

Περιστατικό 2



❖ 77 ετών

❖ Ψωριασική αρθρίτιδα από 3ετίας

- υπό μεθοτρεξάτη από 2ετίας
- υπό αντί- TNFα παράγοντα από 6μήνου

❖ Αναφερόμενη TST: 0mm προ έναρξης του golimumab



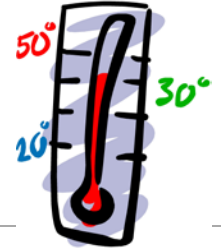
**5^ο ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΣΥΜΠΟΣΙΟ Α΄ ΚΛΙΝΙΚΗΣ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ ΙΑΤΡΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ
ΕΚΠΑ**

**«ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΕΡΙΠΤΩΣΕΙΣ ΣΤΗΝ
ΠΝΕΥΜΟΝΟΛΟΓΙΑ- ΤΙ ΚΑΝΟΥΜΕ ΤΩΡΑ;»**

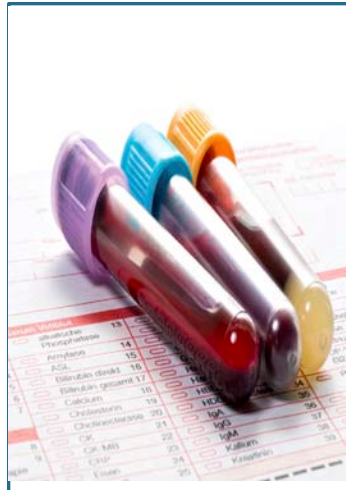
10 – 11 Μαΐου 2019

No conflict of interest

Κλινική και απεικονιστική εικόνα

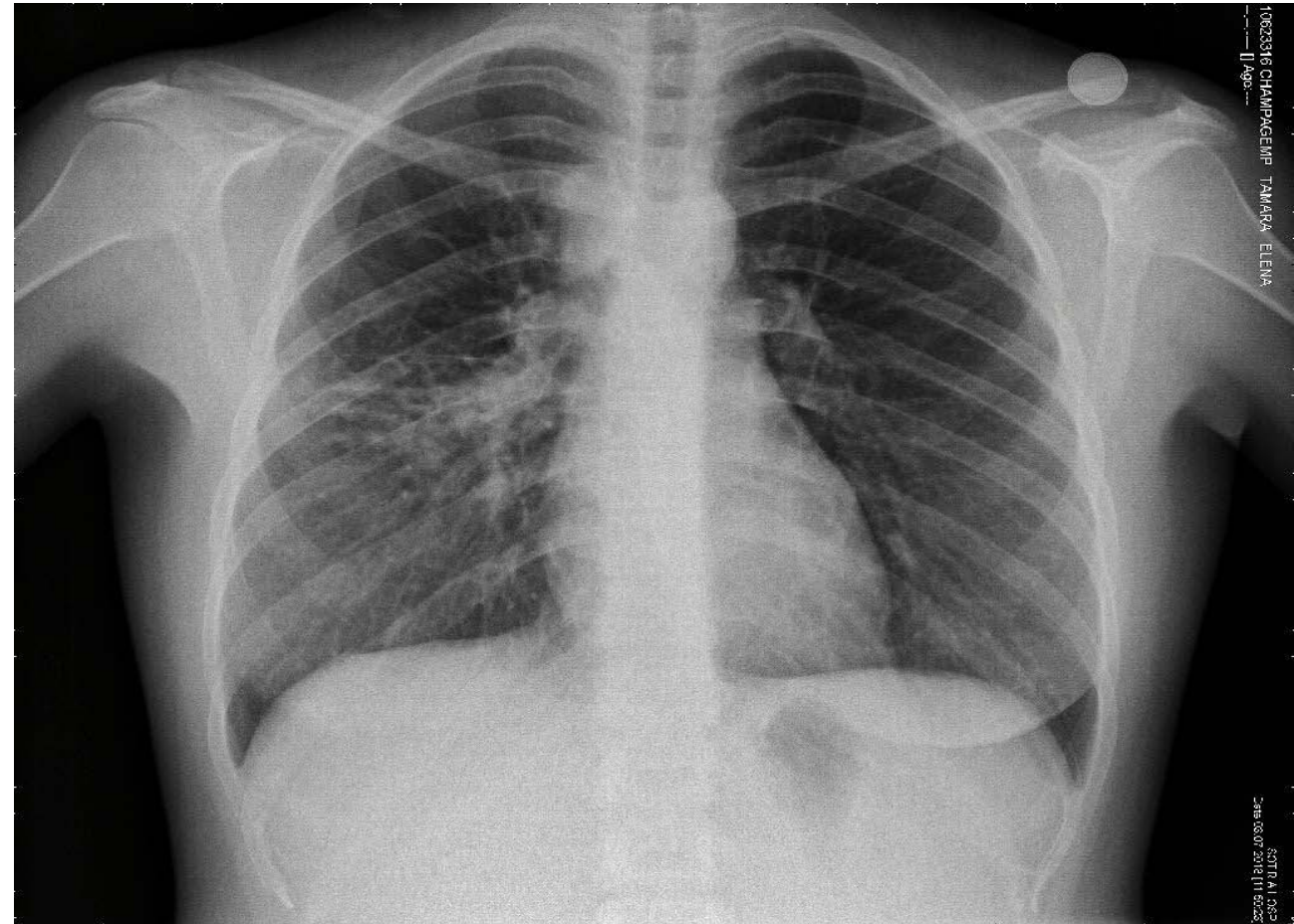


- ❖ **Εμπύρετο** από μηνός έως 38°C κυρίως τις απογευματινές ώρες
- ❖ Εισαγωγή σε Ρευματολογική Κλινική

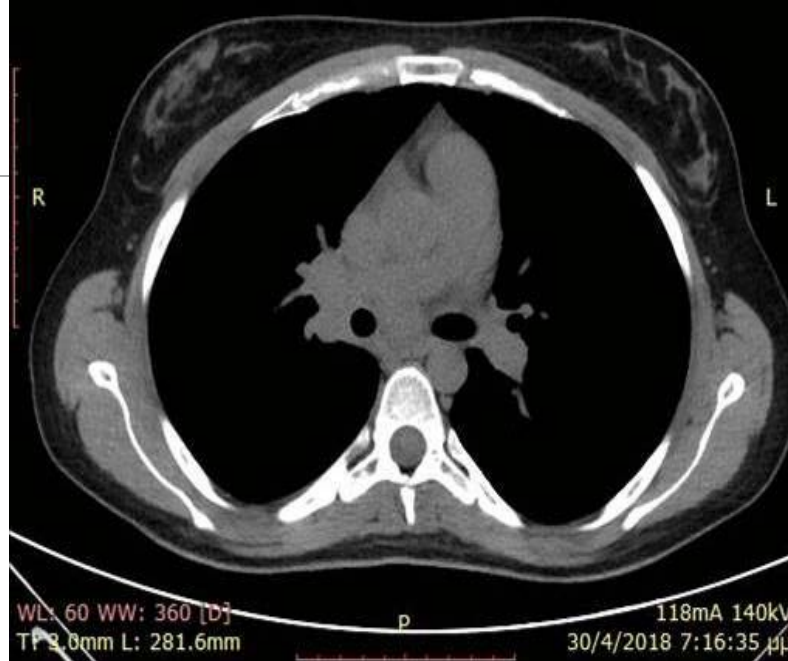
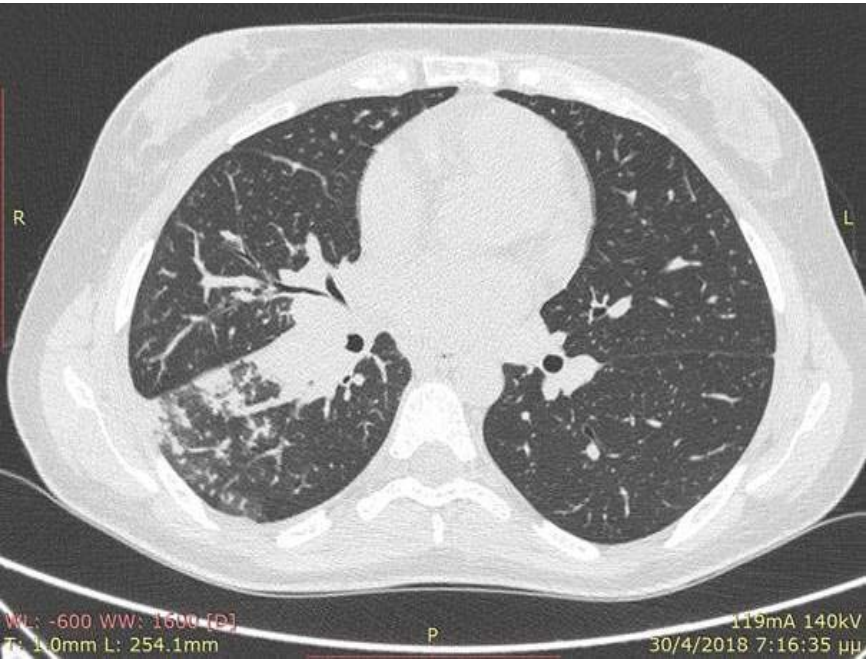


