



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Ι. ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ ΑΘΑΝΑΤΟΥ ΕΛΛΗ

«ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΥΠΟ ΑΓΩΓΗ ΜΕ ΒΙΟΛΟΓΙΚΟΥΣ
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΓΙΑ ΠΑΘΗΣΕΙΣ ΤΟΥ ΕΡΕΙΣΤΙΚΟΥ
ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ»

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ: Ε. ΚΑΣΣΗ

ΕΠΙΚΟΥΡΗ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ ΣΧΟΛΗΣ ΕΘΝΙΚΟΥ &
ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΑΘΗΝΩΝ

ΑΘΗΝΑ 2013

Βιογραφικό σημείωμα

Στοιχεία επικοινωνίας Διεύθυνση: Βύρωνος 6 Τρίκαλα 42100

Τηλ/fax: 2431077074

Κινητό : 6936706002

e-mail: elliang@hotmail. com

Προσωπικά στοιχεία

Όνοματεπώνυμο: **Αγγελοπούλου Αθανάτου Έλλη**
Ημερομηνία και τόπος γέννησης: 8 Ιουνίου 1972, Αθήνα
Οικογενειακή Κατάσταση: Έγγαμος, δύο τέκνα

Επαγγελματική εμπειρία

14/10/2011 Έναρξη ιδιωτικού ρευματολογικού ιατρείου
στην πόλη των Τρικάλων.

20/8/2009-19/8/2010 Επικουρικός ιατρός στο
Ρευματολογικό τμήμα του ΓΝΑ «**ο Ευαγγελισμός**» υπό τη
διεύθυνση του κου Χ. Σφοντούρη

31/12/2004-10/05/2009 : Ρευματολογική εξειδίκευση στο
Ρευματολογικό τμήμα του Γ.Ν.Α. Νοσοκομείου «**ο
Ευαγγελισμός**» υπό τη διεύθυνση της κας Ι. Ρηγάτου
Κάππου (12/04-6/07) και του κου Δ. Καραμήτσου (6/07-
5/09)

01/07/2004-15/12/2004: Εθελόντρια Ιατρός στα
Πολυιατρεία Αθηνών των Ιατρών Χωρίς Σύνορα

5/9/2002- 16/06/2004: Παθολογία στο Β' Παθολογικό
Τμήμα του Γ. Ν. **ΘΡΙΑΣΙΟ** υπό τη διεύθυνση του κου
Σ. Μανέτα (9/02-6/03) και του κου Α. Αντωνόπουλου
(6/03-6/04)

15/9/2001-15/3/2002: Συντονιστής του Ιατρικού Τμήματος προγράμματος για την πρόληψη και καταπολέμηση της ελονοσίας στην **Αιθιοπία** με τους **Ιατρούς Χωρίς Σύνορα (MSF)**

6/2000-5/2001: Υπηρεσία Υπαίθρου **ΚΕΝΤΡΟ ΥΓΕΙΑΣ ΔΥΤ. ΦΡΑΓΚΙΣΤΑΣ, ΠΕΡΙΦΕΡΕΙΑΚΟ ΙΑΤΡΕΙΟ ΑΓΡΑΦΩΝ ΕΥΡΥΤΑΝΙΑΣ** Καλυπτόμενη Περιοχή: Άγραφα, Επινιανά, Μοναστηράκι

3/2000-5/2000: Τρίμηνη εκπαίδευση **ΝΟΜΑΡΧΙΑΚΟ ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΚΑΡΠΕΝΗΣΙΟΥ**

3/1992-8/1992: Υποστήριξη Διεύθυνσης Πωλήσεων Επιμέλεια έκδοσης με Τίτλο: Παρουσίαση των Οργανισμών-Μελών της Ε.Ε. **ΕΥΡΩΠΑΪΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΤΥΠΟΠΟΙΗΣΗΣ (CEN), ΒΕΛΓΙΟ**

Σπουδές

1992-1999: Πτυχίο Ιατρικής Σχολής

UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES, ΒΕΛΓΙΟ

Diplome de Docteur en Medecine, Chirurgie et Accouchements

1994-1995: Υποτροφία Διαπανεπ/κής Συνεργασίας (Erasmus), 3ο έτος Ιατρικής Σχολής **ΑΡΙΣΤΟΤΕΛΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ**

1984-1990: Απολυτήριο Λυκείου

ΑΜΕΡΙΚΑΝΙΚΟ ΚΟΛΕΓΙΟ ΑΓ. ΠΑΡΑΣΚΕΥΗΣ (Pierce College)

**Ανακοινώσεις
σε συνέδρια**

**2007 Chest Conference-The European Society of
Thoracic Imaging, Αθήνα 8-10 Ιουνίου 2007**

*Association of Lung Pathology With Connective Tissue
Disease* Baltouka A., Exarhos D., Zigouris N., Mihas C.,
Angelopoulou Athanatu E., Kappou Rigatu I., Malagari
K., Alexopoulou E.

**19^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ρευματολογίας,
Αθήνα 29 Νοεμβρίου-2 Δεκεμβρίου 2006**

*Οπίσθια Πλακώδης Πολυεστιακή Μελαχρωματική
επιθηλιοπάθεια σαν Πρώτη Εκδήλωση σε Άρρωστη 23
Ετών με Αταξινόμητο Νόσημα Συνδετικού Ιστού*
Σφοντούρης Χ., Λιναρδή Χ., Αγγελοπούλου Αθανάτου Ε.,
Ζυγούρης Ν., Κοτσαλίδου Α., Κάππου Ρηγάτου Ι.

*Ασθενής 35 Ετών με Πυραμιδική Συνδρομή, Γνωσιακού
Τύπου Διαταραχή και Ακροοστεόλυση σε Συστηματικό
Ερυθηματώδη Λύκο* Κουτρούμπας Α., Παπαδάκος Β.,
Αγγελοπούλου Αθανάτου Ε., Ζυγούρης Ν., Κασκαρέλης Ι.,
Κάππου Ρηγάτου Ι.

*Αγκυλωτική Σπονδυλίτιδα με Νόσο Crohn σε Ασθενή με Α-
βηταλιποπρωτεϊναιμία* Ε Αγγελοπούλου Αθανάτου Ε.,
Παπαδάκος Β, Ζυγούρης Ν., Μάντζαρης Γ., Κάππου
Ρηγάτου Ι.

**32^ο Ετήσιο Πανελλήνιο Συνέδριο, Αθήνα 9-13 Μαΐου
2006**

*Σύνδρομο Gitelman σε Ενήλικο Ασθενή με Κρίση
Ψευδοουρικής Αρθρίτιδας* Αγγελοπούλου Αθανάτου Ε.,
Μαραγκού Μ., Ζυγούρης Ν., Κουτρούμπας Α., Αποστόλου
Α., Πολίτης Ε., Κάππου Ρηγάτου Ι.

**XI Mediterranean Congress of Rheumatology,
Ηράκλειο Κρήτης 22-24 Σεπτεμβρίου 2005**

*Pyoderma Gangrenosum as a Late Manifestation of SLE in
a 70 Year Old Female*

Angelopoulos-Athanatou E., Sfontouris Ch., Zigouris N.,
Skrepetou P., Pandelidaki A., Kappou-Rigatou I.

**11^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογίας, Αθήνα 10-15
Οκτωβρίου 2005**

*Οξεία Προσβολή ΚΝΣ Ισχαιμικής Αιτιολογίας σε Ασθενή με
Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ) με Ακτινολογική
Εικόνα Συριγγομυελίας*

Αγγελοπούλου Αθανάτου Έλλη, Σφοντούρης Χαράλαμπος,
Κουτρούμπας Αθανάσιος, Μαραγκού Μαρία, Μπάρμπα
Βασιλική, Ματίκας Νικόλαος, Κάππου Ρηγάτου Ίρις

**9^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Παθολογίας, Αθήνα 6-11
Οκτωβρίου 2003**

*Μυελοδυσπλαστικό Σύνδρομο και νόσος Αδαμαντιάδη
Behcet*

Συμπάρδη Στυλιανή, Σκουλάξενου Άννα, Πολύζου
Αρχοντούλα, Μακίνα Άννα, Δημόπουλος Δημήτρης,
Αγγελοπούλου Αθανάτου Έλλη, Μανέτας Στυλιανός

*Διακύμανση Επιπέδων Τρανσαμινασών σε Ασθενείς
Παθολογικής μονάδας(Αξιολόγηση-Διερεύνηση-
Επαγρύπνηση) Συμπάρδη Στυλιανή, Γουγουρέλα
Ευρυδίκη, Αγγελοπούλου Αθανάτου Έλλη, Τσενικλίδη
Ερμιόνη, Αντωνόπουλος Ανδρέας, Μανέτας Στυλιανός*

**8^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γεροντολογίας- Γηριατρικής
2004**

*Σύνδρομο Υποκλοπής Σπονδυλοβασικού Συστήματος σε
Ετερόπλευρη Πλήρη Απόφραξη Έσω Καροτίδας*

Συμπάρδη Στυλιανή, Μπάλια Ιωάννα, Ανυφαντή Χρύσα,
Τσενικλίδη Ερμιόνη, Αγγελοπούλου Αθανάτου Έλλη,
Σκουλάξενου Άννα, Αντωνόπουλος Ανδρέας

**15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Γενικής Ιατρικής, Κως 14-18
Απριλίου 2004**

*Συσχέτιση Επιπλοκών Νοσηλείας και Τελικής Έκβασης
Ασθενών με Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο, με την Ηλικία,
τις Ημέρες Νοσηλείας και Βιοχημικούς και Αιματολογικούς
Δείκτες Εισόδου*

Δημόπουλος Δ., Ανυφαντή Χ., Μπάλια Ι., Συμπάρδη Σ.,
Σκουλάξενου Α., Ζαφείρης Α., Μπελιά Ε., Αγγελοπούλου
Αθανάτου Ε., Τσενικλίδη Ε., Μακίνα Α., Αντωνόπουλος Α.

**Εργασίες-
Παρουσιάσεις**

**Συγκέντρωση Επιστημονικής Ένωσης, παρουσίαση
περιστατικού Δώμα ΓΝΑ 'ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ' 8
Ιανουαρίου 2007**

Εμπύρετος Ολιγοαρθρίτιδα με Ηλεκτρολυτικές Διαταραχές

**Ημερίδα με θέμα τους anti-TNF παράγοντες στο Δώμα
του ΓΝΑ 'ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ' Οκτώβριος 2006**

*Οροαρνητικές σπονδυλοαρθροπάθειες και anti-TNF
παράγοντες*

**Συγκέντρωση Επιστημονικής Ένωσης, παρουσίαση
περιστατικού Δώμα ΓΝΑ 'ο ΕΥΑΓΓΕΛΙΣΜΟΣ' 6
Δεκεμβρίου 2006**

*Ασθενής με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο και
Παραπάρεση*

1999: UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES, ΒΕΛΓΙΟ

«Διαγνωστική Αξία Του Test Αμινοπυρίνης (TRA) Και Του
Ηπατοσπληνικού Σπινθηρογραφήματος Με Τεχνητό (Tc

99m) Σε Σύγκριση Με Τις Κλασικές Απεικονιστικές Μεθόδους Στη Μη Επεμβατική Διάγνωση Της Κίρρωσης Του Ήπατος» (Πτυχιακή Εργασία)

1998: **UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES, ΒΕΛΓΙΟ**

«Εμπύρετο Αγνώστου Αιτιολογίας- Πυελονεφρίτιδα σε Βρέφη», Παιδιατρική

**Εξειδικευμένα
Σεμινάρια**

2012 Σειρά Σεμιναρίων – Κλινικών Φροντιστηρίων «Υπερηχοτομογραφική απεικόνιση ρευματολογικών νοσημάτων: ενδείξεις και κλινικές εφαρμογές», Λάρισα 15 Σεπτεμβρίου, 13 Οκτωβρίου, 1^η Δεκεμβρίου 2012

2012 Σεμινάριο «Hands-on Training on MRI for the Differential Diagnosis of Spondyloarthritides» Χέρνη Γερμανίας, 14-15 Σεπτεμβρίου 2012

Preceptorship on Ankylosing Spondylitis and Psoriatic Arthritis, Βιέννη, 5-6 Μαΐου 2008

2004 **Γ.Ν.Ε.Θριάσιο, ΚΕΚ:** Αντιμετώπιση των Αθλητικών Κακώσεων

27/9/1999 : **UNIVERSITE LIBRE DE BRUXELLES,
Βρυξέλλες- ΒΕΛΓΙΟ**

Σεμινάριο για την Αντιμετώπιση του Πολυτραυματία

Ξένες Γλώσσες

Γαλλικά: Άριστα (Πτυχίο Ιατρικής από Γαλλόφωνο Πανεπιστήμιο)

Αγγλικά: Άριστα (Proficiency of Cambridge)

Ισπανικά: Επίπεδο αρχαρίων

Μέλος εταιριών

Ελληνικό Ίδρυμα Οστεοπόρωσης (ΕΛ.Ι.ΟΣ) από το 2010

Ελληνική Ρευματολογική Εταιρία (Ε.Ρ.Ε.) από το 2004

Περίληψη

Οι βιολογικοί παράγοντες εντάχθηκαν στη θεραπευτική φαρέτρα για την αντιμετώπιση των παθήσεων του ερειστικού συστήματος τα τελευταία 15 χρόνια. Στη διάθεση μας έχουμε 10 μόρια που στοχεύουν φλεγμονώδεις ρευματικές παθήσεις και στην οστεοπόρωση. Ο μηχανισμός δράσης τους μέσω επίδρασης σε μόρια και κύτταρα που ρυθμίζουν τη φλεγμονή καθώς και οι δημοσιεύσεις μελετών και περιστατικών προβληματίζει ιδιαίτερα την ιατρική κοινότητα ως προς την πιθανή αύξηση των λοιμώξεων που θα μπορούσαν να προκαλέσουν.

Σκοπός και μέθοδοι: Στόχος αυτής της ανασκόπησης είναι να προσδιοριστεί ο κίνδυνος κοινών, σοβαρών και ευκαιριακών λοιμώξεων καθώς και η μελέτη κάποιων ειδικότερων θεαμάτων όπως ο εμβολιασμός, ο κίνδυνος αναζωπύρωσης φυματίωσης και χρόνιων ιογενών λοιμώξεων και η πρόκληση περιεγχειρητικής λοίμωξης. Κύρια πηγή δεδομένων υπήρξε το medline.

Συμπεράσματα και συζήτηση: Οι αντιTNF-α παράγοντες και η τοσιλιζουμάμπη αυξάνουν τον κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης, αλλά με τη μακρόχρονη χορήγηση της θεραπείας ο κίνδυνος μειώνεται σταδιακά. Στους υπόλοιπους βιολογικούς παράγοντες δεν προκύπτει ανάλογη αύξηση.

Ευκαιριακές λοιμώξεις όπως η ιστοπλάσμωση, η πνευμονίτιδα από *P. jirovecii* (PCP) και η λιστερίωση είναι αυξημένες στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιTNF-α παράγοντες ενώ αυξημένος κίνδυνος PCP υπάρχει και στη ριτουξιμάμπη.

Ο κίνδυνος ενεργοποίησης λανθάνουσας φυματίωσης είναι αυξημένος σε ασθενείς που λαμβάνουν αντι TNF-α παράγοντες. Ο προληπτικός έλεγχος και η χημειοπροφύλαξη είναι επιβεβλημένα χωρίς όμως να εξαλείφουν τον κίνδυνο σε όλες τις περιπτώσεις. Αυξημένος κίνδυνος αναζωπύρωσης υπάρχει και για την ηπατίτιδα Β με τους αντι TNF-α παράγοντες και τη ριτουξιμάμπη.

Ο εμβολιασμός κρίνεται ικανοποιητικός σε γενικές γραμμές, με εξαίρεση ίσως τη ριτουξιμάμπη, και απαραίτητος. Ιδανικά γίνεται πριν την έναρξη του

βιολογικού παράγοντα, ενώ η χορήγηση ζώντων εξασθενημένων εμβολίων αποτελεί αντένδειξη.

Περιογχειρητικά οι αντιTNF-α παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης.

Η διαθέσιμη βιβλιογραφία είναι πλούσια αλλά μελετά κυρίως τους αντιTNF-α παράγοντες και ασθενείς που πάσχουν από ρευματοειδή αρθρίτιδα, περιορίζοντας τη δυνατότητα άντλησης ασφαλών και γενικότερων συμπερασμάτων. Η ανάγκη νέων επιστημονικά τεκμηριωμένων στοιχείων, ειδικά για τις νεότερες θεραπείες είναι μεγάλη, μέχρι τότε και λαμβάνοντας υπόψιν τα παρόντα δεδομένα, πρέπει ο κίνδυνος να θεωρείται υπαρκτός, και η ιατρική κοινότητα να είναι σε εγρήγορση και να λαμβάνει όλα τα αναγκαία προληπτικά μέτρα, εμβολιασμούς, και χημειοπροφύλαξη για την ασφάλεια των ασθενών.

