, ηπατίτιδα Β, και ηπατίτιδα C.
- Ειδικοί συστήνουν και έλεγχο για HIV λοίμωξη.
- Είναι σημαντικό το ιστορικό για πιθανή έκθεση σε ενδημικούς μύκητες.
Οι TNF-άλφα αναστολείς δεν θα πρέπει να χορηγούνται όταν οποιαδήποτε από τις ακόλουθες λοιμώξεις είναι παρούσα:
Ενεργά βακτηριακές λοιμώξεις ή βακτηριακές λοιμώξεις που απαιτούν θεραπεία με αντιβιοτικά
Ενεργός φυματίωση ή λανθάνουσα φυματίωση
- Ενεργός λοίμωξη έρπητα ζωστήρα
Ενεργές απειλητικές για τη ζωή μυκητιακές λοιμώξεις
Σοβαρή βακτηριακή ή ιογενής λοίμωξη ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού
Μη επουλωμένα ή επιμολυσμένα έλκη δέρματος
οξεία ηπατίτιδα Β ή C λοίμωξη
χρόνια ηπατίτιδα Β ή C λοίμωξη με σημαντική ηπατική βλάβη, η οποία ορίζεται ως χρόνια Child-Pugh τάξεων Β ή Γ

Συστάσεις

- Λόγω του κινδύνου ανάπτυξης λιστερίωσης, οι ασθενείς με TNF-άλφα αναστολέα θα πρέπει να ακολουθούν τις συστάσεις για την αποφυγή τροφιμογενών λοιμώξεων
Υπάρχει κίνδυνος επανενεργοποίησης του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) σε ασθενείς με προηγηθείσα HBV λοίμωξη.
- Προτείνουμε αντιική θεραπεία για ηπατίτιδα Β σε ασθενείς με θετικό HBsAg παράλληλα με την έναρξη έναρξη TNF-άλφα αναστολέα.
Η χορήγηση TNF-άλφα αναστολέα μπορεί να είναι ασφαλής σε ασθενείς που έχουν μολυνθεί με τον ιό της ηπατίτιδας C, αλλά το RNA φορτίο του ιού είναι χαμηλό
- Εξακολουθούν να υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία επαυτού.
Οι TNF-άλφα αναστολείς συνδέονται με μετρίως αυξημένο κίνδυνο για έρπητα ζωστήρα.
Η χρήση TNF-άλφα αναστολέα σε ασθενείς με HIV μπορεί να είναι ασφαλής, υπό την προϋπόθεση ότι ο ασθενής ευρίσκεται ήδη σε αποτελεσματική θεραπευτική αγωγή
Υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης ή επαναμόλυνσης από διηθητικούς μύκητες όπως ιστοπλάσμωση, κοκκιδιοειδομυκητίαση, κρυπτοκόκκωση, ασπεργίλλωση, βλαστομύκωση και άλλες διηθητικές μυκητιασικές λοιμώξεις
- Οι γιατροί σε ενδημικές περιοχές πρέπει να υποψιάζονται την εμφάνιση αυτών των επιπλοκών.
- Προτείνουμε προφύλαξη PCP σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με TNF-άλφα αναστολείς οι οποίοι λαμβάνουν επίσης άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα, ιδιαιτέρως υψηλή δόση γλυκοκορτικοειδών

Συστήνεται

- Διακοπή των TNF-άλφα αναστολέων για αρκετές εβδομάδες πριν ασθενείς υποστούν ορθοπεδική χειρουργική.
- Ωστόσο, απαιτείται, η στενή παρακολούθηση του ασθενούς για έξαρση RA
- Ο συνδυασμός ενός TNF-άλφα αναστολέα και anakinra) δεν συνιστάται, λόγω αυξημένου κινδύνου λοίμωξης.
Οι κλινικοί γιατροί θα πρέπει να εξασφαλίζουν ότι οι ασθενείς είναι ενημερωμένοι σχετικά με τους εμβολιασμούς πριν από την έναρξη TNF-άλφα αναστολέων
- Ζώντα εμβόλια δεν πρέπει να χορηγούνται σε ασθενείς που λαμβάνουν αναστολέα.
- Ο Εμβολιασμός θα πρέπει να καθυστερήσει μετά την χορήγηση ενός ζώντος εμβολίου 2-4 Εβδομάδες.

- Ευχαριστώ για την προσοχή σας
- Ερωτήσεις