WBC: 7600 k/μl
HCT: 37,2 %
Hb: 12,1 g/dL
PLTS: 330000 k/μl
CRP: 102 (φτ <5)
ΤΚΕ:55
Φερριτίνη: 1132,2

- ❖ Κολonosκόπηση-Γαστροσκόπηση=> χωρίς παθολογικά ευρήματα
- ❖ Quantiferon (+)
- ❖ Mantoux δεν διενεργήθηκε



Αξονική Τομογραφία Θώρακα

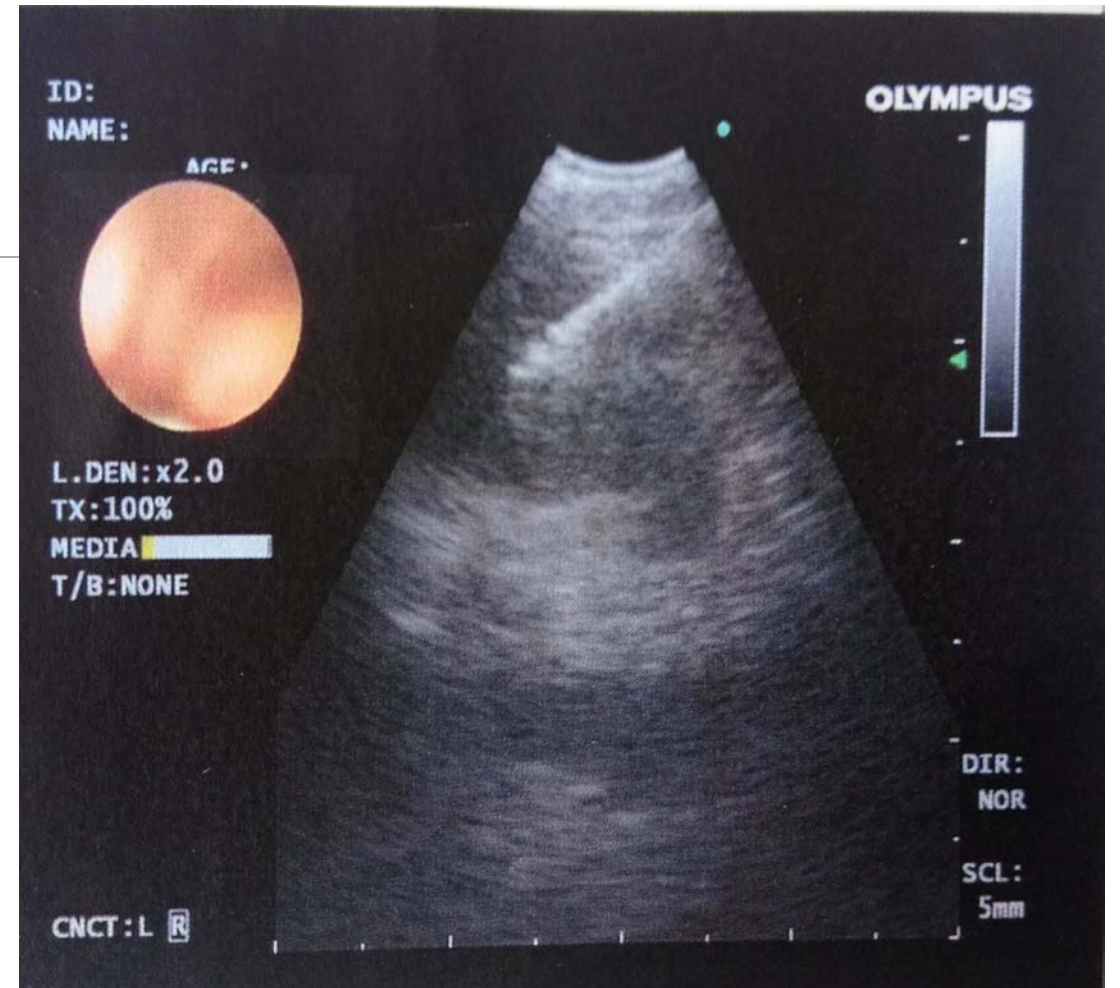


- ❖ Διογκωμένοι L/Ns ΜΣΘ έως 2,2cm
- ❖ Ground glass ΔΚΛ
- ❖ “tree in bud” κατά τόπους



- ❖ Παραπομπή για βρογχοσκόπηση με EBUS – TBNA
- ❖ Εστάλησαν TBNA, washing και BAL προς καλλιέργεια για B-Koch

Άμεση χρώση }
Μοριακός έλεγχος } (-)



Εν αναμονή των αποτελεσμάτων της βρογχοσκόπησης τι θα κάνατε;

1. Με δεδομένο την (+) Quantiferon η ασθενής πρέπει να λάβει άμεσα θεραπεία LTBI
2. Η ασθενής δεν πρέπει να λάβει καμία θεραπεία εν αναμονή των καλλιιεργειών
3. Η ασθενής πρέπει να ξεκινήσει άμεσα θεραπεία ενεργού TB
4. Η ασθενής πρέπει να εκτιμηθεί με νέα Αξονική Θώρακα μετά την χορήγηση κοινής αντιβίωσης



Εν αναμονή των αποτελεσμάτων της βρογχοσκόπησης τι θα κάνατε;

1. Με δεδομένο την (+) Quantiferon η ασθενής πρέπει να λάβει άμεσα θεραπεία LTBI
2. Η ασθενής δεν πρέπει να λάβει καμία θεραπεία εν αναμονή των καλλιιεργειών
3. **Η ασθενής πρέπει να ξεκινήσει άμεσα θεραπεία ενεργού TB**
4. Η ασθενής πρέπει να εκτιμηθεί με νέα Αξονική Θώρακα μετά την χορήγηση κοινής αντιβίωσης





Βασική αρχή προ της έναρξης Θεραπείας LTBI

- ❖ Απαραίτητος ο **αποκλεισμός ενεργού νόσου** μέσω κλινικής εκτίμησης
- ❖ Ένα **ανεπαρκές θεραπευτικό σχήμα** ευνοεί την **ανάπτυξη ανθεκτικότητας**
- ❖ Διαδοχικές **μονοθεραπείες** οδηγούν σε **σύνθετη αντοχή**

All persons being considered for LTBI treatment should receive a **medical evaluation**. One reason for this evaluation is to **exclude TB disease**. Treating TB disease with an LTBI treatment regimen (usually a single drug) can lead to **drug resistance**

Αυτόματες μεταλλάξεις στα αντιφυματικά φάρμακα

- ❖ Η **αντοχή** στα αντιφυματικά φάρμακα είναι αποτέλεσμα **αυτόματων και ανεξάρτητων μεταλλάξεων**
- ❖ Η αντοχή είναι **οριστική και μη αναστρέψιμη**