Περιεχόμενα

Περίληψη	IX
Περιεχόμενα	XI
Πινάκας Εικόνων	XVIII
Πινάκας Πινάκων	XIX
Πρόλογος	XX
Εισαγωγή	1
1. Βιολογικά προϊόντα	2
1-1 Ορισμός	2
1-2 Βιολογικοί παράγοντες	2
2. Παθήσεις που επωφελούνται από τους βιολογικούς παράγοντες	3
2-1 Ρευματοειδής Αρθρίτιδα	3
2-1-1 Ορισμός	3
2-1-2 Κλινικά χαρακτηριστικά	3
2-1-3 Ακτινολογικά ευρήματα	3
2-1-4 Εργαστηριακά ευρήματα	3
2-1-5 Θεραπεία	4
2-2 Ψωριασική αρθρίτιδα	4
2-2-1 Ορισμός	4
2-2-2 Κλινικά χαρακτηριστικά	4
2-2-3 Ακτινολογικά ευρήματα	4
2-2-4 Εργαστηριακά ευρήματα	5
2-2-5 Θεραπεία	5
2-3 Αγκυλωτική Σπονδυλίτιδα	5
2-3-1 Ορισμός	5
2-3-2 Κλινικά χαρακτηριστικά	5
2-3-3 Ακτινολογικά ευρήματα	6
2-3-4 Εργαστηριακά ευρήματα	6
2-3-5 Θεραπεία	6
2-4 Εντεροπαθητική αρθρίτιδα	6
2-4-1 Ορισμός	6
2-4-2 Χαρακτηριστικά και αντιμετώπιση	6

2-5 Ιδιοπαθής νεανική αρθρίτιδα	6
2-5-1 Ορισμός	6
2-5-2 Υποκατηγορίες	7
2-5-3 Θεραπεία	7
2-6 Οστεοπόρωση	7
2-6-1 Ορισμός	7
2-6-2 Ακτινολογικά ευρήματα	8
2-6-3 Εργαστηριακά ευρήματα	8
2-6-4 Θεραπεία	8
3. Βιολογικοί παράγοντες και παθήσεις του ερειστικού συστήματος	8
3-1 Ινφλιξιμάμπη	9
3-2 Ανταλιμουμάμπη	9
3-3 Ετανερσέπτη	9
3-4 Πεγκυλιωμένη Σερτολιζουμάμπη	10
3-5 Γκολιμουμάμπη	10
3-6 Ανακίρα	10
3-7 Τοσιλιζουμάμπη αναστολέας της IL-6	11
3-8 Αμπατασέπτη	11
3-9 Ριτουξιμάμπη	11
3-10 Δενοζουμάμπη	12
4. Φλεγμονή	12
4-1 Γενικά	12
4-2 Ορισμός	12
4-3 Κύτταρα της φλεγμονής	13
4-4 TNF παράγοντας	13
4-5 Ιντερλευκίνη-1 (IL-1)	13
4-6 Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)	13
4-7 Κυτταρική ανοσία	14
4-8 Χυμική ανοσία	14
4-9 Το σύστημα RANK-RANKL	15

4-10 Συμπέρασμα	15
5. Κοινές και σοβαρές λοιμώξεις υπό βιολογικούς παράγοντες	16
5-1 Γενικά	16
5-2 ΑντιTNF-α παράγοντες	17
5-2-1 Γενικά	17
5-2-2 Μελέτες και μεταanalύσεις	17
5-2-2-1 Ρευματοειδής αρθριτιδα	17
5-2-2-2 Ψωριασική αρθριτιδα	22
5-2-2-3 Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα	22
5-2-3 Δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης- εθνικών βάσεων δεδομένων	22
5-2-4 Συμπεράσματα	25
5-3 Ανακίνρα	26
5-3-1 Κλινικές μελέτες, ανασκοπήσεις, μεταanalύσεις	26
5-3-2 Συμπέρασμα	27
5-4 Αμπατασέπτη	27
Ανασκοπήσεις, μεταanalύσεις 5-4-1	27
5-4-2 Αμπατασέπτη σε συνδυασμό με αντιTNF-α	28
5-4-3 Σύγκριση αμπατασέπτης-ινφλιξιμάμπης	28
5-4-4 Συμπέρασμα	29
5-5 Τοσιλιζουμάμπη	29
5-5-1 Μεταanalύσεις	30
5-5-2 Μελέτες με ιδιαίτερο ενδιαφέρον	31
5-5-3 Φαρμακοεπαγρύπνηση	31
5-5-4 Συμπεράσματα	32
5-5 Ριτουξιμάμπη	33
Ανασκοπήσεις, μεταanalύσεις 5-5-1	33
5-5-2 Μελέτες σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για λοιμώξεις	33
5-5-3 Συνδυασμός ριτουξιμάμπης με άλλους βιολογικούς παράγοντες	34
5-5-4 Εθνικές βάσεις δεδομένων	34
5-5-5 Η ριτουξιμάμπη σε άλλες παθολογικές καταστάσεις	35
5-5-6 Συμπεράσματα	35
5-6 Δενοσουμάμπη	36
5-6-1 Γενικά	36
5-6-2 Δεδομένα μελετών	36
Συμπέρασμα 5-6-3	37
6. Ευκαιριακές λοιμώξεις	38

6-1 Μηχανισμός	38
6-2 Ενδημικοί μύκητες	38
6-2-1 ΙΣΤΟΠΛΑΣΜΩΣΗ	39
6-2-1-1 Γενικά	39
6-2-1-2 Βιβλιογραφικά δεδομένα	39
6-2-1-3 Σχολιασμός	40
6-2-2 ΚΟΚΚΙΟΕΙΔΟΜΥΚΩΣΗ	40
6-2-2-1 Γενικά	40
6-2-2-2 Βιβλιογραφικά δεδομένα	40
6-2-2-3 Συμπεράσματα	41
6-3 Ζυμομύκητες	41
6-3-1 ΚΡΥΠΤΟΚΟΚΚΙΑΣΗ	41
6-3-1-1 Γενικά	41
6-3-1-2 Βιβλιογραφικά δεδομένα	42
6-3-1-3 Σχολιασμός	42
6-3-2 Καντιντίαση	42
6-3-2-1 Γενικά	42
6-3-2-2 Βιβλιογραφικά δεδομένα	42
6-3-2-3 Σχολιασμός	43
6-3-3 Πνευμονίδα από πνευμοκύστη (PCP)	43
6-3-3-1 Γενικά	43
6-3-3-2 Βιβλιογραφικά δεδομένα	43
6-3-3-3 Σχολιασμός	44
6-4 Σαπροφυτικοί μύκητες	46
6-4-1 Ασπέργιλλωση	46
6-4-1-1 Γενικά	46
6-4-1-2 Βιβλιογραφικά δεδομένα	46
6-5 Ενδοκυτάρια παθογόνα	47
6-5-1 Γενικά	47
6-5-2 Λιστερίωση	47
6-5-2-1 Γενικά	47
6-5-2-2 Βιβλιογραφικά δεδομένα	48
6-5-2-3 Σχολιασμός	49
6-5-3 Σαλμονέλλωση	50
6-5-3-1 Γενικά	50
6-5-3-2 Βιβλιογραφικά δεδομένα	51
6-5-3-3 Σχολιασμός	51
6-6 Συμπεράσματα	52

7. Φυματίωση	52
7-1 Γενικά	52
7-2 Μέθοδοι διάγνωσης λανθάνουσας και ενεργής φυματίωσης	52
7-2-1 Γενικά	52
7-2-2 Διαθέσιμες μέθοδοι	53
7-2-2-1 Γενικά	53
7-2-2-2 TST	53
7-2-2-3 IGRAs (Interferon Gamma Release Assays)	53
7-2-2-4 Σύγκριση των μεθόδων	53
7-3 Φυματίωση και αντιTNF-α θεραπεία	56
7-3-1 Μηχανισμός δράσης	56
7-3-2 Αποτελέσματα μελετών	58
7-3-3 Φαρμακοεπαγρύπνιση και εθνικές βάσεις δεδομένων	59
7-4 Φυματίωση και λοιποί βιολογικοί παράγοντες	64
7-4-1 Αμπατασέπτη	64
7-4-2 Τοσιλιζουμάμπη	65
7-4-3 Ανακίνρα	65
7-4-2 Ριτουξιμάμπη	65
7-4-5 Δενοζουμάμπη	66
7-5 Συμπεράσματα	67
7-6 Μη φυματιώδεις μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις (NTM)	69
7-6-1 Γενικά	69
7-6-2 Δεδομένα μελετών	69
7-6-3 Συμπεράσματα	71
8. Χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις και βιολογικοί παράγοντες	71
8-1 Ηπατίτιδα Β	71
8-1-1 ΑντιTNF παράγοντες	72
8-1-1-1 Μελέτες	72
8-1-1-2 Σχολιασμός	73
8-1-2 Ριτουξιμάμπη	76
8-1-2-1 Γενικά	76
8-1-2-2 Δεδομένα μελετών	76
8-1-2-3 Σχολιασμός	77
8-1-3 Λοιποί βιολογικοί παράγοντες	78
8-2 Ηπατίτιδα C	79
8-2-1 Αντι TNF-α	80

8-2-1-1 Μελέτες	81
8-2-1-2 Σχολιασμός	82
8-2-2 Ριτουξιμάμπη	83
8-2-3 Λοιποί βιολογικοί παράγοντες	84
8-3 HIV λοίμωξη και βιολογικοί παράγοντες	84
8-3-1 Αντι TNF παράγοντες	84
8-3-1-1 Δημοσιεύσεις	85
8-3-1-2 Συμπεράσματα	85
8-3-2 Ριτουξιμάμπη	85
8-3-3 Υπόλοιποι βιολογικοί παράγοντες	86
8-4 Έρπης ζωστήρας	86
8-4-1 Γενικά	86
8-4-2 ΑντιTNF παράγοντες	86
8-4-2-1 Δεδομένα δημοσιεύσεων	86
8-4-2-2 Συμπεράσματα	87
8-4-3 Υπόλοιποι βιολογικοί παράγοντες	88
8-5 Προοδευτική Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια	88
8-5-1 Γενικά	88
8-5-2 Βιβλιογραφικά δεδομένα	89
8-5-3 Συμπεράσματα	89
9. Εμβολιασμός	90
9-1 Γενικά	90
9-2 Γρίπη	91
9-2-1 ΑντιTNF-α παράγοντες	91
9-2-2-1 Συμπεράσμα	92
9-2-2 Τοσιλιζουμάμπη	93
9-2-3 Ριτουξιμάμπη	93
9-2-3-1 Συμπεράσματα	94
9-3 Πνευμονιόκοκκος	94
9-3-1 Αντι TNFs	95
9-3-1-1 Συμπεράσματα	96
9-3-2 Τοσιλιζουμάμπη	96
9-3-3 Αμπατασέπτη	96
9-3-4 Ριτουξιμάμπη	97
9-3-4-1 Συμπεράσματα	97
9-4 Ηπατίτιδα Β	97

9-5 Τέτανος	98
9-6 Συνολικό συμπέρασμα	98
Περιεγχειρητική θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες	99
10-1 Εισαγωγή	99
10-2-1 ΑντιTNF παράγοντες	100
10-2-2 Δεδομένα μελετών	100
10-2-3 Συμπεράσματα	102
10-3 Τοσιλιζουμάμπη	104
10-4 Λοιποί βιολογικοί παράγοντες	104
Συμπεράσματα ή Συζήτηση	106
Βιβλιογραφία	109

Πινάκας Εικόνων

<i>3-1 Μοριακή δομή των Αντι TNF-α παραγόντων τροποποίηση από Horiuchi 2010^[354]</i>	<i>10</i>
<i>4-1 Ο καταρράκτης της φλεγμονής και οι συμμετέχουσες κυτταρκίνες στον υμένα της άρθρωσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα τροποποίηση από Choy 2001^[351]</i>	<i>15</i>

Πινάκας Πινάκων

Πίνακας 5-1 -Λόγος επικινδυνότητας και διάστημα εμπιστοσύνης (RR-95%CI) για τις λοιμώξεις στους αντιTNF-α σε διάφορα θεραπευτικά σχήματα όπως προκύπτει από τη μετανάλυση των Aaltonen και συν [3].	19
Πίνακας 5-2 Στοιχεία για την επίπτωση των λοιμώξεων από τη γερμανική βάση δεδομένων Listing 2005[19]. Οι τιμές αφορούν σε περιστατικά ανά 100 ασθενείς-έτη.....	24
Πίνακας 5-3 Αποτελέσματα της μελέτης ATTEST για τις λοιμώξεις ^[38]	29
Πίνακας 5-4 Επίπτωση των λοιμώξεων στην τοσιλιζουμάμπης σε διάφορα θεραπευτικά σχήματα (Narron-Millan 2012) ^[41]	30
Πίνακας 7-1 Χαρακτηριστικά των διαγνωστικών μεθόδων	54
Πίνακας 7-2 Στοιχεία από τις εθνικές βάσεις δεδομένων για την επίπτωση της φυματίωσης στις αντιTNF-α θεραπείες.....	62
Πίνακας 7-3 Παράγοντες κινδύνου για λανθάνουσα φυματίωση	67
Πίνακας 8-1 Συστάσεις χημειοπροφύλαξης για την ηπατίτιδα Β διαφόρων χωρών και εταιρειών	79
Πίνακας 8-2 Μελέτες με ασθενείς υπό αντιTNF-α αγωγή με θετικό ορολογικό προφίλ για HCV	82
Πίνακας 8-3 Δημοσιεύσεις περιστατικών με HIV λοίμωξη που έλαβαν αντιTNF-α αγωγή.....	85

Πρόλογος

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον καθηγητή κύριο Λυρίτη, τον αναπληρωτή καθηγητή κύριο Παπαϊωάννου, την επιβλέπουσα μου κυρία Κασσή και όλους τους καθηγητές του μεταπτυχιακού για τη γνώση, την υποστήριξη και την ευκαιρία που μου πρόσφεραν να αγγίξω τον πλούτο των μεταβολικών νοσημάτων των οστών και να βελτιώσω την κατάρτιση μου.

Εισαγωγή

Οι βιολογικοί παράγοντες αποτελούν μια σχετικά νέα θεραπευτική ομάδα η οποία στοχεύει συγκεκριμένα μόρια και φλεγμονώδεις ή ανοσολογικές διαδικασίες και βάσει του μηχανισμού δράσης τους θεωρητικά μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο λοίμωξης. Στις παθήσεις του ερειστικού συστήματος έχουν προσφέρει μια νέα θεραπευτική προσέγγιση ιδιαίτερα αποτελεσματική αυξάνοντας τις θεραπευτικές επιλογές και βελτιώνοντας τη ζωή μεγάλου αριθμού ασθενών.

Με την ιδιαίτερη ευαισθητοποίηση που υπάρχει πλέον για κάθε νέα θεραπεία, τη δημιουργία βάσεων δεδομένων και την εύκολη πρόσβαση στα βιβλιογραφικά δεδομένα, υπάρχει συστηματική καταγραφή στοιχείων ούτως ώστε η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια των νέων φαρμάκων να αξιολογείται διαρκώς.

Αντικείμενο της παρούσας μελέτης είναι η εκτίμηση του κινδύνου λοίμωξης σε ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικές θεραπείες. Θα γίνει προσπάθεια να προσδιοριστεί και να σχολιαστεί ο κίνδυνος βακτηριακών, ειδικών μυκητιασικών και ενδοκυττάρων λοιμώξεων.

Θα αναπτυχθεί το φλέγον ζήτημα του κινδύνου αναζωπύρωσης λανθάνουσας φυματίωσης σε μια ιστορική περίοδο με έντονη πληθυσμιακή κινητικότητα και με συνθήκες ανοσοκαταστολής σε μεγάλες ομάδες ασθενών (φαρμακευτική ανοσοκαταστολή, καρκινοπαθείς, μεταμοσχευθέντες, πάσχοντες από HIV λοίμωξη) με ιδιαίτερη έμφαση στη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης με τα νέα διαγνωστικά μέσα.

Σε ξεχωριστό κεφάλαιο θα καταγραφεί η επίδραση των βιολογικών παραγόντων στις χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις.

Θα μας απασχολήσει επίσης, η επίδραση των βιολογικών παραγόντων στον εμβολιασμό, ο απαραίτητος προληπτικός εμβολιασμός και οι ιδανικές συνθήκες για την εφαρμογή του.

Τέλος, θα αναλυθεί ο κίνδυνος πρόκλησης μετεγχειρητικών λοιμώξεων από τη χορήγηση βιολογικών παραγόντων και οι απαραίτητες προφυλάξεις για τον περιορισμό του.

1. Βιολογικά προϊόντα

1-1 Ορισμός

Τα βιολογικά προϊόντα είναι ουσίες οι οποίες προέρχονται από ζων υλικό-ανθρώπειο, ζωικό ή από μικροοργανισμούς- σε αντίθεση με τα χημικώς παραγόμενα φάρμακα που έχουν μικρό μοριακό βάρος και συγκεκριμένη δομή. Έχουν σύνθετη δομή και κατά κανόνα δεν είναι πλήρως χαρακτηρισμένα.

Η παραγωγή τους γίνεται μέσω βιοτεχνολογίας και άλλων μεθόδων αιχμής.

Αποτελούνται από υδατάνθρακες, πρωτεΐνες, νουκλεϊκά οξέα ή συνδυασμούς αυτών μπορεί όμως να είναι ζωντανές οντότητες όπως ιστοί και κύτταρα.

Περιλαμβάνουν εμβόλια, θεραπευτικούς ορούς, τοξίνες, αντίδοτα, αίμα και συστατικά αυτού, αλλεργιογόνα, ανοσοσφαιρινικά παράγωγα, ιστούς, γονιδιακές θεραπείες ανασυνδυασμένες θεραπευτικές πρωτεΐνες προϊόντα που ενέχουν μικροοργανισμούς ή κύτταρα καθώς και πληθώρα πρωτεϊνικών προϊόντων. Στόχος της εφαρμογής τους είναι η πρόληψη η αντιμετώπιση και η θεραπεία νοσημάτων και νοσηρών καταστάσεων που αφορούν στον άνθρωπο.^[1]

1-2 Βιολογικοί παράγοντες

Οι βιολογικοί παράγοντες ανήκουν στη μεγάλη οικογένεια των βιολογικών προϊόντων. Είναι τροποποιητές βιολογικών απεκκρίσεων (μονοκλωνικά αντισώματα, πρωτεΐνες σύντηξης, ανασυνδυασμένες κυτταροκίνες, μικρά μόρια μίμησης) και στοχεύουν μόρια, φλεγμονώδεις ή ανοσολογικές επιδράσεις. Δεδομένης της πρωτεϊνικής τους φύσης, η χορήγηση τους είναι μέχρι στιγμής παρεντερική.

Έχουν εφαρμογή σε παθήσεις του πεπτικού, του ερειστικού συστήματος, νευρολογικές, δερματολογικές, ογκολογικές ακόμα και καρδιολογικές νόσους.

2. Παθήσεις που επωφελούνται από τους βιολογικούς παράγοντες

2-1 Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

2-1-1 Ορισμός

Πρόκειται για συστηματικό φλεγμονώδες νόσημα άγνωστης αιτιολογίας με κύριο όργανο στόχο τον υμένα της άρθρωσης.

Προσβάλλει το 0,67% των Ελλήνων ^[352]. Η αναλογία ανδρών/γυναικών 1/10 και αφορά κατά κύριο λόγο σε γυναίκες μεταξύ 4^{ης} και 6ης δεκαετίας .

2-1-2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Η αρθρίτιδα της ρευματοειδούς είναι τυπικά συμμετρική, με προσβολή μικρών αρθρώσεων των άκρων (εκτός των άπω μεσοφαλαγγικών) αλλά και μεγάλων ενώ σε σοβαρή νόσο συχνή είναι και η προσβολή της ανώτερης ΑΜΣΣ.

Συχνά συνυπάρχουν συστηματικά συμπτώματα όπως απώλεια βάρους, καταβολή, δεκατική πυρετική κίνηση.

Σε μη ελεγχόμενη νόσο με θετικό ρευματοειδή παράγοντα, μπορεί να προκύψει και εξωαρθρική προσβολή. Τα κύρια όργανα στόχος είναι το δέρμα (ρευματικά οζίδια), οι οφθαλμοί (ξηρά επιπεφυκίτιδα), οι πνεύμονες(διάμεση πνευμονική νόσος), η καρδιά (περικαρδιακή συλλογή), τα αγγεία (αγγειίτιδα).

2-1-3 Ακτινολογικά ευρήματα

Τα κλασσικά ακτινολογικά ευρήματα είναι η παρααρθρική οστεοπενία, η συμμετρική στένωση των προσβεβλημένων αρθρώσεων και οι διαβρώσεις.

2-1-4 Εργαστηριακά ευρήματα

Τα εργαστηριακά ευρήματα της νόσου είναι ειδικά (θετικός ρευματοειδής παράγοντας, αντικιτρολινικά αντισώματα) και μη ειδικά (δείκτες φλεγμονής, αναιμία, υπεργαμμασφαιριναιμία).

2-1-5 Θεραπεία

Η θεραπεία της νόσου έχει σα στόχο την ανακούφιση από τον πόνο, την ανάκτηση και τη διατήρηση της λειτουργικότητας, την αποφυγή των μόνιμων βλαβών καθώς και τη συστηματική προσβολή άλλων οργάνων.

Στη θεραπεία χρησιμοποιούνται τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, τα κορτικοστεροειδή, τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (DMARDs) και τα βιολογικά DMARDs.

2-2 Ψωριασική αρθρίτιδα

2-2-1 Ορισμός

Η Ψωριασική αρθρίτιδα (ΨΑ) ανήκει στην ομάδα των οροαρνητικών σπονδυλοαρθροπαθειών. Προσβάλλει το 0,17% του ελληνικού πληθυσμού.^[352]

Πρόκειται για φλεγμονώδη αρθρίτιδα η οποία σχετίζεται με τη δερματική ψωρίαση.

2-2-2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Η αρθρική προσβολή στην ΨΑ μπορεί να έχει ποικίλες μορφές και μπορεί να υπάρχει μετάπτωση από τη μια μορφή σε άλλη με τη πάροδο του χρόνου και συχνά σχετίζεται με τη βαρύτητα της δερματικής προσβολής.

Μπορεί να εμφανιστεί με τη μορφή μονοαρθρίτιδας, ολιγοαρθρίτιδας, πολυαρθρίτιδας (τύπου RA) με προσβολή των άπω μεσοφαλαγγικών αρθρώσεων, με αξονική προσβολή με ή χωρίς προσβολή περιφερικών αρθρώσεων.

Χαρακτηριστικά ευρήματα της νόσου είναι η δακτυλίτιδα και η ενθεσίτιδα ενώ σε βαριά προσβολή μπορεί να προκύψει ακρωτηριαστική αρθρίτιδα(mutilans).

2-2-3 Ακτινολογικά ευρήματα

Ακτινολογικά παρατηρούνται στενώσεις των προσβεβλημένων αρθρώσεων, διαβρώσεις, οστεόλυση (εικόνα pencil in cup), ιερολαγονίτιδα, συνδεσμοφύτα στη Σ.Σ.

2-2-4 Εργαστηριακά ευρήματα

Δεν υπάρχουν ειδικά εργαστηριακά ευρήματα για τη νόσο.

2-2-5 Θεραπεία

Τα θεραπευτικά μέσα είναι όμοια με αυτά της ρευματοειδούς αρθρίτιδας μόνο που πρέπει να χορηγούνται με ιδιαίτερη προσοχή τα κορτικοστεροειδή προς αποφυγή έξαρσης της δερματικής νόσου κατά την απομάκρυνση τους.

2-3 Αγκυλωτική Σπονδυλίτιδα

2-3-1 Ορισμός

Η αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (ΑΣ), ανήκει στην ομάδα των οροαρνητικών σπονδυλοαρθροπαθειών. Αφορά στο 0,24% του πληθυσμού στην Ελλάδα[352].

Η έναρξη της νόσου προκύπτει συνήθως πριν την ηλικία των 40 ετών και σε βάθος χρόνου έχει δραματική επίπτωση στη λειτουργικότητα και την καθημερινή ζωή του ασθενούς.

Είναι χρόνια φλεγμονώδης νόσος με προσβολή των ιερολαγονίων αρθρώσεων, της σπονδυλικής στήλης, του ισχίου, 50% των ασθενών, και ενίοτε μεγάλων αρθρώσεων ιδίως του κάτω άκρου.

2-3-2 Κλινικά χαρακτηριστικά

Τυπικό σύμπτωμα της νόσου είναι η φλεγμονώδης οσφυαλγία η οποία χαρακτηρίζεται από πρωινή δυσκαμψία, βελτιούμενη κατά την άσκηση και την κίνηση του ασθενούς.

Κεντρικό εύρημα της νόσου αποτελεί η ενθεσίτιδα.

Στα πλαίσια της νόσου μπορεί να προκύψει εξωσπονδυλική προσβολή που αφορά στα μάτια, την καρδιά ενώ όψιμη επιπλοκή της νόσου είναι η αμυλοείδωση.

2-3-3 Ακτινολογικά ευρήματα

Ακτινολογικά διαπιστώνεται αμφοτερόπλευρη ιερολαγονίτιδα, σχηματισμός λεπτών συνδεσμόφυτων κατά μήκος της σπονδυλικής (εικόνα bamboo), στένωση των ισχίων και οστεοπόρωση.

2-3-4 Εργαστηριακά ευρήματα

Χαρακτηριστικά εργαστηριακά ευρήματα δεν υπάρχουν πέραν του HLA B27, το οποίο όμως δεν αποτελεί ούτε αναγκαίο ούτε ικανό παράγοντα για να τεθεί η διάγνωση.

2-3-5 Θεραπεία

Στη θεραπεία ακρογωνιαίος λίθος είναι η συστηματική άσκηση ενώ φαρμακευτικά μπορούν να χορηγηθούν ΜΣΑΦ, βιολογικοί παράγοντες και όταν υπάρχει περιφερική προσβολή DMARDs.

2-4 Εντεροπαθητική αρθρίτιδα

2-4-1 Ορισμός

Πρόκειται για φλεγμονώδες νόσημα στο οποίο συνυπάρχει προσβολή του εντέρου (ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου -ΙΦΝΕ-) είτε του τύπου της ελκώδους κολίτιδας, είτε του τύπου της νόσου Crohn, και του αξονικού σκελετού.

2-4-2 Χαρακτηριστικά και αντιμετώπιση

Όσον αφορά την προσβολή του σκελετού οι εκδηλώσεις, οι ακτινολογικές αλλοιώσεις, τα εργαστηριακά ευρήματα και η αντιμετώπιση είναι όμοια με αυτά της αγκυλοποιητικής σπονδυλίτιδας με εξαίρεση τη χρήση των ΜΣΑΦ.

2-5 Ιδιοπαθής νεανική αρθρίτιδα

2-5-1 Ορισμός

Πρόκειται για ετερογενή ομάδα νοσημάτων με κοινό χαρακτηριστικό τη χρόνια αρθρίτιδα.

Προκειμένου να τεθεί η διάγνωση απαιτείται η εμφάνιση των συμπτωμάτων να είναι πριν από την ηλικία των 16 ετών, να έχει αποκλειστεί κάθε άλλο πιθανό αίτιο παιδικής αρθρίτιδας και η αρθρίτιδα να είναι εμμένουσα (διάρκειας τουλάχιστον 6 εβδομάδων), σε μια ή περισσότερες αρθρώσεις.

2-5-2 Υποκατηγορίες

Το νόσημα διαχωρίζεται σε επτά υποκατηγορίες.

Συστηματική νεανική αρθρίτιδα

Ολιγοαρθρίτιδα εμμένουσα και εκτεταμένη μορφή

Πολυαρθρίτιδα με θετικό ρευματοειδή παράγοντα

Πολυαρθρίτιδα με αρνητικό ρευματοειδή παράγοντα

Ψωριασική αρθρίτιδα

Αρθρίτιδα σχετιζόμενη με ενθεσίτιδα

Αδιαφοροποίητη

Κάθε οντότητα έχει διαφορετικά χαρακτηριστικά και πρόγνωση.

2-5-3 Θεραπεία

Θεραπευτικά έχουμε στη διάθεση μας τα κορτικοστεροειδή, τα ΜΣΑΦ, τα τροποποιητικά της νόσου φάρμακα καθώς και κάποιους βιολογικούς παράγοντες.

2-6 Οστεοπόρωση

2-6-1 Ορισμός

Είναι νόσος που χαρακτηρίζεται από χαμηλή οστική πυκνότητα και αυξημένο κίνδυνο κατάγματος.

Οι συχνότερα προσβεβλημένες περιοχές είναι η σπονδυλική στήλη , το ισχίο και οι καρποί.

Πολλές παθολογικές καταστάσεις καθώς και θεραπείες μπορούν να οδηγήσουν σε οστεοπόρωση, η πιο συχνή μορφή της όμως είναι η μετεμμηνοπαυσιακή οστεοπόρωση.

2-6-2 Ακτινολογικά ευρήματα

Ακτινολογικά διαπιστώνεται χαμηλή οστική πυκνότητα όπως αυτή μετρείται με τη διπλοενεργειακή απορροφισιομετρία ακτίνων Χ καθώς και οστεοπενία στην απλή ακτινογραφία. Στην αξονική τομογραφία υπάρχει δυνατότητα ποσοτικοποίησης της οστικής μάζας αλλά οι μελέτες μέχρι στιγμής δεν έχουν αντιστοιχήσει τις μετρήσεις στον κίνδυνο κατάγματος.

2-6-3 Εργαστηριακά ευρήματα

Τα εργαστηριακά ευρήματα ποικίλουν ανάλογα με το αίτιο της οστεοπόρωσης αλλά μπορεί να απουσιάζουν και πλήρως.

2-6-4 Θεραπεία

Στόχος της θεραπείας είναι η αποκατάσταση της οστικής πυκνότητας, η ενίσχυση του οστού και κυρίως η αποφυγή κατάγματος.

Θεραπευτικά πέραν των απαραίτητων συμπληρωμάτων ασβεστίου και βιταμίνης D διαθέτουμε την οικογένεια των διφωσφονικών, το ρανελικό στρόντιο, την τεριπαρατίδη και τη δενοζουμάμπη.

3. Βιολογικοί παράγοντες και παθήσεις του ερειστικού συστήματος

Οι διαθέσιμοι βιολογικοί παράγοντες στην αγορά για τις παθήσεις του ερειστικού συστήματος είναι 10 τον αριθμό μέχρι στιγμής. Στο κεφάλαιο αυτό

θα αναφερθούν τα γενικά χαρακτηριστικά αυτών των παραγόντων, και ο τρόπος χρήσης τους.

3-1 Ινφλιξιμάμπη

Πρόκειται για χιμαιρικό μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 ανθρώπου-ποντικού το οποίο παράγεται σε υβριδωματικά κύτταρα ποντικού με τεχνολογία ανασυνδιασμένου DNA.

Δρα μέσω της σύνδεσης του με τον διαλυτό και τον διαμεμβρανικό υποδοχέα του TNFα αναστέλλοντας τη δράση του.

Η χορήγηση του γίνεται ενδοφλεβίως κάθε 60 ημέρες μετά από μια αρχική δόση εφόδου και η δοσολογία εξαρτάται από το νόσημα και το βάρος του ασθενούς.

3-2 Ανταλιμουμάμπη

Είναι ένα εξολοκλήρου ανθρώπινο ανασυνδιασμένο μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του TNF εκφρασμένο σε κύτταρα ωοθηκών κινέζικων χάμστερ.

Χορηγείται υποδορίως κάθε 15 ημέρες.

3-3 Ετανερσέπτη

Πρόκειται για διαλυτό υποδοχέα του TNF (p75Fc).

Είναι προϊόν γενετικής μηχανικής προερχόμενο από την σύντηξη της εξωκυττάριας περιοχής σύνδεσης του υποδοχέα-2 του ανθρώπινου TNF (TNFR) με την περιοχή Fc της ανθρώπινης IgG₁. Παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδιασμένου DNA σε σύστημα έκφρασης θηλαστικών στην ωοθήκη κινέζικου χάμστερ.

Δρα μέσω σύνδεσης ειδικά με τον TNF και αναστέλλει ανταγωνιστικά την σύνδεσή του με τους υποδοχείς του στην επιφάνεια των κυττάρων και με αυτό τον τρόπο αναστέλλει την βιολογική του δραστηριότητα.

Η χορήγηση του γίνεται υποδορίως ανά εβδομάδα σε μια ή δύο διαιρεμένες δόσεις χωρίς να χρειάζεται προσαρμογή της δοσολογίας ανάλογα με το βάρος του ασθενούς.

3-4 Πεγκυλιωμένη Σερτολιζουμάμη

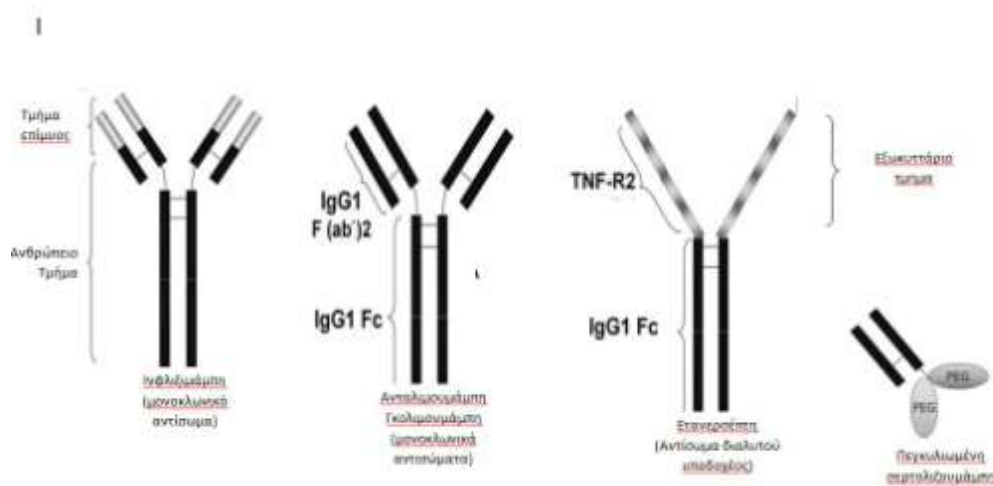
Είναι ένα ανασυνδιασμένο ανθρώπινο κλάσμα αντισώματος Fab έναντι του TNF, ο οποίος εκφράζεται σε *Escherichia coli* και συζεύγνυται με polyethylene glycol (PEG). Έχει υψηλή συγγένεια με τον TNFα τον οποίο και αναστέλλει.

Χορηγείται υποδορίως κάθε 2 εβδομάδες μετά από μια αρχική δόση εφόδου.

3-5 Γκολιμουμάμη

Είναι ένα ανθρώπινο μονοκλωνικό IgG1κ αντίσωμα που παράγεται από υβριδωματική κυτταρική σειρά ποντικού με την τεχνολογία του ανασυνδιασμένου DNA.

Χορηγείται υποδορίως, άπαξ μηνιαίως.



3-1 Μοριακή δομή των Αντι TNF-α παραγόντων τροποποίηση από Horiuchi 2010^[354]

3-6 Ανακίνρα

Πρόκειται για ανταγωνιστή του υποδοχέα της ανθρώπινης IL-1 (r-metHuIL-1ra) ο οποίος παράγεται με τεχνολογία ανασυνδιασμένου DNA.

Δρα εξουδετερώνοντας τη βιολογική δράση της IL-1a και 1β. Συγκεκριμένα αναστέλλει ανταγωνιστικά τη δέσμευση του υποδοχέα τύπου I της IL-1. Η IL-1 είναι βασική προφλεγμονώδης κυτταροκίνη και εμπλέκεται στο μηχανισμό της φλεγμονής στη αρθρίτιδα.

Η χορήγηση γίνεται υποδορίως καθημερινά.

3-7 Τοσιλιζουμάμπη αναστολέας της IL-6

Εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα τύπου IgG1 κατά της ιντερλευκίνης 6 (IL-6) το οποίο παράγεται σε κύτταρα ωθηκών χάμστερ με τεχνολογία ανασυνδιασμένου DNA.

Η τοσιλιζουμάμπη συνδέεται με τους διαλυτούς και τους διαμεμβρανικούς υποδοχείς της ιντερλευκίνης 6 αναστέλλοντας κατ' αυτό τον τρόπο την προφλεγμονώδη δράση της.

Η χορήγηση της γίνεται ενδοφλεβίως, μηνιαίως, ανάλογα με το βάρος του ασθενούς.

3-8 Αμπατασέπτη

Είναι μια πρωτεΐνη, προϊόν σύντηξης, μεταξύ του εξωκυττάρου τμήματος του ανθρώπινου κυτταροτοξικού T-λεμφοκυτταρικού αντιγόνου 4 (CTLA-4), με την τροποποιημένη μοίρα Fc της ανθρώπινης ανοσοσφαιρίνης IgG1. Παρασκευάζεται με τεχνολογία ανασυνδιασμένου DNA από κύτταρα κινέζικου χάμστερ.