Table 1 – Frequency of drug-resistant mutants to anti-TB drugs.^a

Rifampicin	1 drug-resistant mutant for every 10^{7-8} bacilli
Isoniazid	1 drug-resistant mutant for every 10^{5-6} bacilli
Ethambutol	1 drug-resistant mutant for every 10^{5-6} bacilli
Pyrazinamide	1 drug-resistant mutant for every 10^{2-4} bacilli
Streptomycin	1 drug-resistant mutant for every 10^{5-6} bacilli
Ethionamide	1 drug-resistant mutant for every 10^{3-6} bacilli

^a Adapted from Canetti et al. Advances in techniques of testing mycobacterial drug sensitivity, and the use of sensitivity tests in tuberculosis control programmes.⁸⁵

Table 1. Probability of drug resistance emerging if TB with different bacillary loads is treated with different numbers of drugs⁹

Number of TB bacilli (TB infection/disease state)	Probability of resistance by number of drugs in treatment		
	1 drug	2 drugs	3 drugs
10^3 (latent infection)	0	0	0
10^4 (latent infection)	0	0	0
10^6 (smear-negative culture-positive)	50%	0	0
10^8 (single cavity)	100%	50%	0
10^{10} (several cavities)	100%	100%	0
10^{12} (very extensive disease)	100%	100%	1%

Risk factors for drug-resistant tuberculosis

Patients with history of TB (current or past)

- Persistent or progressive clinical and/or radiographic findings while on antituberculous therapy
- Lack of conversion of cultures to negative during first three months of antituberculous therapy
- Incomplete adherence to prescribed antituberculous therapy
- Lack of directly observed therapy or poorly supervised antituberculous therapy
- Documented treatment failure or relapse
- History of an inappropriate treatment regimen, including too few effective drugs or inadequate drug dosing

Patients without prior history of TB

- Exposure to an individual with known or suspected drug-resistant TB
- Residence in or travel to a region with high prevalence of drug-resistant TB
- Residence in or work in an institution or setting with documented drug-resistant TB
- Among foreign-born individuals: Emigration within the previous two years from a region with known drug-resistant TB

TB: tuberculosis.

Data from: Curry International Tuberculosis Center and California Department of Public Health, 2016: Drug-Resistant Tuberculosis: A Survival Guide for Clinicians, Third Edition.

- ❖ Σύνολο νεοδιεγνωσθέντων MDR-TB περιστατικών (WHO 2018)
 - 3,5% χωρίς προηγούμενη θεραπεία
 - 18% με ιστορικό παλαιάς θεραπείας

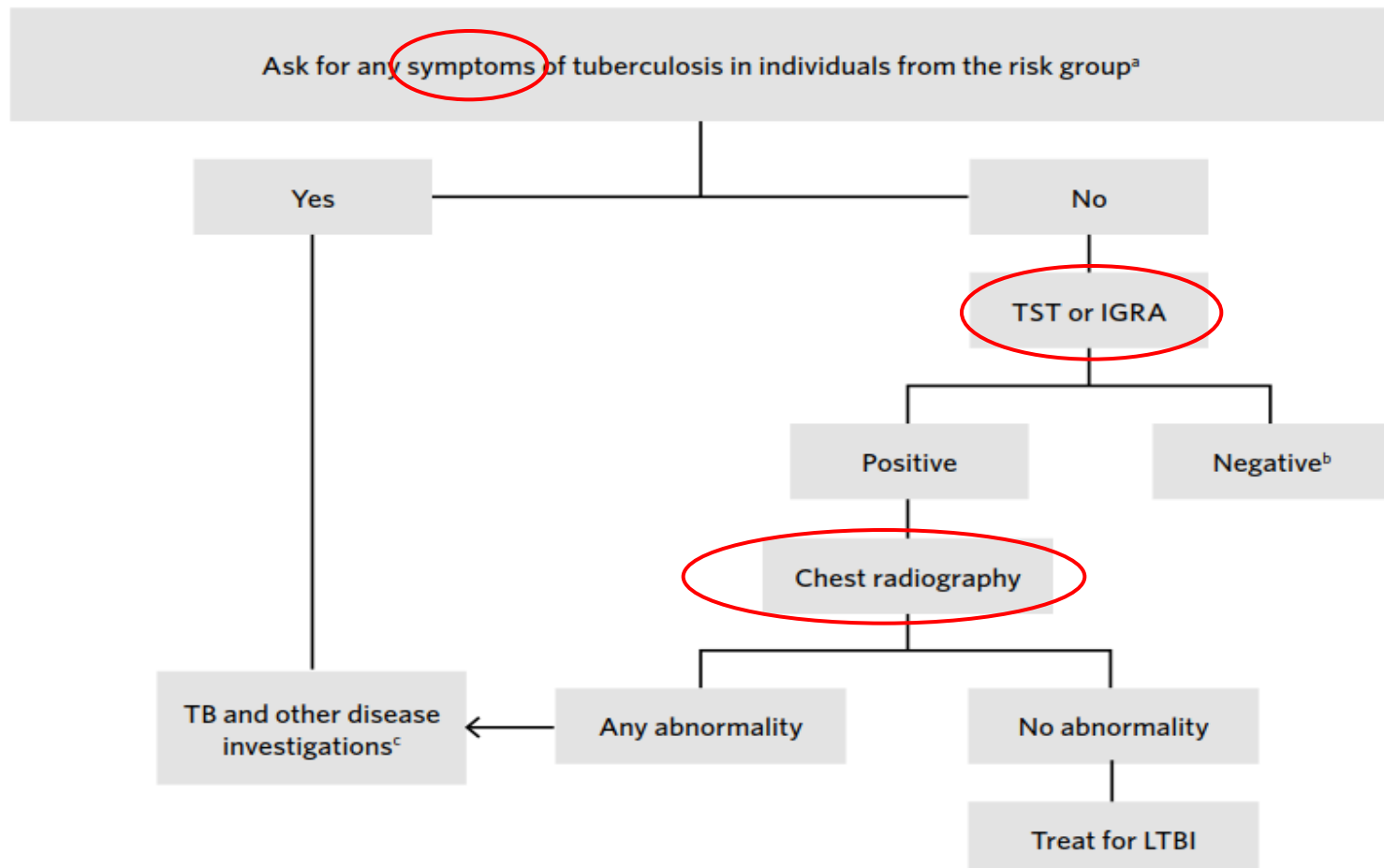
❖ Μεταξύ των συχνότερων ιατρικών λαθών και η ακατάλληλη μονοθεραπεία με INH

- 25X (8% vs 0,3%) πιθανότητα επιπλέον ιατρογενούς ανθεκτικότητας

❖ Σε 28 από 35 νοσηλευόμενους ασθενείς με MDR-TB => ανά ασθενή 4 ιατρικά λάθη σε σχέση με τη προηγούμενη θεραπεία

❖ Ποσοστά επιτυχούς έκβασης ασθενών με MDR-TB => 50%

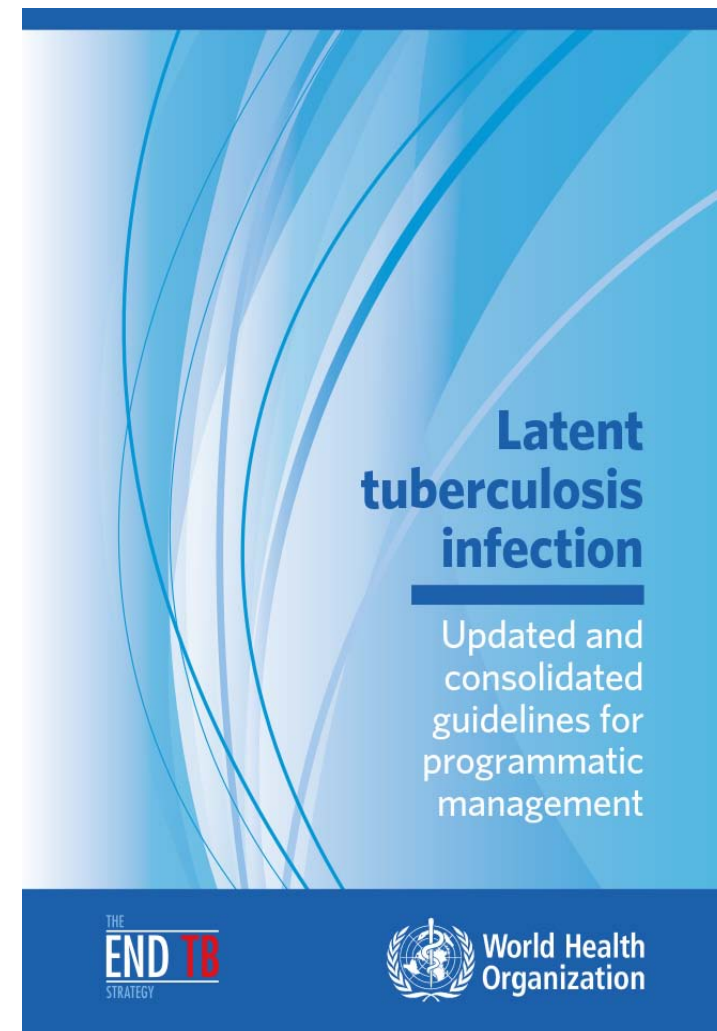
Fig. 4 Algorithm for targeted diagnosis and treatment of LTBI and exclusion of active TB in HIV-negative household contacts aged ≥ 5 years and other at-risk populations