Δρα μέσω της εκλεκτικής τροποποίησης του μηνύματος συνδιέγερσης που χρειάζεται για την πλήρη ενεργοποίηση των T λεμφοκυττάρων που εκφράζουν το CD28. Συγκεκριμένα, η αμπατασέπτη συνδέεται εκλεκτικά με το CD80/86 συνδιεγερτικό μόριο αναστέλλοντας την πλήρη ενεργοποίηση του T-λεμφοκυττάρου.

Χορηγείται ενδοφλεβίως, άπαξ μηνιαίως μετά από αρχική δόση εφόδου, ανάλογα με το βάρος του ασθενούς.

3-9 Ριτουξιμάμπη

Γνωστή και σαν antiCD20, είναι ένα χημειοθεραπευτικό μονοκλωνικό αντίσωμα μύος/ανθρώπου και αντιπροσωπεύει μια γλυκοζυλιωμένη ανοσοσφαιρίνη με σταθερές περιοχές ανθρώπινης IgG1κ και αλληλουχίες μεταβλητής περιοχής ελαφρών και βαριών αλυσίδων μυικής προέλευσης. Παράγεται με τεχνολογία γενετικής μηχανικής σε εναιώρημα καλλιέργειας κυττάρων ωθηκών κινέζικου χάμστερ.

Η ριτουξιμάμπη συνδέεται με το αντιγόνο CD20 (διαμεμβρανική υδρόφοβη πρωτεΐνη) το οποίο είναι υπεύθυνο για τη ρύθμιση της διαφοροποίησης των Β λεμφοκυττάρων. Το CD20 απαντά στο προ-B και στα ώριμα Β λεμφοκύτταρα. Η ριτουξιμάμπη οδηγεί σε εξάλειψη των περιφερικών Β λεμφοκυττάρων και φαίνεται πως μέσω αυτής της διαδικασίας ασκεί τη δράση της στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

3-10 Δενοζουμάμπη

Πρόκειται για μονοκλωνικό αντίσωμα IgG2 που παράγεται σε κυτταρική σειρά ωοθηκών κινέζικου χάμστερ με τεχνολογία ανασυνδιασμένου DNA.

Έχει σα στόχο και συνδέεται με το RANKL προλαβαίνοντας την ενεργοποίηση του υποδοχέα του, του RANK, στην επιφάνεια των πρόδρομων οστεοκλαστών και των οστεοκλαστών.

Με αυτό τον τρόπο αναστέλλει το σχηματισμό, τη λειτουργία και την επιβίωση των οστεοκλαστών μειώνοντας κατ' επέκταση την οστική απορρόφηση.

Χορηγείται υποδορίως άπαξ εξαμηνιαίως για την οστεοπόρωση.

4. Φλεγμονή

4-1 Γενικά

Η φλεγμονή είναι σύνθετη διαδικασία με συμμετοχή πληθώρας κυττάρων και παραγόντων. Στο κεφάλαιο αυτό θα γίνει αποκλειστικά και επιγραμματικά παρουσίαση των στοιχείων της φλεγμονώδους διεργασίας που αναστέλλονται από τους βιολογικούς παράγοντες προκειμένου να γίνει μια προσπάθεια να εξηγηθεί ο τρόπος με τον οποίο αυτές οι θεραπείες δυνητικά αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης.

4-2 Ορισμός

Η φλεγμονή είναι φυσιολογική αντίδραση με στόχο την προστασία του οργανισμού από εξωτερικούς εισβολείς. Ελέγχεται από το ανοσοποιητικό σύστημα και οδηγεί σε κινητοποίηση κυττάρων, παραγόντων και μηχανισμών. Η παρουσία της μπορεί να είναι ευεργετική για τον οργανισμό όπως στην περίπτωση των λοιμώξεων ή μπορεί να προκαλέσει σημαντική

αποσταθεροποίηση του οργανισμού όπως στις αλλεργίες και στα αυτοάνοσα νοσήματα.

4-3 Κύτταρα της φλεγμονής

Τα βασικά κύτταρα που εμπλέκονται είναι τα ουδετερόφιλα (κυρίως στην οξεία φλεγμονή), τα μακροφάγα και τα λεμφοκύτταρα (στη χρόνια ειδική φλεγμονή).

Τα μακροφάγα πέραν της φαγοκυτταρικής ιδιότητας που υποδηλώνει το όνομα τους, φέρουν στην επιφάνεια τους μόρια του MHC τάξεως II και δρουν αντιγονοπαρουσιαστικά κινητοποιώντας την κυτταρική ανοσία. Επιπλέον παράγουν προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες TNFα, IL-1, IL-6, IL-8.

Το B λεμφοκύτταρο ευθύνεται για την παραγωγή αντισωμάτων.

Το T λεμφοκύτταρο μέσω της παραγωγής κυτταροκινών προκαλεί την ενεργοποίηση των μακροφάγων αλλά και την παραγωγή αντισωμάτων από τα B λεμφοκύτταρα ανάλογα με τον τύπο του (CD4+, CD8+) και τις κυτταροκίνες που παράγονται.

4-4 TNF παράγοντας

Είναι προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που προάγει τη φλεγμονή.

Παράγεται κυρίως από τα μονοκύτταρα και τα μακροφάγα και επιδρά σε πλήθος κυττάρων. Έχει θετική δράση στην έκκριση άλλων κυτταροκινών (IL1, IL-6, GM-CSF) και ενεργοποιεί τους ινοβλάστες. Αναστολή του TNF μέσω των αντιTNF-α παραγόντων αναστέλλει εν μέρει τον καταρράκτη της φλεγμονής και αυξάνει θεωρητικά τον κίνδυνο λοιμώξεων.

4-5 Ιντερλευκίνη-1 (IL-1)

Προφλεγμονώδης κυτταροκίνη με ρόλο στη ενεργοποίηση της κυτταρικής ανοσίας παράγεται σχεδόν από όλα τα εμπύρηννα κύτταρα. Επιδρά μέσω υποθάλαμου στη θερμορύθμιση του οργανισμού και λέγεται και πυρογόνο.

Η αναστολή της δράσης της με το ανακίνρα μπορεί θεωρητικά να προκαλέσει αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων.

4-6 Ιντερλευκίνη-6 (IL-6)

Προφλεγμονώδης κυτταροκίνη, παράγεται από τα μακροφάγα και τα CD4+ Th1 κύτταρα, προάγει την ωρίμανση των B λεμφοκυττάρων, την παραγωγή μεταλλοπρωτεϊνών καθώς και CRP από το ήπαρ. Με την αναστολή της δράσης της παρακωλύεται η φλεγμονώδης αντίδραση. Αυτός είναι πιθανώς ο τρόπος που θα ερμήνευε τον πιθανώς αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων .

4-7 Κυτταρική ανοσία

Η κυτταρική ανοσία αποτελεί την ειδική ανοσιακή απάντηση. Ενεργοποιείται μέσω της Th1 απάντησης των CD4+ T λεμφοκυττάρων που παράγουν IL-2 INF- γ , TNF- α και οδηγούν στην παραγωγή CD8+ κυτταροτοξικών λεμφοκυττάρων που καταστρέφουν κύτταρα που έχουν προσβληθεί από ιούς, στην ενεργοποίηση των μακροφάγων και στο σχηματισμό κοκκιώματος.

Η κυτταρική ανοσία επομένως έχει μεγάλο ρόλο στην προστασία έναντι ιών, παρασίτων, μυκοβακτηριδίων και μυκήτων.

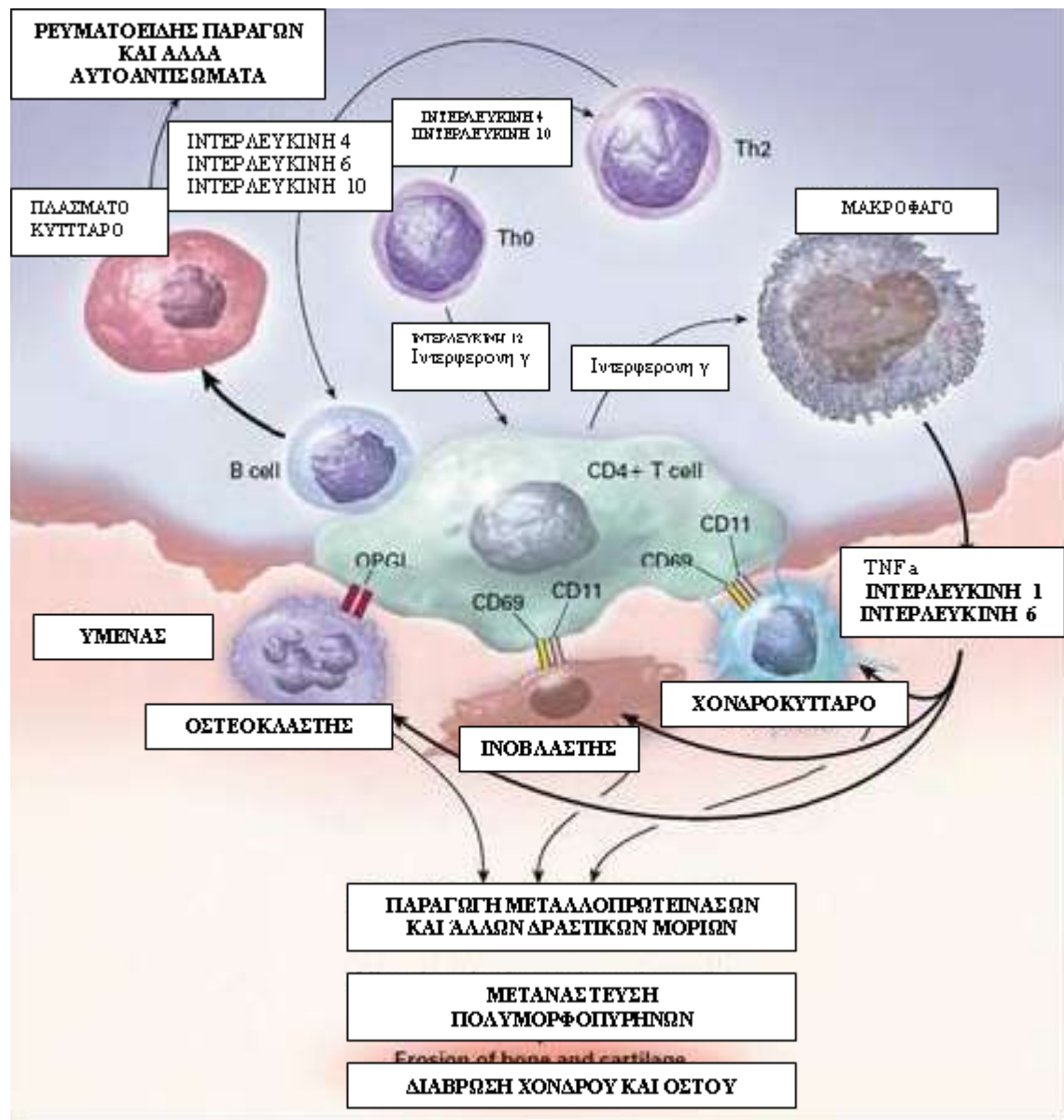
Η κύρια δράση της αμπατασέπτης είναι η αναστολή του T κυττάρου μέσω της σύνδεσης της με τα αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα τα οποία είναι απαραίτητα για να ενεργοποιηθεί η κυτταρική ανοσία.

Με αυτό τον τρόπο μπορεί να αυξήσει θεωρητικά τον κίνδυνο λοιμώξεων.

4-8 Χυμική ανοσία

Πρόκειται για την ανοσολογική απάντηση που σχετίζεται με την παραγωγή αντισωμάτων από τα ώριμα B λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα.

Η ριτουξιμάμπη εξαλείφει τα ώριμα B λεμφοκύτταρα και κατ' επέκταση την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων και άρα θεωρητικά μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοιμώξεων.



4-1 Ο καταρράκτης της φλεγμονής και οι συμμετέχουσες κυτταρικές στον υμένα της άρθρωσης στη ρευματοειδή αρθρίτιδα τροποποιημένη από Choy 2001^[351]

4-9 Το σύστημα RANK-RANKL

Ο RANKL είναι κυταροκίνη με βασικό ρόλο στον έλεγχο της οστικής ανακατασκευής, βρίσκεται όμως και σε πληθώρα άλλων ιστών. Στο δέρμα είναι ρυθμιστής της λειτουργίας των δενδριτικών κυττάρων και των T κυττάρων^[58] και αναστολή του θα μπορούσε θεωρητικά να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο δερματικών λοιμώξεων.

4-10 Συμπέρασμα

Ο μηχανισμός της φλεγμονής και η ανοσιακή απάντηση είναι σύνθετα και αλληλένδετα. Στο κεφάλαιο αυτό έγινε αναφορά στους μηχανισμούς οι οποίοι

επηρεάζονται από τους βιολογικούς παράγοντες. Πρέπει να σημειωθεί πως οι μηχανισμοί είναι πολύπλοκοι και όχι πλήρως κατανοητοί και μελετημένοι. Στα κεφάλαια που ακολουθούν γίνεται προσπάθεια να αναλυθεί το μέγεθος του κινδύνου λοίμωξης στους ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικές αγωγές για παθήσεις του ερειστικού συστήματος.

5. Κοινές και σοβαρές λοιμώξεις υπό βιολογικούς παράγοντες

5-1 Γενικά

Οι βιολογικοί παράγοντες στοχεύουν μόρια του ανοσοποιητικού συστήματος, με αυτό τον τρόπο καταστέλλουν την παθολογική φλεγμονώδη απάντηση που ευθύνεται για την πρόκληση αυτοάνοσων και φλεγμονωδών παθήσεων. Εξ ορισμού, είναι αναμενόμενο η χορήγηση τους μέσω της σχετικής ανοσοκαταστολής που προκαλεί να αυξάνει τον ενδεχόμενο κίνδυνο λοιμώξεων. Από τις πρώτες ενδείξεις που υπήρξαν για την επιδείνωση των λοιμώξεων υπό αντιTNF ήταν η μελέτη των Fisher και συν ^[208] στην οποία έγινε προσπάθεια θεραπευτικής χορήγησης ανασυνδισμένου υποδοχέα του TNF παράγοντα (TNFR:Fc) σε περιστατικά σηπτικής καταπληξίας και διαπιστώθηκε αυξημένη θνητότητα στις υψηλές δόσεις φαρμάκου ιδίως σε λοιμώξεις από Gram+ βακτήρια.

Ο κύριος όγκος μελετών, αφορά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα η οποία σα νόσημα έχει χαρακτηριστικά με ιδιαίτερη σημασία. Η αυξημένη ενεργότητα νόσου σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων ^[209], και οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα έχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων ειδικά όταν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου (μεγάλη ηλικία, εξωαρθρική νόσος, συνοσηρότητες, λευκοπενία, χορήγηση κορτικοστεροειδών) ^[210]. Τα DMARDs στη μελέτη των Dogan και συν ^[210] δεν ήταν στους παράγοντες κινδύνου, σε άλλες μελέτες όμως, προκύπτει ότι αυξάνουν τον κίνδυνο λοίμωξης ^[211]. Από τους Dogan και συν ^[212] προκύπτει πως οι ασθενείς με PA έχουν αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης – σχεδόν διπλάσιο - σε σύγκριση με άτομα που δεν πάσχουν από τη νόσο. Ο όρος σοβαρή λοίμωξη δεν ορίζεται ενιαία από όλους τους μελετητές, αναφέρεται σε λοιμώξεις που απαιτούν μακροχρόνια νοσηλεία, ενδοφλέβια αντιβίωση, θέτουν σε κίνδυνο τη ζωή ή την ακεραιότητα

του ασθενούς ή οδηγούν στο θάνατο. Στις σοβαρές λοιμώξεις στις περισσότερες μελέτες περιλαμβάνονται οι ευκαιριακές λοιμώξεις και η φυματίωση όπου αυτές διαχωρίζονται θα υπάρξει ειδική αναφορά.

5-2 ΑντιTNF-α παράγοντες

5-2-1 Γενικά

Είναι η παλαιότερη θεραπευτική ομάδα βιολογικών παραγόντων με κοινό τρόπο δράσης και αριθμεί πέντε διαφορετικά φάρμακα, ετανερσέπτη, ινφλιξιμάμπη, ανταλιμουμάμπη, πεγκυλιωμένη σερτολιζουμάμπη και γκολιμουμάμπη.

Τα δημοσιευμένα στοιχεία για τους αντιTNF-α παράγοντες αγγίζουν τη δεκαπενταετία. Σε αυτό το χρονικό διάστημα έχουν προκύψει δεδομένα για τις λοιμώξεις καθώς και τρόποι για την πρόληψη και την αντιμετώπιση τους με χαρακτηριστικότερο παράδειγμα αυτό της φυματίωσης, και γίνονται συνεχείς προσπάθειες για να βελτιωθεί η ασφαλής χορήγηση τους. Η πιο αντιπροσωπευτική πηγή πληροφοριών είναι τα δεδομένα της φαρμακοεπαγρύπνωσης και οι εθνικές βάσεις δεδομένων.

Ο αριθμός των τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών, ειδικά για τα τρία παλαιότερα φάρμακα τα οποία έχουν και τις περισσότερες ενδείξεις, είναι μεγάλος με περιορισμούς όμως όσον αφορά τα κριτήρια επιλογής των συμμετεχόντων, τον αριθμό τους και τη χρονική τους διάρκεια, γι' αυτό το λόγο δε θα αναφερθούμε σε αυτές εκτός αν δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα. Σε αυτή την ανασκόπηση θα παρατεθούν κυρίως μεταanalύσεις, κάποιες μελέτες με ιδιαίτερα χαρακτηριστικά και τα δεδομένα εθνικών βάσεων δεδομένων και φαρμακοεπαγρύπνωσης.

5-2-2 Μελέτες και μεταanalύσεις

5-2-2-1 Ρευματοειδής αρθριτιδα

Η μεγαλύτερη και εκτενέστερη μέχρι στιγμής μετανάλυση με αντικείμενο της ανεπιθύμητες δράσεις των υπό μελέτη βιολογικών παραγόντων (πλην δενοζουμάμπης) για όλες τους τις ενδείξεις, δημοσιεύτηκε το 2011^[2].

Περιλαμβάνει 160 τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες και ελεγχόμενες κλινικές μελέτες (48.676 ασθενείς) καθώς και 46 επεκτάσεις (11.954 ασθενείς). Ο λόγος πιθανοτήτων για σοβαρή λοίμωξη σε σύγκριση με τις ομάδες ελέγχου ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένος για το ανακίνρα, OR: 4,05% (CI 1,22-16,84) και την πεγκυλιωμένη σερτολιζουμάμπη, OR: 4,75 (CI: 1,52-18,45) ενώ η ριτουξιμάμπη είχε το χαμηλότερο λόγο πιθανοτήτων για σοβαρή λοίμωξη OR: 0,26 (CI: 0,03-2,16). Στην ίδια μετανάλυση έγινε προσπάθεια έμμεσης σύγκρισης μεταξύ των βιολογικών παραγόντων και προέκυψε υψηλότερος λόγος πιθανοτήτων λοίμωξης με πεγκυλιωμένη σερτολιζουμάμπη σε σύγκριση με ABAT/ETAN/ADAL/RTX/GLB.

Στατιστικά σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη σοβαρής λοίμωξης είχε ο τύπος της αγωγής (αντιTNF-α ή μη), η διάρκεια της μελέτης, η συγχορηγούμενη θεραπεία και το υπό θεραπεία νόσημα. Ασθενείς με PA είχαν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με ασθενείς άλλων νοσημάτων (ΑΣ, ΨΑ) όπου ο κίνδυνος ήταν ανάλογος με αυτόν της ομάδας ελέγχου.

Το 2011 δημοσιεύτηκε μια άλλη μετανάλυση για τους αντιTNF-α παράγοντες αποκλειστικά, με στόχο την έμμεση σύγκριση της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας τους. Συνολικά μελετήθηκαν 6.292 ασθενείς υπό αντιTNF-α και 2.994 στην ομάδα ελέγχου σε 25 μελέτες^[3].

Συγκρινόμενες θεραπείες	Όλες οι λοιμώξεις	Σοβαρές λοιμώξεις
Αναστολείς TNF/ομάδα ελέγχου		
Ινφλιξιμάμπη	1,51(0,92-2,47)	1,45 (0,63-3,35)
Ετανερσέπτη	0,88(0,65-1,2)	0,87(0,48-1,58)
Ανταλιμουμάμπη	1,34(0,93-1,94)	2,89(0,68-12,36)
Γκολιμουμάμπη (3)	1,03(0,74-1,44)	1,41(0,53-3,72)
Σερτολιζουμάμπη (3)	0,62(0,37-1,22)	6,11(0,98-47,93)
Σύνολο	1,1(0,89-1,36)	1,4 (0,93-2,1)
Αναστολείς TNF+MTX/MTX		
Ινφλιξιμάμπη	1,23(0,94-1,61)	1,45(0,63-3,35)
Ετανερσέπτη	0,97(0,78-1,2)	0,71(0,37-1,36)
Ανταλιμουμάμπη	1,2(0,85-1,71)	2,37(0,38-14,91)
Γκολιμουμάμπη (3)	0,99(0,79-1,24)	1,59(0,6-4,26)
Σερτολιζουμάμπη (3)	1,19(0,82-1,73)	7,38(0,44-122,91)
Σύνολο	1,08(0,97-1,2)	1,28(0,81-2,04)
Αναστολείς TNF/MTX		
Ινφλιξιμάμπη	Δεν υπάρχουν στοιχεία	Δεν υπάρχουν στοιχεία
Ετανερσέπτη	0,91(0,79-1,05)	1,02 (0,43-2,41)
Ανταλιμουμάμπη	Δεν υπάρχουν στοιχεία	0,4 (0,11-1,54)
Γκολιμουμάμπη (3)	1,13(0,89-1,44)	0,75 (0,17-3,36)
Σερτολιζουμάμπη (3)	Δεν υπάρχουν στοιχεία	Δεν υπάρχουν στοιχεία
Σύνολο	1(0,84-1,19)	0,78 (0,4-1,49)

Πίνακας 5-1 -Λόγος επικινδυνότητας και διάστημα εμπιστοσύνης (RR-95%CI) για τις λοιμώξεις στους αντιTNF-α σε διάφορα θεραπευτικά σχήματα όπως προκύπτει από τη μετανάλυση των Aaltonen και συν^[3].+

Στη μελέτη αυτή όπως φαίνεται και στον πίνακα 5-1, ιδιαίτερα αυξημένος είναι ο λόγος επικινδυνότητας για σοβαρή λοίμωξη στην πεγκυλιωμένη σερτολιζουμάμπη (με πολύ ευρύ CI το οποίο μειώνει τη σημαντικότητα του στοιχείου και αντικατοπτρίζει το μικρό αριθμό περιστατικών) και ακολουθεί η ανταλιμουμάμπη, επίσης με αρκετά ευρύ CI. Συνολικά όμως, σαν ομάδα οι αντιTNF-α παράγοντες δεν φαίνεται να παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων και λοιμώξεων γενικά.

Πολυσυζητημένη και αμφιλεγόμενη είναι η μετανάλυση των Bongartz και συν.^[4] οι οποίοι μελέτησαν αποκλειστικά την ινφλιξιμάμπη και την ανταλιμουμάμπη σε 9 τυχαίοποιημένες, ελεγχόμενες μελέτες διάρκειας 12 εβδομάδων τουλάχιστον, με συνολικό αριθμό ασθενών υπό αντιTNF-α 3.493 και 1.512 υπό εικονική θεραπεία, με πρωταρχικό στόχο την ασφάλεια. Ο λόγος πιθανοτήτων που προέκυψε για σοβαρή λοίμωξη (εξαιρουμένων των κοκκιωματωδών λοιμώξεων), ήταν OR: 1,9 (CI: 1,2-2,9) και ο αριθμός που χρειαζόταν να λάβει αγωγή για να προκύψει σοβαρή λοίμωξη (Number Needed to Harm) NNH ήταν 59 (CI: 39-125) ασθενείς σε χρονικό διάστημα 3-12 μηνών καταλίγοντας σε αρκετά υψηλό κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης για τις δυο αυτές θεραπείες.

Σε άλλη μετανάλυση 13 μελετών για τους τρεις παλαιότερους αντιTNF-α παράγοντες (ETAN/INF/ADA) προκύπτει ότι η ινφλιξιμάμπη έχει υψηλότερη συχνότητα σοβαρών λοιμώξεων σε σύγκριση με τους 2 άλλους παράγοντες (RR 1,9 έναντι 1,2 και 0,9 για την ανταλιμουμάμπη και την ετανερσέπτη αντίστοιχα)^[5].

Σε μετανάλυση 18 τυχαίοποιημένων μελετών^[6] δε διαπιστώθηκε αύξηση του λόγου πιθανοτήτων (OR:1,2) των σοβαρών λοιμώξεων σε άτομα που λάμβαναν αντιTNF-α στις ενδεδειγμένες δόσεις και ο κίνδυνος αυτός φάνηκε να μειώνεται όσο αυξάνει η διάρκεια της αγωγής.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει μετανάλυση 6 διπλών τυφλών τυχαίοποιημένων μελετών σε ασθενείς με πρώιμη PA, που δεν είχαν λάβει στο παρελθόν τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, βιολογικά και μη^[7]. Συνολικά μελετήθηκαν 2.183 ασθενείς υπό αντιTNF-α (ET/INF/ADA) και 1.236 που έλαβαν μεθοτρεξάτη με 12 μήνες μέγιστη διάρκεια παρακολούθησης. Η

αναλογία πιθανοτήτων για σοβαρή λοίμωξη ήταν OR: 1,28 (CI: 0,82-2) και δεν υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά στα ποσοστά μεταξύ αντιTNF-α και μεθοτρεξάτης ($p:0,27$). Τα αποτελέσματα αυτά ενδεχομένως μπορούν να αποδοθούν στη νεότερη ηλικία κατά μέσο όρο των συμμετεχόντων συγκριτικά με τις συνήθεις μελέτες καθώς και στην απουσία λήψης πρότερης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

Μετανάλυση 7 μελετών σε σύνολο 2.129 ασθενών αποκλειστικά για την ινφλιξιμάμπη εκ των οποίων 5 είχαν στοιχεία για τις σοβαρές λοιμώξεις, δεν έδειξαν αύξηση του κινδύνου RR:0,96 (CI: 0,39-2,38) ^[8].

Αντίστοιχη μετανάλυση για την ανταλιμουμάμπη, υπολόγισε την επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων σε 10.050 ασθενείς (12.506 ασθενείς-έτη) στο 5,1/100 ασθενείς-έτη ανάλογο του 4,9 που αφορά σε ασθενείς που δεν έχουν λάβει βιολογικό παράγοντα ^[9].

Σε ανασκόπηση για την πεγκυλιωμένη σερολιζουμάμπη των τριών βασικών της κλινικών μελετών όπου βασίστηκε η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του φαρμάκου η επίπτωση των λοιμώξεων συνολικά, ήταν 0,91/ασθενή-έτος και στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου 0,72/ασθενή-έτος. Συχνότερες ήταν οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, του ουροποιητικού και του κατώτερου αναπνευστικού. Η επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 0,06/ασθενή-έτος.^[10] Πρόσφατα υπό μορφή poster ανακοινώθηκαν τα 5έτη δεδομένα ασφαλείας από την επέκταση της μελέτης RAPID I όπου η επίπτωση των λοιμώξεων ήταν 5,4/100 ασθενείς-έτη και η συχνότερη ανεπιθύμητη δράση ήταν οι ουρολοιμώξεις (επίπτωση 4,9/100), οι ρινοφαρυγγίτιδες (4,9/100) και οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού (4,3/100 ασθενείς-έτη). Τα νέα αυτά δεδομένα δεν τροποποίησαν τα ήδη υπάρχοντα όσον αφορά τις λοιμώξεις.^[11]

Ανασκόπηση 7 μελετών της γκολιμουμάμπης σε όλες της τις ενδείξεις, χωρίς στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων, ανέδειξε την επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων σε 0,8-3,05%, ποσοστό κοντά σε αυτό της ομάδας του εικονικού φαρμάκου (0,0-4,4%). Η συχνότερη ανεπιθύμητη δράση ήταν οι λοιμώξεις γενικά, (25-62,2% των ασθενών, έναντι 23,9-38,2% στην ομάδα του

εικονικού φαρμάκου) με συχνότερες τις λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού.^[12]

5-2-2-2 Ψωριασική αρθριτιδα

Ανασκόπηση και μετανάλυση για όλους τους αντιTNF-α παράγοντες που χρησιμοποιήθηκαν σε ψωριασική νόσο με σύνολο συμμετεχόντων 6.810 ασθενείς σε 20 μελέτες ανέδειξε λόγο πιθανοτήτων OR:1,09 (CI: 0,87-1,37) για τις λοιμώξεις γενικά και OR: 0,6 (CI: 0,25-1,44) για σοβαρές λοιμώξεις στην ψωριασική αρθρίτιδα.^[13] Παρ' ότι δε φαίνεται να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος, ειδικά για σοβαρή λοίμωξη, ο αριθμός των λοιμώξεων και η διάρκεια των μελετών ήταν περιορισμένα για να είναι αντιπροσωπευτικά τα δεδομένα που προκύπτουν.

Μετανάλυση για τους τρεις παλαιότερους αντιTNF-α παράγοντες (ETAN/INF/ADA) 6 διπλών, τυφλών τυχαιοποιημένων μελετών (982 ασθενείς) διάρκειας 12-24 εβδομάδες, δεν ανέδειξε διαφορά στον κίνδυνο λοιμώξεων του ανώτερου αναπνευστικού μεταξύ βιολογικών παραγόντων και εικονικού φαρμάκου.^[14]

5-2-2-3 Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα

Μετανάλυση 14 μελετών (3.345 ασθενείς) για τις σοβαρές λοιμώξεις ανέδειξε επίπτωση 1,0/100 ασθενείς-έτη στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου και 1,9/100 ασθενείς-έτη στην ομάδα των αντιTNF-α, διαφορά μη σημαντική στατιστικά.^[15]

5-2-3 Δεδομένα φαρμακοεπαγρύπνησης- εθνικών βάσεων δεδομένων

Από τη βρετανική εθνική βάση δεδομένων για τους αντιTNF-α παράγοντες, τα πρώτα στοιχεία δημοσιεύτηκαν το 2006.^[16] Αφορούσαν σε 7.664 ασθενείς υπό αναστολέα του TNF-α με ελάχιστη παρακολούθηση 6 μηνών, και 1.354 υπό μη βιολογικά DMARDs. Αντικείμενο της προοπτικής αυτής μελέτης παρατήρησης ήταν αποκλειστικά οι σοβαρές λοιμώξεις κάθε τύπου και δεν παρατηρήθηκε διαφορά στον κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης μεταξύ των δυο ομάδων παρά μόνο για τις λοιμώξεις του δέρματος και των μαλακών μορίων που ήταν τετραπλάσιες στην ομάδα των αντιTNF-α, όπως και για τις

ενδοκυττάρειες λοιμώξεις. Μεταξύ των τριών αντιTNF-α παραγόντων επίσης δεν υπήρξε αξιολογη διαφορά.

Νέα στοιχεία της βρετανικής βάσης δεδομένων (BSRBR) για τις σοβαρές λοιμώξεις ασθενών υπό αντιTNF-α αγωγή, δημοσιεύτηκαν το 2011.^[17] Σε σύνολο 11.798 ασθενών και με ομάδα ελέγχου 3.598 ασθενών η επίπτωση ήταν 42 και 32/100 ασθενείς-έτη αντίστοιχα. Ο λόγος επικινδυνότητας ήταν HR:1,8 το πρώτο εξάμηνο θεραπείας και HR:1,2 (CI: 1,1-1,5) συνολικά, ενώ στα τρία χρόνια ήταν HR: 0,9, επιβεβαιώνοντας μικρό αλλά υπολογίσιμο κίνδυνο λοίμωξης στους υπό αντιTNF-α ασθενείς ιδιαίτερα στη διάρκεια του πρώτου εξάμηνου αγωγής. Η ηλικία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη λοίμωξης αλλά η χρήση αντιTNF-α αγωγής δεν αύξησε τον κίνδυνο αυτό.

Δεδομένα από σουηδικές βάσεις δεδομένων (ARTIS) σε σύνολο 4.167 ασθενών υπό αντιTNF-α αγωγή (INF/ETAN/ADA), και με ομάδα ελέγχου ασθενείς με PA που νοσηλεύτηκαν λόγω λοίμωξης, δείχνουν μικρή ως μέτρια αύξηση του κινδύνου νοσηλείας για σοβαρή λοίμωξη η οποία όμως στα 2 χρόνια συνεχούς θεραπείας εξαλείφεται (σχετικός κίνδυνος 1,43 τον πρώτο χρόνο, 1,15 στα δύο χρόνια και 0,82 μετά τα δυο χρόνια θεραπείας).^[18]

Από τη γερμανική βάση δεδομένων (RABBIT) για τη χρονική περίοδο Μάιος 2001-Σεπτέμβριος 2003, σε σύνολο 1.529 ασθενών που έλαβαν ινφλιξιμάμπη (346), ετανερσέπτη (512) ανακίνρα (70) και nbDMARDs (601) προέκυψε αυξημένος κίνδυνος λοιμώξεων για τους ασθενείς που έλαβαν αντιTNF-α παράγοντα.^[19]

Τύπος λοίμωξης	Ετανερσέπτη	Ινφλιξιμάμπη	Ομάδα ελέγχου	p
Ανώτερο αναπνευστικό	3.10 (1.9–5.2)	5.22 (3.3–8.4)	0.18 (0.004–1.0)	0.0001
Πνευμονία	1.24 (0.6–2.8)	2.46 (1.2–4.9)	0.53 (0.1–1.5)	0.0490
Κατώτερο αναπνευστικό	3.93 (2.5–6.2)	4.61 (2.8–7.7)	1.40 (0.7–2.8)	0.0043
Δέρμα/μαλακά μέρη	3.73 (2.4–5.9)	3.99 (2.3–6.9)	1.23 (0.6–2.6)	0.01
Αρθρώσεις/οστά	1.03 (0.4–2.5)	0.61 (0.1–2.2)	0.18(0.004–1.0)	0.16
Σηπτικό σοκ	0.62 (0.1–1.8)	0 (0–0.9)	0.35 (0.04–1.3)	0.53
Σύνολο λοιμώξεων	22.56 (18.7–27.2)	28.27(23.1–34.7)	6.83 (5.0–9.4)	0.0001

Πίνακας 5-2 Στοιχεία για την επίπτωση των λοιμώξεων από τη γερμανική βάση δεδομένων Listing 2005.^[19] Οι τιμές αφορούν σε περιστατικά ανά 100 ασθενείς-έτη.

Τρεις δημοσιεύσεις φαρμακοεπαγρύπνησης από Ιάπωνες ερευνητές καταγράφουν τα δεδομένα για τους πρώτους 5.000 ασθενείς υπό ινφλιξιμάμπη ^[20], τους πρώτους 3.000 υπό ανταλιμουμάμπη ^[21] και τις πρώτες 7.099 υπό ετανερσέπτης ^[22] για 6 μήνες και τα στοιχεία που προκύπτουν είναι ανάλογα με αυτά των άλλων εθνικών βάσεων δεδομένων.