Any symptom of TB: cough, haemoptysis, fever, night sweats, weight loss, chest pain, shortness of breath, fatigue. An HIV test could be offered according to national or local guidelines or clinical judgement. Similarly, chest radiographs could be performed at this stage.

^b Clients for whom LTBI treatment is not indicated should be given information about TB, including the importance of seeking care if symptoms of TB develop.

^c National TB guidelines should be followed in investigating TB. In addition, people in whom TB is excluded after investigations (including those with fibrotic radiological lesions) can be considered for LTBI treatment.



Η ασθενής μας....

❖ Εν αναμονή των καλλιεργείων αποφασίστηκε μονοθεραπεία με INH 300 mg/day

❖ Ένα μήνα αργότερα



Γενικό Νοσοκομείο
Τόπος Γέν. :
Ιατρός
Ημερομηνία 19/11/2015 - 0031
Υλικό Προς Εξέταση TBNA
Είδος Δείγματος
Χρώση ZIEHL - NEEL SEN
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΑΡΝΗΤΙΚΗ
Καλλιέργεια Lowenstein Jensen (L.J.)
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΘΕΤΙΚΗ 50 - 100 ΑΠΟΙΚΙΕΣ ΑΚΟΛΟΥΘΕΙ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑ
Μοριακή Ανίχνευση RNA (AMTD)
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΘΕΤΙΚΗ

Γενικό Νοσοκομείο
Ειδ. Κωδικός :
Τόπος Γέν. :
Ιατρός
Ημερομηνία 19/11/2015 - 0030
Υλικό Προς Εξέταση WASHING
Είδος Δείγματος
Χρώση ZIEHL - NEEL SEN
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΑΡΝΗΤΙΚΗ
Καλλιέργεια Lowenstein Jensen (L.J.)
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑ ΘΕΤΙΚΗ 5-10 ΑΠΟΙΚΙΕΣ
Ο ΣΥΝ. Δ/ΝΤΗΣ ΙΑΤΡΟΣ
Ο/Η ΙΑΤΡΟΣ

Κλινική/Εργαστήριο: Α.Ι.
Νοσοκομείο: ΣΩΤΗΡΙΑ
Ιατρός:
Ημερομηνία:
Αριθ. Πρωτ. Εργαστηρίου: 872/16 (N635)

ΜΟΡΙΑΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΕΥΑΙΣΘΗΣΙΑΣ ΣΤΕΛΕΧΩΝ *M. tuberculosis*
ΣΕ ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ & ΙΣΟΝΙΑΖΙΔΗ

ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΠΟΥ ΕΝΕΧΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΗΝ
ΡΙΦΑΜΠΙΚΙΝΗ

ΔΕΝ ΑΝΙΧΝΕΥΘΗΚΕ ΜΕΤΑΛΛΑΞΗ ΠΟΥ ΕΝΕΧΕΤΑΙ ΣΤΗΝ ΑΝΑΠΤΥΞΗ ΑΝΤΟΧΗΣ ΣΤΗΝ
ΙΣΟΝΙΑΖΙΔΗ

Ο Υπεύθυνος Εργαστηρίου Μοριακού Ελέγχου

Ο Επιμελητής Ιατρός

❖ Παραπομπή στο Αντιφυματικό Τμήμα



Με δεδομένο ότι η ασθενής έλαβε 1 μήνα INH τι θα συστήνατε;

1. Έναρξη INH/RIF/EMB και επανεκτίμηση σε 2 μήνες με νέα Αξονική Θώρακα
2. Αποστολή 3 νέων δειγμάτων πτυέλων, διενέργεια νέας Αξονικής Θώρακα και έναρξη INH/RIF/EMB εν αναμονή των νέων καλλιιεργειών
3. Αποστολή 3 νέων δειγμάτων πτυέλων, διενέργεια νέας Αξονικής Θώρακα και έναρξη INH/RIF/EMB/Lnx εν αναμονή των νέων καλλιιεργειών
4. Αποστολή 3 νέων δειγμάτων πτυέλων, διενέργεια νέας Αξονικής Θώρακα και έναρξη αντιφυματικής αγωγής με τα αποτελέσματα των νέων καλλιιεργειών



Με δεδομένο ότι η ασθενής έλαβε 1 μήνα INH τι θα συστήνατε;

1. Έναρξη INH/RIF/EMB και επανεκτίμηση σε 2 μήνες με νέα Αξονική Θώρακα
2. Αποστολή 3 νέων δειγμάτων πτυέλων, διενέργεια νέας Αξονικής Θώρακα και έναρξη INH/RIF/EMB εν αναμονή των νέων καλλιιεργειών
3. Αποστολή 3 νέων δειγμάτων πτυέλων, διενέργεια νέας Αξονικής Θώρακα και έναρξη INH/RIF/EMB/Lnx εν αναμονή των νέων καλλιιεργειών
4. Αποστολή 3 νέων δειγμάτων πτυέλων, διενέργεια νέας Αξονικής Θώρακα και έναρξη αντιφυματικής αγωγής με τα αποτελέσματα των νέων καλλιιεργειών



Νέα Αξονική Θώρακα (1 μήνα μετά την λήψη ΙΝΗ)



❖ Σημαντική **βελτίωση** των παθολογικών ευρημάτων

❖ Ήπια διογκωμένος υποτροπιδικός L/N

❖ Βελτίωση “tree in bud”



Επί αμφίβολης ευαισθησίας του MTb στην INH..

- ❖ Αποστολή νέων δειγμάτων πτυέλων
- ❖ Προσθήκη INH στο θεραπευτικό σχήμα εν αναμονή των νέων καλλιεργειών χωρίς να βασιζόμαστε σε αυτή
- ❖ Προσθήκη φαρμάκων που θεωρούμε **βάσιμα** ότι είναι **δραστικά** και δεν έχουν ξαναχρησιμοποιηθεί
- ❖ Απαραίτητη η **διενέργεια μοριακού ελέγχου ευαισθησίας στην RIF** (Line-probe assays και Xpert MTB/RIF)

XpertTB/RIF

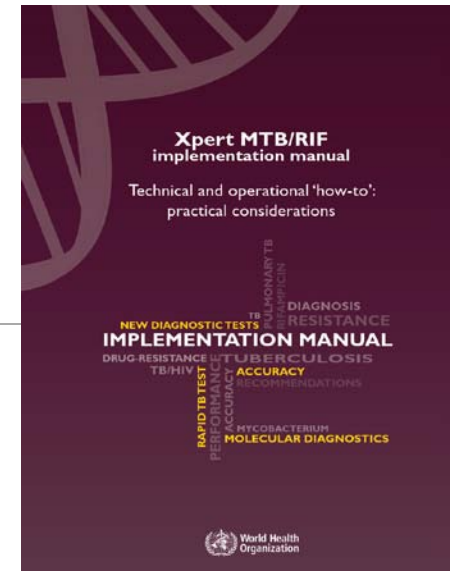
❖ Η αντοχή στην R συνδέεται με μεταλλάξεις στο **rpoB** στο 97% των περιπτώσεων

❖ Ανίχνευση TB

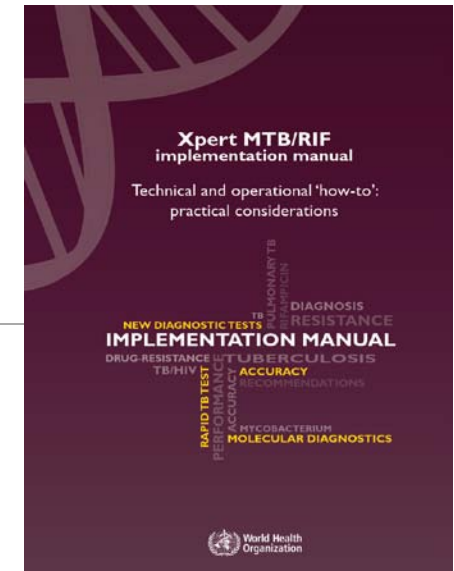
- Ευαισθησία =>98% σε SS+ δείγμα 68% σε SS- δείγματα
- Πολύ υψηλή ειδικότητα => 99%
- Ψευδώς (+) αποτελέσματα οφείλονται πιθανά σε νεκρούς βάκιλλους MTb που δεν ανιχνεύονται στην καλλιέργεια

❖ Αντοχή στην RIF

- Το αρνητικό αποτέλεσμα αποκλείει την αντοχή (NPV: 98%)
- Το θετικό αποτέλεσμα αξιολογείται ανάλογα με την συχνότητα αντοχής στην υπό αξιολόγηση περιοχή (>90% όταν η τοπική συχνότητα αντοχής είναι >15%)



XpertTB/RIF-Ποιοι πρέπει να εξεταστούν



WHO's updated policy 2014

- ❖ Group A
 - ❖ Group B
- STRONG**
reccomendation

WHO's updated policy document continues to strongly advise that Xpert MTB/RIF be used as the initial diagnostic test in both adults and children who are **at risk of MDR-TB** or **HIV-associated TB**, and that these two groups should be prioritized for testing with Xpert MTB/RIF when resources are limited.

- ❖ Group C
 - ❖ Group D
- CONDITIONAL**
reccomendation

The updated WHO policy document recommends using the Xpert MTB/RIF assay for **all individuals (adults and children) suspected of having TB**. These recommendations are conditional acknowledging significant resource implications should programmes decide to test everyone suspected of having TB (a sizeable group in many

countries) using the Xpert MTB/RIF assay. The recommendation for adults is based on stronger body of evidence than for children, however given the diagnostic difficulties in paediatric TB diagnosis, children may be prioritized for Xpert MTB/RIF testing if resources are limited.

Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children

David M. Lewinsohn,^{1,a} Michael K. Leonard,^{2,a} Philip A. LoBue,^{3,a} David L. Cohn,⁴ Charles L. Daley,⁵ Ed Desmond,⁶ Joseph Keane,⁷ Deborah A. Lewinsohn,¹ Ann M. Loeffler,⁸ Gerald H. Mazurek,³ Richard J. O'Brien,⁹ Madhukar Pai,¹⁰ Luca Richeldi,¹¹ Max Salfinger,¹² Thomas M. Shinnick,³ Timothy R. Sterling,¹³ David M. Warshauer,¹⁴ and Gail L. Woods¹⁵

2017

We suggest performing a diagnostic nucleic acid amplification test (NAAT), rather than not performing a NAAT, on the initial respiratory specimen from patients suspected of having pulmonary TB (*conditional recommendation, low-quality evidence*).

Xpert MTB/RIF Ultra assay

WHO 2017

- ❖ Σύσταση για αντικατάσταση του Xpert/RIF με το Xpert/RIF Ultra
- ❖ Ίδιος αναλυτής με το Xpert – **Νεώτερο λογισμικό** και **δοχείο συλλογής δειγμάτων**
- ❖ 137 ασθενείς με Z-N (-) και (+) καλλιέργεια MTB στα πτύελα:
 - Ευαισθησία Xpert Ultra και Xpert =>63% και 46% αντίστοιχα
- ❖ **Μεγαλύτερη ευαισθησία** του Xpert Ultra στην ανίχνευση MTB σε **δείγματα με Z-N (-) και καλλιέργεια (+)**, στα **παιδιά**, στους **HIV(+)** ασθενείς και στην **εξωπνευμονική TB** (ιδιαίτερα ENY)



- World Health Organization. Next-generation Xpert® MTB/RIF Ultra assay recommended by WHO
- Xpert MTB/RIF Ultra for detection of Mycobacterium tuberculosis and rifampicin resistance: a prospective multicentre diagnostic accuracy study

Η ασθενής μας...

2 μήνες μετά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής

- ❖ (+) καλλιέργεια νέων δειγμάτων πτυέλων=> DST: ευαισθησία σε όλα τα πρωτεύοντα
- ❖ Διακοπή Lvx και συνέχιση INH/RIF/EMB έως την ολοκλήρωση 9μήνου

Με δεδομένη την ακτινολογική βελτίωση της ασθενούς
πρέπει να διακοπεί ο αντι-TNFα παράγοντας;

1. Ναι
2. Όχι



Με δεδομένη την ακτινολογική βελτίωση της ασθενούς
πρέπει να διακοπεί ο αντι-TNFα παράγοντας;

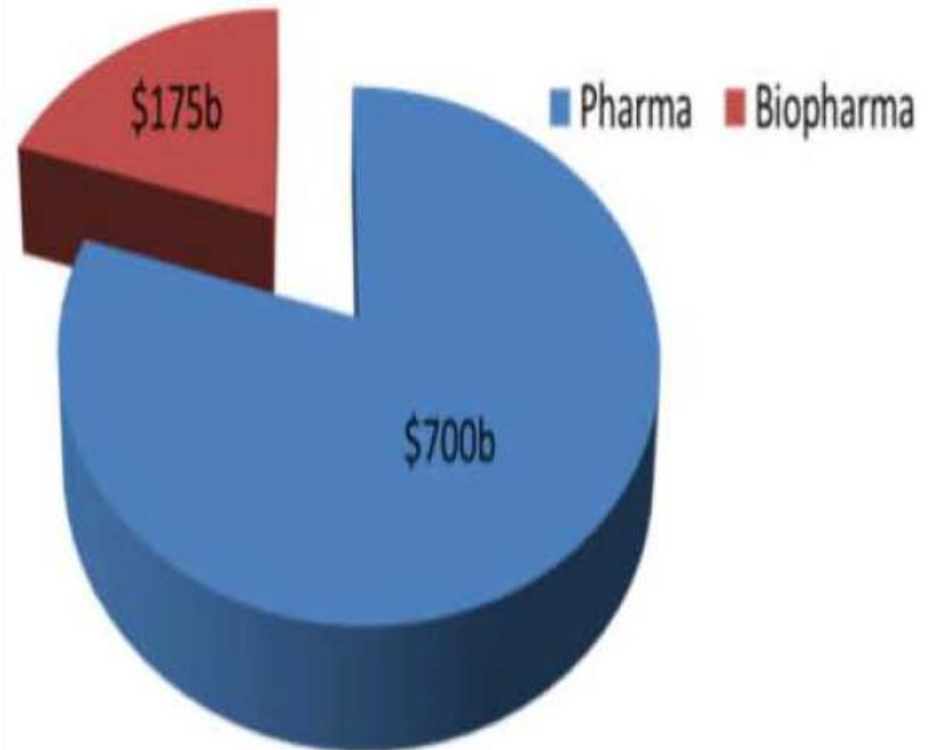
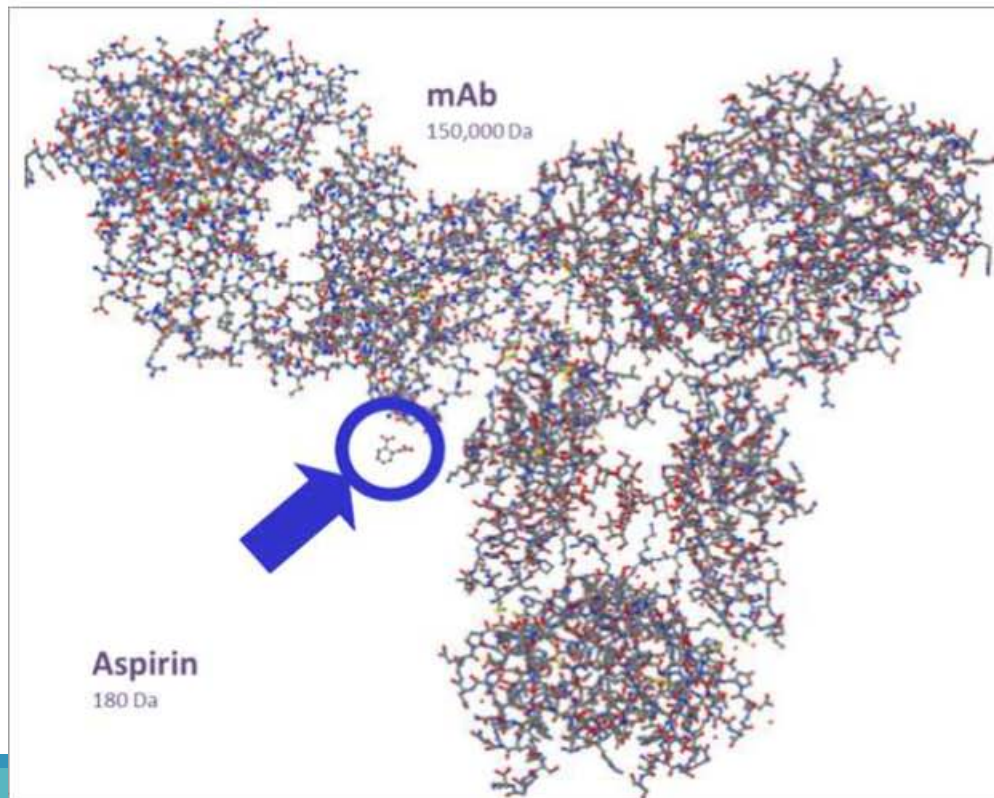
1. **Ναι**