Σε αναδρομική μελέτη 2.393 ασθενών υπό αντιTNF-α θεραπεία και 2.933 υπό μεθοτρεξάτη υπολογίστηκε διπλασιασμός του κινδύνου σοβαρής λοίμωξης στους υπό αντιTNF-α ασθενείς (HR:1,9) συνολικά. Και σε αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε μείωση του κινδύνου αυτού μετά το πρώτο εξάμηνο (HR: 2,9 αρχικά HR: 1,4 μετά τους 6 μήνες αγωγής).^[23]

5-2-4 Συμπεράσματα

Ο κίνδυνος λοίμωξης στου υπό αντιTNF-α ασθενείς στις περισσότερες μεταanalύσεις κλινικών μελετών δεν φαίνεται να είναι αυξημένος. Υπάρχουν όμως μεταanalύσεις που δείχνουν αυξημένο κίνδυνο ειδικά για την πεγκυλιωμένη σερτολιζουμάμπη και την ινφλιξιμάμπη.^{[2][3][4][5]} Από τη φαρμακοεπαγρύπνηση και τα δεδομένα των εθνικών βάσεων δεδομένων, προκύπτει μικρή αλλά υπολογίσιμη αύξηση του κινδύνου που σταδιακά μειώνεται και σταθεροποιείται σε επίπεδα ανάλογα των μη βιολογικών θεραπειών.^{[17][18][24]}

Αυτά τα δεδομένα μπορεί να αντικατοπτρίζουν το γεγονός ότι στους πρώτους μήνες αγωγής απομακρύνονται οι ασθενείς που για διάφορους λόγους μπορεί να έχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων. Άλλη πιθανή εξήγηση της μείωσης του κινδύνου μπορεί να είναι η ανάπτυξη άλλων ανοσολογικών μηχανισμών προκειμένου να καλυφθεί το έλλειμμα του TNF. Άλλη εξήγηση της μείωσης του κινδύνου λοίμωξης μπορεί να είναι η ικανοποιητικά ελεγχόμενη νόσος και η μείωση των αναγκών για κορτικοθεραπεία.

Συχνότερες λοιμώξεις ήταν του ανώτερου αναπνευστικού, του ουροποιητικού και του δέρματος ενώ οι συχνότερες σοβαρές λοιμώξεις ήταν του κατώτερου αναπνευστικού. Από τις μελέτες επίσης παρατηρείται μεγαλύτερος κίνδυνος λοίμωξης στους ασθενείς με PA σε σύγκριση με ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή για AS, ψωρίαση ή ΨΑ.

Μελέτη από τη βρετανική βάση δεδομένων αποδεικνύει πως οι ασθενείς που λαμβάνουν αντιTNF-α θεραπείες έχουν υψηλό ποσοστό συνοσηροτήτων (όχι όμως υψηλότερο από την ομάδα ελέγχου που λάμβανε nbDMARDs) οι οποίες μπορεί να επιδρούν στις εμφάνιση ανεπιθύμητων δράσεων και ειδικά στην ανάπτυξη λοιμώξεων.^[25]

Με δεδομένο τον αυξημένο κίνδυνο, οι van Dartel και συν ^[82] προσπάθησαν να καθορίσουν παράγοντες κινδύνου για λοίμωξη στην 5ετία ώστε να επιλέγονται οι ασθενείς που θα λάβουν αντι TNF-α με ασφαλέστερα κριτήρια. Στη μελέτη αυτή ταυτοποιήθηκαν σαν παράγοντες κινδύνου η ηλικία, η χρήση

κορτικοστεροειδών, το DAS28, το VAS, ο αριθμός των ευαίσθητων αρθρώσεων και η παρουσία συνοσηροτήτων.

Με αντίστοιχο στόχο σχεδιάστηκε το RABBIT σκορ που περιλαμβάνει σειρά παραγόντων κινδύνου και σχεδιάστηκε για να προβλέπει τον κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης. Εφαρμόστηκε σε ομάδα ασθενών από τη γερμανική εθνική βάση δεδομένων για τους βιολογικούς παράγοντες με ικανοποιητικά ποσοστά επιτυχίας.^[195] Το σκορ αυτό έχει στόχο να γίνει κλινικό εργαλείο στα χέρια των θεραπόντων ιατρών προκειμένου να υπολογίσουν τον επικείμενο κίνδυνο και ανάλογα να λάβουν τις θεραπευτικές τους αποφάσεις. Ανάλογη προσπάθεια έγινε και από Αμερικανούς ερευνητές το οποίο όμως δε μπόρεσε να καθορίσει τους ασθενείς υψηλού κινδύνου.^[335]

Φαίνεται πως υπάρχει μια τάση εξατομίκευσης στη αξιολόγηση των περιστατικών και αυτό προφανώς απορρέει από τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των μελετών που είναι διαθέσιμα μέχρι στιγμής. Πρέπει εδώ να επισημανθεί η ανάγκη για περαιτέρω μελέτες στο συγκεκριμένο θέμα και ειδικά για τους δυο πιο πρόσφατους σε κυκλοφορία αντιTNF-α παράγοντες.

5-3 Ανακίνρα

5-3-1 Κλινικές μελέτες, ανασκοπήσεις, μεταanalύσεις

Σε παγκόσμια τυχαιοποιημένη διπλή-τυφλή ελεγχόμενη μελέτη 1.414 ασθενών για 6 μήνες,^[26] το ποσοστό των λοιμώξεων ήταν παρόμοιο στις δύο ομάδες (41,2% στο ανακίνρα και 43,5% στο εικονικό φάρμακο) με συχνότερες τις λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και τις ιγμορίτιδες. Τα αντίστοιχα ποσοστά για σοβαρές λοιμώξεις ήταν 2,1% και 0,4%, και αφορούσαν κυρίως περιστατικά πνευμονίας και κυτταρίτιδας. Σε ίδιου σχεδιασμού και διάρκειας μελέτη^[27] δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ ανακίνρα και εικονικού φαρμάκου για τις απλές λοιμώξεις προέκυψαν όμως σοβαρές λοιμώξεις οι οποίες ήταν δοσοεξαρτώμενες (στα 150 mg/ημέρα, δοσολογία ανώτερη της συνιστώμενης).

Αντίθετα, στη μελέτη των Cohen και συν^[28] οι λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού και οι ιγμορίτιδες ήταν οι συχνότερες αλλά τα ποσοστά ήταν υψηλότερα στην ομάδα του ανακίνρα.

Τριετής ανοικτή επέκταση της μελέτης των Fleischermann και συν ^[29] με συνολική έκθεση στη θεραπεία 2.273 ασθενείς-έτη για το ανακίνρα, ανέδειξε την επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων σε 5,4 /100 ασθενείς-έτη και 1,6 αντίστοιχα στο εικονικό φάρμακο, με συχνότερη λοίμωξη την πνευμονία. Η συγχορήγηση κορτικοστεροειδών και ανακίνρα αύξησε σημαντικά την επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων (από 2,87/100 ασθενείς σε 5,4/100 ασθενείς-έτη). Η επίπτωση της σήψης ήταν 0,35/100 ασθενείς-έτη στην τριετία, με τρία επεισόδια θανάτου.

Σε μια ενδιαφέρουσα μελέτη για την ασφάλεια του φαρμάκου σε ασθενείς με συνοσηρότητες ο κίνδυνος λοίμωξης ήταν παρόμοιος στην ομάδα του ανακίνρα και την ομάδα ελέγχου ενισχύοντας το προφίλ ασφάλειας του φαρμάκου.^[30]

Μετανάλυση 4 τυχαιοποιημένων μελετών διάρκειας 6 μηνών έκαστη δεν ανέδειξε αυξημένο κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης στη συνήθη δοσολογία των 100mg/ημέρα.^[31]

5-3-2 Συμπέρασμα

Τα ανακίνρα με τα μέχρι στιγμής δεδομένα έχει ικανοποιητικό προφίλ όσον αφορά την ασφάλεια. Επειδή δε θεωρείται πλέον θεραπεία πρώτης επιλογής στη PA, τα δεδομένα για το φάρμακο περιορίζονται διαρκώς και δεν υπάρχουν σημαντικές νέες μελέτες .

5-4 Αμπατασέπτη

Ανασκοπήσεις, μεταanalύσεις 5-4-1

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν εξαιρετικές ανασκοπήσεις των δεδομένων και θα αναφερθούμε σε αυτές. Οι Sabilia και συν.^[32], σε ανάλυση 5 διπλών τυφλών ελεγχόμενων μελετών για την αμπατασέπτη υπολόγισαν το ποσοστό σοβαρών λοιμώξεων στο 3% (σε συνολικό αριθμό 1.955 ασθενών) και 1,9% στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (επί συνόλου 989 ασθενών). Οι συχνότερες σοβαρές λοιμώξεις αφορούσαν περιστατικά πνευμονίας, κυτταρίτιδας και λοιμώξεων του ουροποιητικού και δεν υπήρξε ουσιαστική μεταβολή των ποσοστών στις ανοικτές επεκτάσεις των μελετών (1,8% και 1%

αντίστοιχα). Για τις απλές λοιμώξεις τα ποσοστά ήταν 23,2% για την αμπατασέπτη και 19,5% για το εικονικό φάρμακο χωρίς να προσδιορίζεται αν η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική, δεν ήταν όμως ιδιαίτερα μεγάλη. Πρέπει να αναφερθεί πως η δοσολογία για την αμπατασέπτη είναι περίπου 10 mg/kg βάρους σώματος αλλά υπήρχε μελέτη με χαμηλότερη δοσολογία (2 mg/kg).^[33]

Οι Simon και συν ^[34] υπολόγισαν από δεδομένα 7 μελετών (διπλές τυφλές και ανοικτές επεκτάσεις), την επίπτωση της πνευμονίας και των σοβαρών λοιμώξεων που έχριζαν νοσηλείας, σε ασθενείς υπό αμπατασέπτη συνολικής έκθεσης 8.392 ασθενείς-έτη (4.134 ασθενείς) χρησιμοποιώντας ως ομάδα ελέγχου ασθενείς υπό DMARDs. Συνολικά για την πνευμονία η επίπτωση ήταν 0,65/100 ασθενείς για την αμπατασέπτη και 0,5/100 στην ομάδα ελέγχου. Στις σοβαρές λοιμώξεις που χρειάστηκαν νοσηλεία, η επίπτωση ήταν 2,72/100 στην ομάδα της αμπατασέπτης, επίπτωση που κινείται στα ίδια επίπεδα με αυτή της ομάδας αναφοράς (2,15/100).

Τέλος, σε μετανάλυση των 5 μελετών που επεξεργάστηκαν και οι Sabilia και συν, οι Salliot και συν ^[35] δε διαπιστώθηκε αυξημένος κίνδυνος σοβαρής λοίμωξης στους ασθενείς που λάμβαναν αμπατασέπτη.

5-4-2 Αμπατασέπτη σε συνδυασμό με αντιTNF-α

Λόγω του διαφορετικού μηχανισμού δράσης της αμπατασέπτης, σε δύο μελέτες έγινε προσπάθεια να εκτιμηθεί η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της σε συνδυασμό με άλλο βιολογικό παράγοντα.^{[36][37]} Ο κίνδυνος σοβαρής λοίμωξης αποδείχτηκε αυξημένος και στις δυο μελέτες χωρίς να υπάρχει ουσιαστική βελτίωση του θεραπευτικού αποτελέσματος. Με βάση αυτά τα δεδομένα, η συγχορήγηση αμπατασέπτης με άλλο βιολογικό παράγοντα δε θεωρείται δόκιμη στη θεραπεία της PA.

5-4-3 Σύγκριση αμπατασέπτης-ινφλιξιμάμπης

Η αμπατασέπτη είναι από τους λίγους βιολογικούς παράγοντες οι οποίοι έχουν συγκριθεί άμεσα σε μελέτη με άλλο βιολογικό παράγοντα-ινφλιξιμάμπη- αποδεικνύοντας ασφαλέστερο προφίλ όσον αφορά τις λοιμώξεις.^[38]

	Αμπατασέπτη	Ινφλιξιμάμπη	Εικονικό φαρ/κο
Λοιμώξεις			
1-197 ημέρες	75 (48,1%)	86 (52,1%)	57(51,8%)
1-365 ημέρες	93 (59,6%)	113 (68,5%)	
Σοβαρές λοιμώξεις			
1-197 ημέρες	2 (1,3%)	7 (4,2%)	
1-365 ημέρες	7(4,2%)	14 (8,5%)*	

Πίνακας 5-3 Αποτελέσματα της μελέτης ATTEST για τις λοιμώξεις ^[38]

* συμπεριλαμβάνονται και 5 ευκαιριακές λοιμώξεις.

5-4-4 Συμπέρασμα

Τα μέχρι στιγμής δεδομένα συνηγορούν υπέρ ενός ασφαλούς προφίλ για την αμπατασέπτη όσον αφορά τις σοβαρές λοιμώξεις, παρ' ότι δεν υπάρχουν δεδομένα από εθνικές βάσεις δεδομένων και από τη φαρμακοεπαγρύπνηση.

Είναι απαραίτητη η συνέχιση της καταγραφής των δεδομένων του φαρμάκου προκειμένου να προκύψει πιο τεκμηριωμένη άποψη για την ασφάλεια της θεραπείας με αμπατασέπτη.

5-5 Τοσιλιζουμάμπη

5-5-1 Μεταanalύσεις

Η πιο πρόσφατη μετανάλυση για την τοσιλιζουμάμπη μελετά τα αποτελέσματα 10 μελετών της σε μονοθεραπεία, σε συνδυασμό με nbDMARDs και σε δοσολογίες 4 και 8 mg/kg.^[41]

Θεραπεία	Επίπτωση Ασθενείς-έτη
DMARD+ εικονικό φάρμακο	3,9/100
TCZ 8mg/kg+ DMARD	5,3/100
TCZ 4mg/kg+DMARD	4,4/100
MTX	1,5/100
TCZ 8mg/kg	3,6/100

Πίνακας 5-4 Επίπτωση των λοιμώξεων στην τοσιλιζουμάμπης σε διάφορα θεραπευτικά σχήματα (Naragon-Millan 2012)^[41]

Σε μετανάλυση έξι ιαπωνικών κλινικών μελετών και 5 επεκτάσεων με τοσιλιζουμάμπη ως μονοθεραπεία, με 601 συμμετέχοντες και συνολική έκθεση 2.188 ασθενών-ετών έγινε από τους Nishimoto και συν^[42] η επίπτωση της πνευμονίας, συχνότερη σοβαρή λοίμωξη, ήταν 1,28/100 ασθενείς-έτη, (τιμή ανάλογη με αυτή των αντιTNF-α παραγόντων) και της κυτταρίτιδας 0,59/100 ασθενείς-έτη. Συνολικά η επίπτωση των λοιμώξεων ήταν 6,22/100 ασθενείς-έτη, ενώ η παρατεταμένη έκθεση στη θεραπεία δεν αύξησε την επίπτωση των λοιμώξεων.

Προκειμένου να μελετηθεί σε βάθος η επίπτωση των λοιμώξεων του αναπνευστικού στους ασθενείς υπό τοσιλιζουμάμπη έγινε ανάλυση των στοιχείων από 6 κλινικές μελέτες και τις επεκτάσεις τους και αντιπαράθεση με 601 ασθενείς που δε λάμβαναν βιολογική θεραπεία ως ομάδα ελέγχου με αντιστοιχία στο φύλο, την ηλικία και τη χρήση κορτιζόνης.^[43] Η επίπτωση

ήταν 1,77/100 ασθενείς-έτη για την τοσιλιζουμάμπη και 0,53/100 για την ομάδα ελέγχου. Μετά από προσαρμογή για προϋπάρχουσα πνευμονική νόσο και χρήση κορτιζόνης, ο κίνδυνος για την τοσιλιζουμάμπης υπολογίστηκε στο διπλάσιο της ομάδας ελέγχου και ανάλογος αυτού των αντιTNF-α παραγόντων.

Σε άλλη μετανάλυση ^[44], οι μελετητές διερεύνησαν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια της τοσιλιζουμάμπης ως μονοθεραπεία και σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη, με ομάδα ελέγχου ασθενείς υπό μεθοτρεξάτη. Συνολικά αναλύθηκαν 6 μελέτες μέγιστης διάρκειας 24 εβδομάδων. Η μελέτη ανέδειξε σημαντική αύξηση του κινδύνου σοβαρής λοίμωξης σε ασθενείς υπό τοσιλιζουμάμπη 8 mg/kg σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη συγκριτικά με την ομάδα των 4 mg/kg με μεθοτρεξάτη -λόγος πιθανοτήτων OR:2,33 (CI: 0,88-6,13)-, παραδόξως όμως αυτό δεν προκύπτει στη σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Όσον αφορά τις λοιμώξεις γενικά, στη συνδυαστική ομάδα των 8mg/kg το OR (λόγος πιθανοτήτων) ήταν 1,3(CI: 1,07-1,58) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου. Οι συχνότερες λοιμώξεις ήταν δερματικές και αναπνευστικές.

5-5-2 Μελέτες με ιδιαίτερο ενδιαφέρον

Ανοικτή μελέτη για την τοσιλιζουμάμπη σαν πρώτη βιολογική θεραπεία ή μετά από αναποτελεσματική χορήγηση αντιTNF-α καταγράφει επίπτωση λοιμώξεων 4,2/100 (1,8%) ασθενείς-έτη στην πρώτη ομάδα έναντι 6,8/100 (2,7%) και 6,3/100 (2,5%), ανάλογα με το αν ο TNF-α είχε διακοπεί πρόσφατα ή είχε προηγηθεί περίοδος έκπλυσης του φαρμάκου.^[39] Από τη μελέτη προκύπτουν δεδομένα ανάλογα με των υπολοίπων όσον αφορά την ασφάλεια και επιπλέον δε φαίνεται να είναι απαραίτητη η περίοδος έκπλυσης. Ανοικτή επέκταση της μελέτης STREAM στην πενταετία καταγράφει τη σταθερότητα της ασφάλειας της τοσιλιζουμάμπης κατά τη μακροχρόνια χορήγηση (επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων 5,7/100 ασθενείς-έτη).^[40]

5-5-3 Φαρμακοεπαγρύπνηση

Τα δημοσιευμένα στοιχεία φαρμακοεπαγρύπνησης για την τοσιλιζουμάμπη είναι λίγα, η χορήγηση της θεραπείας υπό πραγματικές συνθήκες χωρίς τους περιορισμούς των κλινικών μελετών, αποδίδει πολύτιμα στοιχεία ακόμα και αν δεν υπάρχει καθορισμένη ομάδα ελέγχου. Ιαπωνική δημοσίευση 3.881 ασθενών με παρακολούθηση 28 εβδομάδων (συνολική έκθεση 1.793,5 ασθενείς-έτη) ανέδειξε τις λοιμώξεις στις πιο συχνές και πιο σοβαρές ανεπιθύμητες δράσεις της τοσιλιζουμάμπης.^[45] Η πιο συχνή σοβαρή λοίμωξη ήταν η πνευμονία με επίπτωση 2,62/100 ασθενείς-έτη ενώ για τη σήψη ήταν 0,28/100 ασθενείς-έτη. Συνολικά για όλες τις λοιμώξεις η επίπτωση ήταν 9,09/100 ασθενείς-έτη και η επίπτωση της πνευμονίας ήταν σημαντικά υψηλότερη από αυτή που υπολογίστηκε στη μετανάλυση των Nishimoto και συν.^[42]

Μεγάλη ανοικτή μελέτη με συμμετοχή 1.681 ασθενών που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη υπολόγισε την επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων στο 6/100 ασθενείς-έτη σε άτομα που δεν είχαν λάβει αντιTNF-α στο παρελθόν, στο 6,8/100 σε ασθενείς με παλαιότερη λήψη αντιTNF-α και στο 4,2/100 ασθενείς-έτη για όσους είχαν λάβει πρόσφατα αντιTNF-α.^[39]

Μικρότερης έκτασης μελέτη 112 ασθενών υπό τοσιλιζουμάμπη ^[46] κατέγραψε επίπτωση λοιμώξεων συνολικά στο 58/100 ασθενείς-έτη και 17,9/100 για τις σοβαρές λοιμώξεις, δραματικά υψηλότερες από αυτές των ελεγχόμενων μελετών, πιθανώς λόγω του μικρού αριθμού συμμετεχόντων. Σύμφωνα με αυτή τη μελέτη παράγοντες κινδύνου αποτελούν η προηγούμενη λήψη ριτουξιμάμπης, η λήψη λεφλουνομίδης, κορτικοστεροειδών και αναστολέων της αντλίας πρωτονίων.

5-5-4 Συμπεράσματα

Το προφίλ ασφάλειας όσον αφορά τις λοιμώξεις για την τοσιλιζουμάμπη, φαίνεται να είναι ανάλογο με αυτό των αντιTNF-α παραγόντων. Συχνότερη σοβαρή λοίμωξη είναι η πνευμονία και ακολουθούν οι δερματικές λοιμώξεις, όμως, οπωσδήποτε υπάρχει ανάγκη περισσότερων μελετών για ασφαλέστερα συμπεράσματα.

Πρέπει να επισημανθεί πως λόγω της καταστολής των αντιδράσεων οξείας φάσης που προκαλεί το φάρμακο, (πυρετός, CRP) χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή για να μη διαφύγει της διάγνωσης υποκείμενη λοίμωξη.

5-5 Ριτουξιμάμπη

Ανασκοπήσεις, μεταanalύσεις 5-5-1

Σε συγκεντρωτική ανάλυση 9 κλινικών μελετών της ριτουξιμάμπης για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα,^[47] περιλήφθηκαν 4 μελέτες φάσης III, τρεις μελέτες φάσης II και 2 ανοικτές επεκτάσεις (μία φάσης II και μία φάσης III) με συμμετοχή 2.578 ασθενών και συνολική έκθεση 5.013 ασθενείς-έτη. Συνολικά η επίπτωση σοβαρών λοιμώξεων ήταν 4,31/100 ασθενείς-έτη, παρόμοια με του εικονικού φαρμάκου, και δεν υπήρξε μεταβολή μέχρι και τις πρώτες 5 εγχύσεις του φαρμάκου. Το 2012 δημοσιεύτηκαν στοιχεία για τη μακροχρόνια ασφάλεια της ριτουξιμάμπης στα 9,5 χρόνια κλινικών μελετών (11.962 ασθενείς-έτη), μέχρι και 17 εγχύσεις του φαρμάκου^[48] χωρίς τα δεδομένα να διαφοροποιούνται ουσιαστικά από αυτά του 2010.^[47] Η επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 3,94/100 ασθενείς-έτη και 3,26/100 για παρακολούθηση άνω της πενταετίας. Οι συχνότερες λοιμώξεις ήταν του ανώτερου αναπνευστικού, ρινοφαρυγγίτιδες, ουρολοιμώξεις, βρογχίτιδες ενώ οι συχνότερες σοβαρές λοιμώξεις ήταν πνευμονίες.

Μετανάλυση 3 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών^[35] επίσης δε δείχνει αυξημένο κίνδυνο για σοβαρές λοιμώξεις στους ασθενείς που λαμβάνουν ριτουξιμάμπη OR: 1,45. Ανάλογη μετανάλυση 3 τυχαιοποιημένων μελετών επιβεβαιώνει την ασφάλεια της ριτουξιμάμπης σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη όσον αφορά τις σοβαρές λοιμώξεις και τις λοιμώξεις γενικότερα σε σύγκριση με τη μεθοτρεξάτη.^[49]

5-5-2 Μελέτες σε ασθενείς υψηλού κινδύνου για λοιμώξεις

Οι Xanthouli και συν^[50] σε αναδρομική μελέτη 32 ατόμων διάρκειας από 6 έως και 36 μήνες, προσπάθησαν να καθορίσουν αν η ριτουξιμάμπη είναι ασφαλής εναλλακτική θεραπεία σε ασθενείς που είχαν ιστορικό σοβαρών ή συχνών λοιμώξεων. Στους 32 ασθενείς οι 16 είχαν διακόψει κάποιον αντιTNF-α παράγοντα λόγω σοβαρής λοίμωξης και οι υπόλοιποι 16 ήταν

ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης από το ιστορικό τους. Στη διάρκεια της μελέτης παρατηρήθηκαν 4 σοβαρές λοιμώξεις. Η συνολική επίπτωση ήταν 9,5/100 ασθενείς-έτη με αντίστοιχη επίπτωση στους αυστηρά επιλεγμένους ασθενείς των κλινικών μελετών 5/100 ασθενείς-έτη καθιστώντας τη ριτουξιμάμπη αρκετά ασφαλή εναλλακτική θεραπεία στην ομάδα αυτή. Στο ίδιο συμπέρασμα οδηγεί και αντίστοιχου σχεδιασμού μελέτη παρατήρησης 30 ασθενών.^[51] Οι δυο αυτές μελέτες παρ' ότι μικρές σε έκταση, έχουν αξία διότι αφορούν περιστατικά καθημερινά χωρίς τα ειδικά κριτήρια και τους περιορισμούς που τίθενται από τις κλινικές μελέτες. Αυτά τα στοιχεία επιβεβαιώνονται εμμέσως σε πρόσφατη αναδρομική μελέτη 4.332 ασθενών οι οποίοι έλαβαν αρχικά αντιTNF-α αγωγή (INF/ETAN/ADA) και στη συνέχεια δεύτερο βιολογικό παράγοντα (INF/ETAN/ADAL/ABAT/RTX). Η ριτουξιμάμπη είχε αναλογία κινδύνου (hazard ratio-HR) χαμηλότερο κατά 30-44% από τους 3 αντιTNF-α για τις λοιμώξεις γενικά και παρόμοιο με την αμπατασέπτη. Για σοβαρές λοιμώξεις το HR ήταν υψηλότερο κατά 62% για την ινφλιξιμάμπη σε σύγκριση με τη ριτουξιμάμπη και τις άλλες 3 αγωγές.^[52]

5-5-3 Συνδυασμός ριτουξιμάμπης με άλλους βιολογικούς παράγοντες

Ενδιαφέρον παρουσιάζει ανοικτή μελέτη όπου δοκιμάστηκε η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της ριτουξιμάμπης σε χαμηλή δόση (500mgx2), σε συνδυασμό με άλλους βιολογικούς παράγοντες (ανταλιμουμάμπη και ετανερσέπτη κυρίως).^[53] Το προφίλ ασφάλειας των συνδυασμών δε διέφερε από αυτό που έχει ήδη αναφερθεί για τη ριτουξιμάμπη σε συνδυασμό με μεθοτρεξάτη ή από αυτό που έχει ήδη οριστεί για τους άλλους βιολογικούς παράγοντες χωρίς αυτό να αποτελεί ένδειξη για συγχορήγηση ριτουξιμάμπης με άλλο βιολογικό παράγοντα.

5-5-4 Εθνικές βάσεις δεδομένων

Στοιχεία από τη γαλλική βάση δεδομένων AIR δημοσιεύτηκαν το 2010.^[54] Σύμφωνα με αυτά, ο κίνδυνος σοβαρής λοίμωξης (επίπτωση 5/100 ασθενείς-έτη) δε διαφέρει από αυτόν που υπολογίστηκε στις κλινικές μελέτες και οι μισές λοιμώξεις εκδηλώθηκαν στους πρώτους 3 μήνες θεραπείας. Στη δημοσίευση αυτή ^[54], καταγράφονται ως παράγοντες κινδύνου για εκδήλωση λοίμωξης υπό ριτουξιμάμπη, η χρόνια αναπνευστικά νόσος, η καρδιακή

ανεπάρκεια, οι εξωαρθρικές εκδηλώσεις και τα χαμηλά επίπεδα IgG πριν τη έναρξη της αγωγής.

Η μελέτη των van Vollenhoven και συν ^[47] για τη μακροχρόνια ασφάλεια της ριτουξιμάμπης αντίθετα, δεν βρήκε τα επίπεδα των ανοσοσφαιρινών να αποτελούν ανεξάρτητο προβλεπτικό παράγοντας για την ανάπτυξη λοίμωξης.

5-5-5 Η ριτουξιμάμπη σε άλλες παθολογικές καταστάσεις

Την ασφάλεια της ριτουξιμάμπης όσον αφορά τις λοιμώξεις επιβεβαιώνουν και μελέτες όπου το φάρμακο χορηγήθηκε σε άλλες παθήσεις. Από τη γερμανική βάση δεδομένων GRAID ^[55] καταγράφηκαν στοιχεία ασθενών που έλαβαν ριτουξιμάμπη για αυτοάνοσα νοσήματα -εκτός ρευματοειδούς αρθρίτιδας-. Σε συνολική παρακολούθηση 299 ασθενών-ετών, η επίπτωση των σοβαρών λοιμώξεων ήταν 5,3/100 ασθενείς-έτη και των λοιμώξεων συνολικά 18,1/100 ασθενείς-έτη. Στη διάρκεια της παρακολούθησης προέκυψαν 11 θάνατοι (3% των ασθενών), στην πλειονότητα τους από λοίμωξη (7 από τους 11 θανάτους).

Σε ανασκόπηση και μετανάλυση τυχαιοποιημένων, ελεγχόμενων μελετών για τα λεμφώματα ^[56] δεν προέκυψε αύξηση του κινδύνου σοβαρής λοίμωξης ή της θνησιμότητας από λοίμωξη κατά την προσθήκη ριτουξιμάμπης στο βασικό χημειοθεραπευτικό σχήμα.

5-5-6 Συμπεράσματα

Τα μέχρι στιγμής δεδομένα για τη ριτουξιμάμπη σκιαγραφούν ένα ασφαλές προφίλ όσον αφορά τις λοιμώξεις γενικά καθώς και τις σοβαρές λοιμώξεις. Τα περισσότερα περιστατικά προκύπτουν κατά το πρώτο εξάμηνο μετά την έκθεση στο φάρμακο και αφορούν λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, ρινοφαρυγγίτιδες και ουρολοιμώξεις, ενώ στις σοβαρές λοιμώξεις η πνευμονία είναι η συχνότερη. Ο τρόπος δράσης του φαρμάκου δεν επιτρέπει τον προσδιορισμό της χρονικής περιόδου κατά την οποία θεωρητικά ο ασθενής έχει αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων στα πλαίσια της ανοσοκαταστολής από τη θεραπεία, φαίνεται όμως πως οι δώδεκα μήνες είναι ένα ασφαλές όριο.

Παρ' ότι υπάρχουν αρκετά δεδομένα για την ασφάλεια τη ριτουξιμάμπης, το πραγματικό προφίλ ασφάλειας υπολογίζεται πως θα είναι ξεκάθαρο όταν 100.000 ασθενείς θα έχουν λάβει αγωγή.^[57]

Από μελέτες έχει διαπιστωθεί πτώση των ανοσοσφαιρινών κατά την αγωγή με ριτουξιμάμπη όμως δεν έχει προσδιοριστεί με σαφήνεια η σημασία αυτής της παρατήρησης για τον κίνδυνο λοίμωξης ούτε το κατά πόσο θα μπορούσε να έχει προληπτικό χαρακτήρα στην απόφαση για τη θεραπεία ο υπολογισμός των ανοσοσφαιρινών πριν ή κατά τη διάρκεια της αγωγής.

5-6 Δενοσουμάμπη

5-6-1 Γενικά

Η δενοζουμάμπη είναι μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του RANKL, κυτταροκίνης της ομάδας του TNF με κύριο ρόλο τη ρύθμιση της οστικής απορρόφησης από τους οστεοκλάστες. Ο RANKL βρίσκεται σε πληθώρα ιστών. Στο δέρμα είναι ρυθμιστής της λειτουργίας των δενδριτικών κυττάρων και των T κυττάρων ^[58] και αναστολή του θα μπορούσε θεωρητικά να οδηγήσει σε αυξημένο κίνδυνο δερματικών λοιμώξεων. Σε μελέτη της επίδρασης του ανταγωνιστή του RANKL στην ανάπτυξη και την ενεργοποίηση των B και T λεμφοκυττάρων καθώς και στην ανοσιακή απάντηση δε διαπιστώθηκε κάποια διαταραχή.^[59]

5-6-2 Δεδομένα μελετών

Στην κλινική μελέτη FREEDOM ^[60] τριετούς διάρκειας με συμμετοχή 7.808 οστεοπορωτικών μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών, σοβαρή κυτταρίτιδα παρουσίασε το 0,3% των ασθενών έναντι 0,1 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου (στατιστικά σημαντική διαφορά $p=0.002$). Τα σημεία που εμφανίστηκε η κυτταρίτιδα ήταν ανεξάρτητα του σημείου της έγχυσης. Επισταμένη ανάλυση των ανεπιθύμητων ενεργειών και ειδικά των λοιμώξεων για τη μελέτη RFREEDOM εκπονήθηκε από τους Watts και συν. ^[61] και προέκυψε μη στατιστικά σημαντική διαφορά στις λοιμώξεις ανάμεσα στην ομάδα της δενοζουμάμπης και την ομάδα του εικονικού φαρμάκου (52,9% έναντι 54,4% με $p:0,172$). Ούτε στις σοβαρές λοιμώξεις υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ($<0,1\%$ έναντι $0,1\%$ με $p:0,713$). Αντίστοιχα χωρίς

σημαντική διαφορά ήταν οι λοιμώξεις του πεπτικού και του ουροποιητικού παρ' ότι ήταν αριθμητικά περισσότερες στην ομάδα της δανοζουμάμπης. Λοιμώξεις του έσω ωτός παρατηρήθηκαν αποκλειστικά στην ομάδα της δανοζουμάμπης. Στη μελέτη δε βρέθηκε συσχέτιση μεταξύ των λοιμώξεων, της στιγμής χορήγησης ή της διάρκειας χορήγησης της δανοζουμάμπης, όμως λόγω του περιορισμένου αριθμού λοιμώξεων που παρατηρήθηκαν, τα αποτελέσματα πρέπει να αξιολογηθούν με προσοχή. Στην διαιτη επέκταση της FREEDOM από αδημοσίευτα στοιχεία της Amgen, το ποσοστό κυτταρίτιδας, υπολογίστηκε στο 0,1% όμοιο με αυτό της ομάδας του εικονικού φαρμάκου στην τριετή φάση της μελέτης.^[62] Συγκεκριμένα, παρατηρήθηκε μόλις ένα περιστατικό σοβαρού ερυσιπέλατος.^[63] Από τις μελέτες φάσης II και τις επεκτάσεις τους μέχρι τα 8 χρόνια για τη δανοζουμάμπη σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες δεν προέκυψαν διαφορές στις λοιμώξεις μεταξύ της ομάδας της δανοζουμάμπης και του εικονικού φαρμάκου.

Σε ανασκόπηση για την ασφάλεια του φαρμάκου, στις μελέτες φάσης II οι λοιμώξεις ήταν στα ίδια επίπεδα για τη δανοζουμάμπη, την αλενδρονάτη και την ομάδα ελέγχου, με συχνότερες τις λοιμώξεις του ανώτερου αναπνευστικού, τόσο στα 4 όσο και στα 8 χρόνια επέκτασης των μελετών.^[64]

Η μόνη δημοσίευση από την οποία προκύπτει αυξημένος κίνδυνος σοβαρής λοίμωξης είναι μια μετανάλυση 9 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών όπου για τη δανοζουμάμπη ο λόγος πιθανοτήτων ανήλθε στο OR: 4,45.^[65] Σε επικαιροποίηση όμως αυτής της μετανάλυσης με προσθήκη των στοιχείων από τη διαιτη επέκταση της FREEDOM, ο κίνδυνος σοβαρής λοίμωξης παρουσίασε μείωση OR: 1,28, συγκριτικά με τον αρχικά υπολογισμένο (4,45).^[66]

Συμπέρασμα 5-6-3

Η δανοζουμάμπη με τα μέχρι στιγμής δεδομένα έχει καλό προφίλ ασφάλειας για τις λοιμώξεις με συχνότερες αυτές του αναπνευστικού και σοβαρότερες τις δερματικές, όμως είναι σημαντικό να συλλεχθούν στοιχεία από τη φαρμακοεπαγρύπνη προκειμένου να επικυρωθεί η ασφάλεια του φαρμάκου.