2. Όχι



Βιολογικοί Παράγοντες

- ❖ Μακρομοριακά προϊόντα βιοτεχνολογίας
- ❖ Τροποποιούν τη λειτουργία κυττάρων και μεσολαβητών φλεγμονής
- ❖ Παρεμβαίνουν στην φυσική πορεία της νόσου



Βιολογικοί Παράγοντες

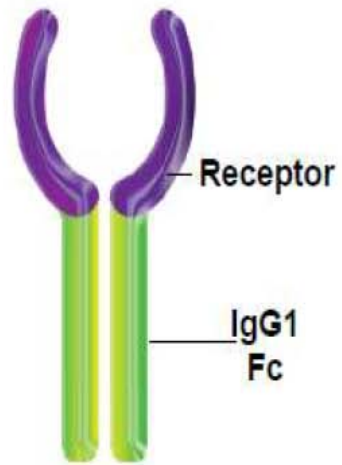
[abatacept](#) ([Orencia](#))
[abciximab](#) ([ReoPro](#))
[abobotulinumtoxinA](#) (Dysport)
[adalimumab](#) (Humira)
[adalimumab-atto](#) (Amjevita)
[ado-trastuzumab](#) emtansine (Kadcyla)
[afibercept](#) (Eylea)
[agalsidase beta](#) (Fabrazyme)
[albiglutide](#) (Tanzeum)
[aldesleukin](#) ([Proleukin](#))
[alemtuzumab](#) ([Campath](#), Lemtrada)
[alglucosidase alfa](#) (Myozyme, Lumizyme)
[alirocumab](#) (Praluent)
[alteplase, cathflo activase](#) ([Activase](#))
[anakinra](#) ([Kineret](#))
[asfotase alfa](#) (Strensiq)
[asparaginase](#) ([Elspar](#))
[asparaginase erwinia chrysanthemi](#) (Erwinaze)
[atezolizumab](#) (Tecentriq)
[basiliximab](#) ([Simulect](#))
[becaplermin](#) ([Regranex](#))
[belatacept](#) (Nulojix)
[belimumab](#) ([Benlysta](#))
[bevacizumab](#) ([Avastin](#))
[bezlotoxumab](#) (Zinplava)
[blinatumomab](#) (Blincyto)
[brentuximab vedotin](#) (Adcetris)
[canakinumab](#) (Ilaris)
[capromab pendetide](#) (ProstaScint)
[certolizumab](#) pegol ([Cimzia](#))
[cetuximab](#) (Erbix)
[collagenase](#) ([Santyl](#))
[tbo-filgrastim](#) (Granix)
[tenecteplase](#) (TNKase)

[ixekizumab](#) (Taltz)
[laronidase](#) (Aldurazyme)
[mepolizumab](#) (Nucala)
[methoxy polyethylene glycol-epoetin beta](#) (Mircera)
[metreleptin](#) (Myalept)
[natalizumab](#) ([Tysabri](#))
[necitumumab](#) (Portrazza)
[nivolumab](#) (Opdivo)
[obiltoximab](#) (Anthim)
[obinutuzumab](#) (Gazyva)
[ocriplasmin](#) (Jetrea)
[ofatumumab](#) (Arzerra)
[olaratumab](#) (Lartruvo)
[omalizumab](#) ([Xolair](#))
[onabotulinumtoxinA](#) ([Botox](#))
[oprelvekin](#) ([Neumega](#))
[palifermin](#) (Kepivance)
[palivizumab](#) ([Synagis](#))
[panitumumab](#) (Vectibix)
[parathyroid hormone](#) (Natpara)
[pegaspargase](#) ([Oncaspar](#))
[pegfilgrastim](#) ([Neulasta](#))
[peginterferon alfa-2a](#) (Pegasys)
[peginterferon alfa-2b](#) (PegIntron, Sylatron)
[peginterferon beta-1a](#) ([Plegridy](#))
[pegloticase](#) (Krystexxa)
[pembrolizumab](#) (Keytruda)
[pertuzumab](#) (Perjeta)
[ramucirumab](#) (Cyramza)
[ranibizumab](#) (Lucentis)
[rasburicase](#) ([Elitek](#))
[raxibacumab](#)
[reslizumab](#) (Cinqair)
[reteplase](#) (Retavase)
[rilonacept](#) (Arcalyst)
[rimabotulinumtoxinB](#) (Myobloc)
[rituximab](#) ([Rituxan](#))
[romiplostim](#) (Nplate)
[sargramostim](#) ([Leukine](#))
[ziv-aflibercept](#) (Zaltrap)
[siltuximab](#) (Sylvant)

[collagenase clostridium histolyticum](#) ([Xiaflex](#))
[daclizumab](#) (Zenapax)
[daclizumab](#) (Zinbryta)
[daratumumab](#) (Darzalex)
[darbepoetin alfa](#) ([Aranesp](#))
[denileukin diftitox](#) ([Ontak](#))
[denosumab](#) (Prolia, Xgeva)
[dinutuximab](#) (Unituxin)
[dornase alfa](#) ([Pulmozyme](#))
[dulaglutide](#) ([Trulicity](#))
[ecallantide](#) (Kalbitor)
[eculizumab](#) (Soliris)
[elosulfase alfa](#) (Vimizim)
[elotuzumab](#) (Empliciti)
[epoetin alfa](#) ([Epoen/Procrit](#))
[etanercept](#) ([Enbrel](#))
[etanercept-szss](#) (Erelzi)
[evolocumab](#) (Repatha)
[filgrastim](#) ([Neupogen](#))
[filgrastim-sndz](#) (Zarxio)
[follitropin alpha](#) (Gonal f)
[galsulfase](#) (Naglazyme)
[glucarpidase](#) (Voraxaze)
[golimumab](#) ([Simponi](#))
[golimumab injection](#) (Simponi Aria)
[ibritumomab tiuxetan](#) ([Zevalin](#))
[idarucizumab](#) (Praxbind)
[idursulfase](#) (Elaprase)
[incobotulinumtoxinA](#) (Xeomin)
[infliximab](#) ([Remicade](#))
[infliximab-dyyb](#) (Inflectra)
[interferon](#) alfa-2b (Intron A)
[interferon alfa-n3](#) (Alferon N Injection)
[interferon beta-1a](#) (Avonex, [Rebif](#))
[interferon beta-1b](#) (Betaseron, Extavia)
[interferon gamma-1b](#) (Actimmune)
[ipilimumab](#) (Yervoy)
[sebelipase alfa](#) (Kanuma)
[secukinumab](#) (Cosentyx)
[tocilizumab](#) ([Actemra](#))
[trastuzumab](#) ([Herceptin](#))
[ustekinumab](#) ([Stelara](#))
[vedolizumab](#) (Entyvio)

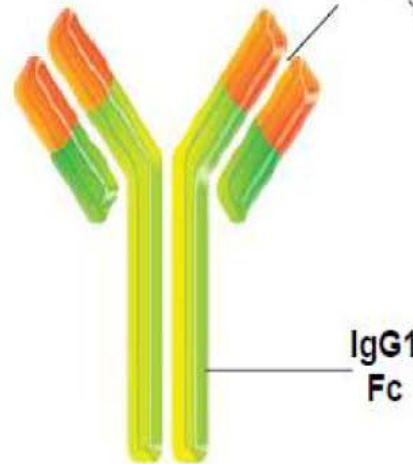
3 κατηγορίες αντι TNF και 5 φάρμακα

Etanercept
(Enbrel®)



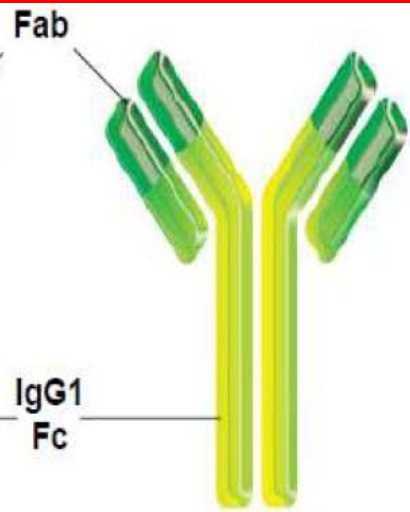
□ Human recombinant receptor/Fc fusion protein

Infliximab
(Remicade®)



□ Monoclonal antibody

Adalimumab (Humira®)
Golimumab (Simponi®)



■ = murine ■ = human

Certolizumab
pegol
(Cimzia™)



□ PEGylated humanized Fab' fragment

Σχετικός κίνδυνος ενεργού Φυματίωσης

Biologic	FDA-approved indications (as of 1 November 2016) ^a		RR of TB compared to that in the general population
Adalimumab	AS, JIA, RA, Ps, PsA, Crohn's, UC	Humira	29.3 (95% CI, 20.3–42.4) (3) based on SIR (standardized for age and sex)
Infliximab	AS, RA, Ps, PsA, Crohn's, UC	Remicade	18.6 (95% CI, 13.4–25.8) (3) based on SIR (standardized for age and sex)
Etanercept	AS, JIA, RA, Ps, PsA	Enbrel	1.8 (95% CI, 0.7–4.3) (3) based on SIR (standardized for age and sex) 3.5
Certolizumab pegol	AS, RA, PsA, Crohn's	Cimzia	No definite increase in RR in pooled data from RCTs (4)
Golimumab	AS, RA, PsA, UC	Simponi	No definite increase in RR in pooled data from RCTs (5)
Rituximab Mabthera	Chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, RA		No definite increase in RR in pooled data from RCTs (6)
Tocilizumab	JIA, RA	Roactemra	No definite increase in RR in pooled data from RCTs (7)
Vedolizumab	UC, Crohn's	Entyvio	No definite increase in RR from drug safety data (8)
Ustekinumab	Ps, PsA, Crohn's	Stelara	No definite increase in RR from drug safety data (9) First choice in patients with PsA at high infection and TB risk (10)
Abatacept	JIA, RA	Orencia	No definite increase in RR in pooled data from RCTs (6)

^aAS, ankylosing spondylitis; Crohn's, Crohn's disease; JIA, juvenile idiopathic arthritis; Ps, plaque psoriasis; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; RCTs, randomized controlled trials; UC, ulcerative colitis.

❖ Υψηλότερος κίνδυνος μετά από λήψη **Adalimumab** και **Infliximab** συγκριτικά με Etanercept

❖ Παρόλο που η χορήγηση **Golimumab** δεν φαίνεται να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ενεργού TB, έχουν περιγραφεί περιστατικά ενεργού TB μετά τη λήψη τους

Έναρξη Θεραπείας LTBI προ λήψης anti TNFa

Table 4.1 High-Priority Candidates for LTBI Treatment Using a TST or IGRA.¹

<p><i>People in these groups should be given high priority for LTBI treatment if they have a positive IGRA result or a TST reaction that is <u>5 or more millimeters</u></i></p>	<p><i>People in these groups should be given high priority for LTBI treatment if they have a positive IGRA result or a TST reaction that is <u>10 or more millimeters</u></i></p>
<ul style="list-style-type: none"> ■ Recent contacts of people with infectious TB disease ■ People living with HIV ■ People with chest x-ray findings suggestive of previous TB disease ■ Patients with organ transplants ■ Other immunosuppressed patients (for example, patients on prolonged therapy with corticosteroids equivalent to/greater than 15mg per day of prednisone for one month or more or those taking TNF-alpha antagonists) 	<ul style="list-style-type: none"> ■ People who have come to the U.S. from areas of the world where TB is common (for example, Asia, Africa, Eastern Europe, Russia, or Latin America) ■ People who abuse drugs ■ People who live or work in high-risk congregate settings (for example, nursing homes, correctional facilities, homeless shelters, hospitals, or other health care facilities) ■ People who work in mycobacteriology laboratories ■ People with medical conditions that increase the risk for TB disease (for example, silicosis, diabetes mellitus, severe kidney disease, certain types of cancer, and certain intestinal conditions) ■ Children younger than 5 years of age ■ Infants, children, and adolescents exposed to adults in high-risk groups



¹ See *Module 3, Targeted Testing and the Diagnosis of Latent Tuberculosis Infection and Tuberculosis Disease*, for information on interpreting a TST or IGRA result. In certain circumstances, people may be given LTBI treatment even if they do not have a positive TST or IGRA result (see the Special Considerations for LTBI Treatment section in this Module).

Before starting treatment for LTBI, patients should receive a medical evaluation to exclude TB disease.

Ενεργός Φυματίωση υπό anti TNFa

Μέσος χρόνος εμφάνισης από την έναρξη του anti-TNF παράγοντα

- *infliximab* => 5.5 μήνες
- *etanercept* => 13.4 μήνες
- *adalimumab* => 18.5 μήνες

❖ Συχνή η **άτυπη παρουσίαση**

- 50% Εξωπνευμονική Φυματίωση
- 15-20% Γενικευμένη Φυματίωση

❖ **Θνητότητα 18%**

Ενεργός Φυματίωση υπό anti-TNFα

- ❖ Η **έναρξη της Αντιφυματικής αγωγής** πρέπει να γίνεται **άμεσα** με την κλινική υποψία της νόσου, εν αναμονή μικροβιολογικής επιβεβαίωσης από κατάλληλο δείγμα και ανεξάρτητα από το ιστορικό λανθάνουσας φυματίωσης ή/και λήψης αγωγής στο παρελθόν
- ❖ Η **θεραπεία με τον anti-TNFα παράγοντα** θα πρέπει να **διακόπτεται** τη στιγμή της διάγνωσης ενεργού φυματίωσης, τουλάχιστον προσωρινά
- ❖ Δεν είναι σαφές ποιος είναι ο καταλληλότερος χρόνος για την **επανεναρξη του βιολογικού παράγοντα** -συνήθως μετά την ολοκλήρωση της αντιφυματικής **αγωγής-τουλάχιστον μετα την εντατική φάση θεραπείας (3 μήνες)**
- ❖ Στην **επανεισαγωγή** θα πρέπει να προτιμάται **παράγοντας με μικρότερο κίνδυνο**
- ❖ Η **διάρκεια της αντιφυματικής θεραπείας** θα πρέπει πιθανώς να **παρατείνεται στους 9 μήνες**
- ❖ Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ανά εξάμηνο για 2 έτη μετά το πέρας της θεραπείας
- ❖ Οι ασθενείς θα πρέπει να **εκπαιδεύονται** για την **αναγνώριση συμπτωμάτων** συμβατών με **υποτροπή της νόσου**

Η ασθενής στον 3^ο μήνα αντιφυματικής θεραπείας εμφανίζει πυρετό και επιδείνωση της λεμφαδενοπάθειας. Τι μπορεί να συμβαίνει;

1. Ανάπτυξη δευτεροπαθούς ανθεκτικότητας
2. Σύνδρομο IRIS
3. Κοινή μικροβιολογική λοίμωξη
4. Μη συμμόρφωση στη θεραπεία

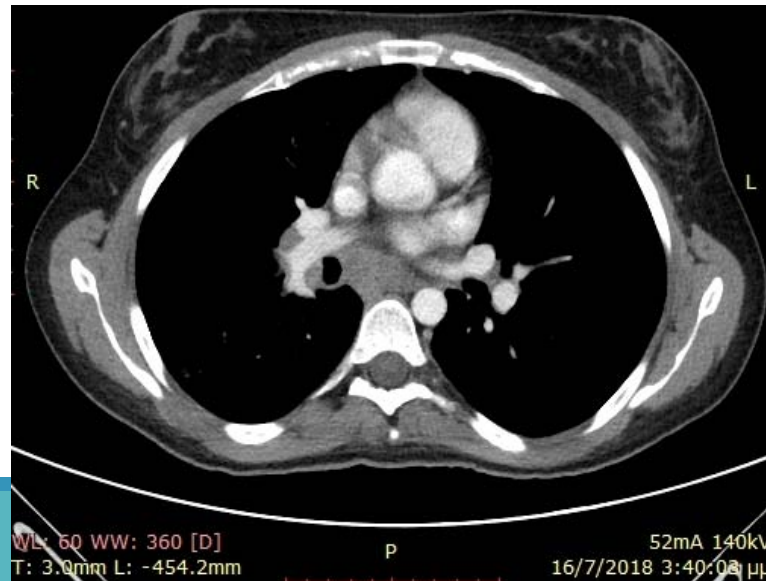
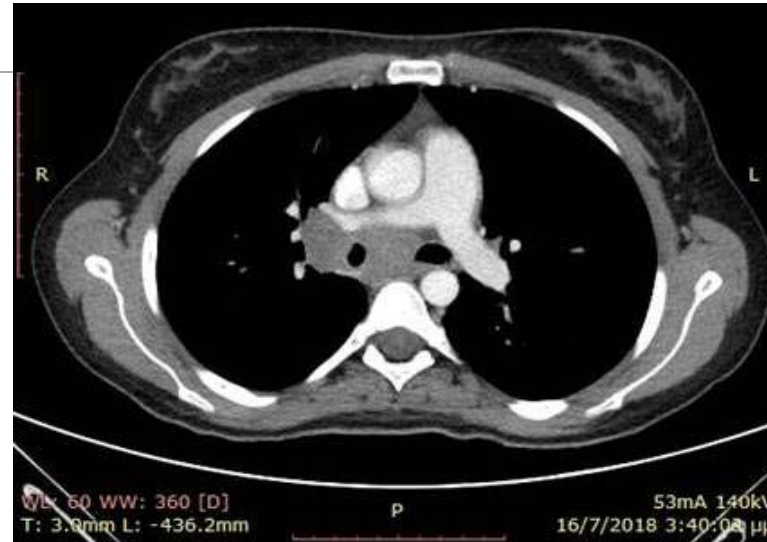
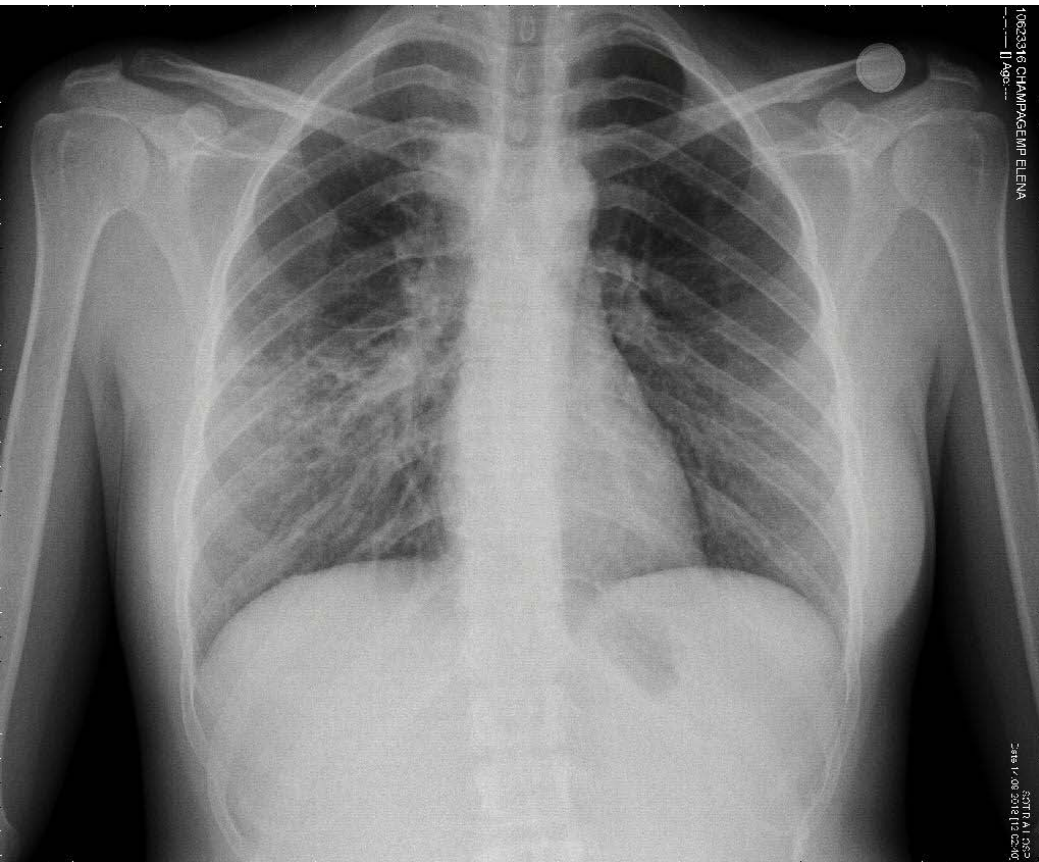


Η ασθενής στον 3^ο μήνα αντιφυματικής θεραπείας εμφανίζει πυρετό και επιδείνωση της λεμφαδενοπάθειας. Τι μπορεί να συμβαίνει;

1. Ανάπτυξη δευτεροπαθούς ανθεκτικότητας
2. **Σύνδρομο IRIS**
3. Κοινή μικροβιολογική λοίμωξη
4. Μη συμμόρφωση στη θεραπεία



ΑΚΤΙΝΟΓΡΑΦΙΑ ΘΩΡΑΚΟΣ ΚΑΙ CT ΘΩΡΑΚΟΣ



Σύνδρομο IRIS-Παράδοξη Αντίδραση

- ❖ Συμβαίνει στο **~ 7% των ασθενών** που ελάμβαναν anti-TNF και πιο συχνά σε αυτούς με γενικευμένη νόσο
- ❖ **Συνήθως** εμφανίζεται στις **45 ημέρες** από την έναρξη της αγωγής και **110 ημέρες** από τη διακοπή του βιολογικού παράγοντα
- ❖ **Πυρετός-νέα πνευμονικά διηθήματα-επιδείνωση ή εμφάνιση λεμφαδενοπάθειας**
- ❖ Η διάγνωση γίνεται **εξ' αποκλεισμού**
- ❖ Η **προσθήκη κορτιζόνης** σε υψηλές δόσεις επισπεύδει την υποχώρηση (4 εβδομάδες)

Ευχαριστώ για την προσοχή
σας