6. Ευκαιριακές λοιμώξεις

Ως ευκαιριακές χαρακτηρίζονται οι λοιμώξεις από παθογόνα τα οποία προκαλούν νόσο μόνο υπό συνθήκες ανοσιακής ανεπάρκειας. Τα παθογόνα αυτά σε υγιείς οργανισμούς αντιμετωπίζονται αποτελεσματικά είτε με εξουδετέρωση είτε με περιορισμό-περιχαράκωση, συνήθως μέσω του σχηματισμού κοκκιώματος. Στο κεφάλαιο αυτό στόχος είναι να προσδιοριστεί, όσο το επιτρέπουν τα βιβλιογραφικά δεδομένα, ο κίνδυνος, ο τρόπος πρόληψης και αντιμετώπισης των συχνότερων και απειλητικότερων ευκαιριακών λοιμώξεων που έχουν καταγραφεί σε ασθενείς υπό βιολογικές θεραπείες.

6-1 Μηχανισμός

Οι μυκητιασικές λοιμώξεις και τα ενδοκυττάρια παθογόνα κινητοποιούν το μηχανισμό σχηματισμού κοκκιώματος ο οποίος σε μεγάλο βαθμό εξαρτάται από τον TNF-α παράγοντα.

Πρωταρχικά ο TNF κινητοποιεί τα φλεγμονώδη κύτταρα (μακροφάγα και T κύτταρα) τα οποία με τη σειρά τους παράγουν κυτταροκίνες που προκαλούν την έκφραση μορίων προσκόλλησης και κατ' επέκταση τη συρροή ανοσοκυττάρων στο σημείο της φλεγμονής.

Η INF-γ είναι κυτταροκίνη με κομβικό ρόλο στην ενεργοποίηση των μακροφάγων και την καταστροφή των ενδοκυττάρων παθογόνων, η παραγωγή της εξαρτάται από τον TNF παράγοντα, κατ' επέκταση καταστολή του TNF-α οδηγεί σε ελαττωμένη παραγωγή IFN-γ. Τόσο ο TNF όσο και η IFN-γ ενισχύουν την έκφραση του TLR-4 στην κυτταρική μεμβράνη των αντιγονοπαρουσιαστικών κυττάρων ενισχύοντας τη διαδικασία της αντιγονοπαρουσίασης και την έγκαιρη ενεργοποίηση των ενδοθηλιακών κυττάρων. Η αναστολή του TNF-α οδηγεί σε διαταραχή της T1 κυτταρικής απάντησης, σε μειωμένη παραγωγή IFN-γ, σε μειωμένη έκφραση του TLR-4 στα δένδριτικά κύτταρα ^[353] και περιορισμό του σχηματισμού κοκκιώματος.

6-2 Ενδημικοί μύκητες

6-2-1 ΙΣΤΟΠΛΑΣΜΩΣΗ

6-2-1-1 Γενικά

Το *Histoplasma Capsulatum* είναι διμορφικός μύκητας που ενδημεί στη νοτιοανατολική και στην κεντροδυτική Αμερικής την Ασία και την Αφρική.

Ασθενείς υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή είναι θεωρητικά εκτεθειμένοι στον κίνδυνο λοίμωξης από ιστοπλάσμα η οποία μπορεί να είναι αποτέλεσμα ενεργοποίησης λανθάνουσας λοίμωξης ή πρωτολοίμωξη.

6-2-1-2 Βιβλιογραφικά δεδομένα

Στις αρχικές ελεγχόμενες τυφλές μελέτες που έγιναν για τους αντιTNF-α παράγοντες καταγράφηκε ένα περιστατικό ιστοπλάσματος.

Η μελέτη των Wallis και συν ^[68] αναλύει τα δηλωμένα περιστατικά ειδικών λοιμώξεων από αντιTNF-α στις Ηνωμένες Πολιτείες βασισμένα στο AERS (Adverse Event Reporting System) κατά την περίοδο 1989-2002 και αφορά στην ινφλιξιμάμπη και στην ετανερσέπτη. Καταγράφηκαν 40 περιστατικά ιστοπλάσματος (37 υπό ινφλιξιμάμπη, επίπτωση 18,78/100.000 και 3 υπό ετανερσέπτη επίπτωση 2,65/100.000). Το 2002 είχε προηγηθεί η δημοσίευση των Lee και συν ^[92] όπου καταγράφηκαν τα 10 πρώτα περιστατικά από το AERS.

Το FDA μέχρι το 2008 που μπήκε στο φύλλο οδηγιών των αντιTNF-α η προειδοποίηση για κίνδυνο ιστοπλάσματος ^[95] είχε καταγράψει 240 περιστατικά, 207 υπό ινφλιξιμάμπη, 17 υπό ετανερσέπτη, 16 υπό ανταλιμουμάμπη, 1 υπό σερτολιζουμάμπη καθώς και 12 θανάτους (που αντιστοιχούν στο 5% των περιστατικών) επισημαίνοντας πάντα τη μεγάλη πιθανότητα να υπάρχει υποκαταγραφή των περιστατικών λόγω του τρόπου συλλογής των πληροφοριών (αυθόρμητη δήλωση από ιατρούς και ιατρικές θεραπευτικές μονάδες).

Αναδρομική μη ελεγχόμενη μελέτη από ένα κέντρο για 12 χρόνια, των Olson και συν ^[97] κατέγραψε 26 περιστατικά ιστοπλάσματος εκ των οποίων τα 15 λάμβαναν αντιTNF-α (ινφλιξιμάμπη 5, ανταλιμουμάμπη 7, ετανερσέπτη 3) και όλα εκτός από ένα λάμβαναν μη βιολογικά τροποποιητικά της νόσου (NB-DMARDs) με ή χωρίς κορτικοστεροειδές. Τα υπόλοιπα περιστατικά λάμβαναν

NB-DMARDs με ή χωρίς κορτικοστεροειδή. Το 46% των περιστατικών υπό αντιTNF-α παρουσίασαν βαριά διάχυτη εξωπνευμονική νόσο.

6-2-1-3 Σχολιασμός

Υπάρχει κίνδυνος ιστοπλάσμωσης και μάλιστα γενικευμένης, υπό αντιTNF-α αγωγή παρ' ότι δεν υπάρχουν ελεγχόμενες μελέτες για να προσδιοριστεί με ακρίβεια το μέγεθος του. Η ινφλιξιμάμπη σχετίζεται με το μεγαλύτερο αριθμό περιστατικών αλλά μη γνωρίζοντας το συνολικό αριθμό ασθενών υπό κάθε αντιTNF-α θεραπεία, δε μπορεί να γίνει ακριβής εκτίμηση του κινδύνου που αντιστοιχεί σε κάθε φάρμακο. Μόνο η μελέτη των Wallis και συν^[68] δίνει μια σχετική πληροφορία αλλά είναι ελλιπής λόγω του τρόπου συλλογής των δεδομένων.

Αναλυτικές οδηγίες για τη θεραπεία της ιστοπλάσμωσης, πότε χορηγείται και σε ποιους ασθενείς, δημοσιεύτηκαν στις κατευθυντήριες οδηγίες του IDSA.^[116] Δεν υπάρχουν δεδομένα για τη χρησιμότητα της προφύλαξης σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά, ούτε για προληπτικό έλεγχο πριν την έναρξη της ανοσοκαταστολής. Ίσως η προϋπάρχουσα ενεργός λοίμωξη από ιστόπλασμα εντός της τελευταίας διετίας να είναι λόγος για χορήγηση προφυλακτικής αγωγής με ιτροκαναζόλη. Στους ασθενείς που ζουν σε ενδημικές περιοχές πρέπει να υπάρχει η υποψία πιθανής λοίμωξης και είναι απαραίτητη η λήψη του ταξιδιωτικού ιστορικού σε ύποπτα περιστατικά.

6-2-2 ΚΟΚΚΙΟΕΙΔΟΜΥΚΩΣΗ

6-2-2-1 Γενικά

Η κοκκιοειδομύκωση προκαλείται από τους διμορφικούς μύκητες *Coccidioides immitis* και *Coccidioides posadasii* που βρίσκονται στο χώμα και ενδημούν στην κεντρική και νότια Αμερική. Η λοίμωξη προκαλείται μετά από εισπνοή των αρθροκονιδίων του μύκητα. Τα περιστατικά λοίμωξης σε υγιή άτομα είναι στο 60% των περιπτώσεων ασυμπτωματικά.^[188]

6-2-2-2 Βιβλιογραφικά δεδομένα

Οι Wallis και συν ^[68] υπολόγισαν την επίπτωση για τους ασθενείς υπό ινφλιξιμάμπη στο 5,58/100.000 ασθενείς και για την ετανερσέπτη στο 0,88/100.000 ασθενείς.

Σε αναδρομική ελεγχόμενη μελέτη ^[334] οι ερευνητές κατέγραψαν αυξημένο κίνδυνο συμπτωματικής λοίμωξης από κοκκιοειδομύκωση σε ασθενείς υπό αγωγή με ινφλιξιμάμπη η οποία είχε κατά κύριο λόγο πνευμονική εντόπιση.

Αντίθετα, μελέτη των Mertz και συν ^[349] δεν κατέδειξε αντίστοιχα αυξημένη επίπτωση λοίμωξης σε ασθενείς υπό ινφλιξιμάμπη. Από την ίδια μελέτη προέκυψαν σαν πιθανοί παράγοντες κινδύνου κοκκιοειδομύκωσης, το ανδρικό φύλο, η προϊούσα πνευμονική νόσος, ο σακχαρώδης διαβήτης και η βαρύτητα του βασικού υποκείμενου νοσήματος.

Τα υπόλοιπα βιβλιογραφικά δεδομένα αφορούν σε αναφορές περιστατικών αποκλειστικά.^{[333][260]} καθώς και στην αναφορά ενός θανάτου από κοκκιοδομικωτική περιτονίτιδα κατά τη διάρκεια διπλής τυφλής μελέτης.^[336]

6-2-2-3 Συμπεράσματα

Τα δεδομένα για να προσδιοριστεί ο κίνδυνος ενεργής κοκκιοειδομύκωσης σε ασθενείς υπό αντιTNF-α αγωγή είναι ανεπαρκή, παρέχουν όμως αρκετές πληροφορίες σχετικά με τη νόσο. Η συνηθέστερη προσβολή αφορά στον πνεύμονα αλλά ιδιαίτερης βαρύτητας μπορεί να αποδειχτεί η προσβολή των μηνίγγων. Προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς που έχουν ταξιδέψει ή προέρχονται από ενδημικές περιοχές. Το IDSA ^[337] έχει εκδώσει εκτενείς θεραπευτικές οδηγίες ανάλογα με την εντόπιση της νόσου όσον αφορά τον τύπο και τη διάρκεια της θεραπείας.

6-3 Ζυμομύκητες

6-3-1 ΚΡΥΠΤΟΚΟΚΚΙΑΣΗ

6-3-1-1 Γενικά

Πρόκειται για λοίμωξη που προκαλείται από το μύκητα *Cryptococcus neoformans* που έχει παγκόσμια κατανομή και εντοπίζεται στο έδαφος και στις απεκκρίσεις πουλιών. Στο παρελθόν ήταν σπάνια παθογόνος για τον άνθρωπο αλλά τα τελευταία είκοσι κυρίως χρόνια με την αύξηση των

ανοσοκατασταλμένων πληθυσμών (ειδικά μετά την εμφάνιση της HIV λοίμωξης) αποτελεί συχνή ευκαιριακή λοίμωξη.^[67]

Στην κρυπτοκοκκική λοίμωξη ο έλεγχος εξαρτάται κατά κύριο λόγο από την κυτταρική ανοσιακή απάντηση και το σχηματισμό κοκκιώματος.

6-3-1-2 Βιβλιογραφικά δεδομένα

Μόνο μια δημοσίευση ^[68] καταγράφει 18 περιστατικά (10 με ινφλιξιμάμπη - 5,08/100.000 ασθενείς- και 8 με ετανερσέπτη - 7,8/100.000 ασθενείς-), τα υπόλοιπα βιβλιογραφικά δεδομένα προκύπτουν από αναφορές περιστατικών ^{[69][70][71]} με ποικιλία όσον αφορά την εντόπιση της λοίμωξης όλα όμως υπό αγωγή με ινφλιξιμάμπη. Οι Tsiodras και συν ^[72] καταγράφουν επιπλέον 7 αναφορές περιστατικών συμπληρώνοντας τα καταγραμμένα περιστατικά για τα οποία υπάρχουν στοιχεία βιβλιογραφικά.

Όσον αφορά στη ριτουξιμάμπη, έχει καταγραφεί μια περίπτωση κρυπτοκοκκικής μηνιγγίτιδας σε ρευματοειδή αρθρίτιδα ^[73] καθώς και αναφορές περιστατικών σε αιματολογικούς ασθενείς.^{[74][75]} Ο μηχανισμός πρόκλησης-ενεργοποίησης της λοίμωξης δεν είναι ξεκάθαρος.

Μια αναφορά περιστατικού καταγραμμένη για την αμπατασέπτη υπάρχει από τους Karino και συν.^[76]

6-3-1-3 Σχολιασμός

Δεν είναι δυνατό να εξαχθούν συμπεράσματα με τα παρόντα δεδομένα πρέπει όμως η ιατρική κοινότητα που χειρίζεται ανοσοκατασταλμένους ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες να είναι ενήμερη για τον ενδεχόμενο κίνδυνο.

6-3-2 Καντιντίαση

6-3-2-1 Γενικά

Η καντιντίαση προκαλείται από τον ζυμομύκητα *Candida albicans* ή *glabrata*. Η συχνότερη προσβολή αφορά στο στοματοφάρυγγα και τα γεννητικά όργανα αλλά σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς μπορεί να αποκτήσει συστηματική μορφή και σε ορισμένες περιπτώσεις να αποβεί μοιραία.

6-3-2-2 Βιβλιογραφικά δεδομένα

Οι Wallis και συν ^[68] κατέγραψαν 20 περιπτώσεις καντιντίασης σε ασθενείς υπό ινφλιξιμάμπη και 6 σε ασθενείς υπό ετανερσέπτη, βασισμένοι στα δεδομένα του AERS για το χρονικό διάστημα από το 1998 μέχρι τα ¾ του 2002 (19 τετράμηνα), με υπολογιζόμενη επίπτωση 10,15/100.000 και 5,31/100.000 αντίστοιχα.

Οι Tsiodras και συν ^[72] σε βιβλιογραφική ανασκόπηση, κατέγραψαν 64 περιστατικά καντιντίασης 54 σε ασθενείς υπό ινφλιξιμάμπη (από αυτά 11 αφορούσαν νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή), 9 υπό ετανερσέπτη και 1 υπό ανταλιμουμάμπη.

6-3-2-3 Σχολιασμός

Τα δεδομένα είναι περιορισμένα για να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα.

6-3-3 Πνευμονίτιδα από πνευμοκύστη (PCP)

6-3-3-1 Γενικά

Ο *Pneumocystis Jirovecii* είναι ένας κοινός μονοκύτταρος ζυμομύκητας ο οποίος δεν προκαλεί νόσο σε υγιείς οργανισμούς, αλλά ευθύνεται για διάμεση πνευμονίτιδα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Μέχρι το 1981 είχαν καταγραφεί λιγότερα από 100 περιστατικά παγκοσμίως ενώ η εμφάνιση της HIV λοίμωξης οδήγησε σε δραματική αύξηση των περιστατικών (πάνω από 100,000 την πρώτη δεκαετία της HIV επιδημίας στις ΗΠΑ).

Σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα η έκβαση της PCP είναι σοβαρότερη με υψηλότερη θνησιμότητα, ανεξαρτήτως χρήσης ή μη βιολογικής θεραπείας σε σύγκριση με ασθενείς άλλων ρευματικών νοσημάτων.^[77] Οι ασθενείς με PA και PCP παρουσιάζουν χαμηλότερα επίπεδα 1,3-β-D glucan (συστατικό του κυτταρικού τοιχώματος που αντικατοπτρίζει το φορτίο του παθογόνου) σε συνδυασμό με εκτενέστερες βλάβες στην υψηλής ευκρίνειας αξονική θώρακα με χαρακτηριστική εικόνα θαμβής ύαλου. Η εγκατάσταση της νόσου είναι οξεία με ταχεία εξέλιξη σε σχέση με τους HIV ασθενείς και αυτό ίσως σχετίζεται με την ανοσολογική απόκριση των ασθενών με PA στο παθογόνο.^[78]

6-3-3-2 Βιβλιογραφικά δεδομένα

Τα δεδομένα για τους αντιTNF-α παράγοντες έρχονται κατά κύριο λόγο από την Ιαπωνία.

Έχουν γίνει δημοσιεύσεις των δεδομένων φαρμακοεπαγρύπνησης οι οποίες καταγράφουν ποσοστό συχνότητας για πνευμονίτιδα από *Pneumocystis Jiroveci* 0,4% (αφορά σε 5000 ασθενείς υπό παρακολούθηση για 6 μήνες) για την ινφλιξιμάμπη,^[20] 0,3% για την ανταλιμουμάμπη ^[21] (σε σύνολο 3000 ασθενών, 6μηνη παρακολούθηση), 0,23% (επί συνόλου 7,091 ασθενών) για την ετανερσέπτη ^[79](η πληροφορία προέρχεται από τους Komano και συν ^[80] διότι το άρθρο δεν ήταν προσβάσιμο).

Το 2007 οι Kaur και συν ^[81] κατέγραψαν σε μελέτη τα περιστατικά υπό αγωγή με ινφλιξιμάμπη που παρουσίασαν PCP βάσει των δεδομένων του AERS από το 1998 μέχρι το 2003. Συνολικά καταγράφηκαν 84 περιστατικά 49 εκ των οποίων είχαν PA. Η εμφάνιση των συμπτωμάτων έγινε 21 +/- 18 ημέρες μετά την πρώτη έγχυση και η θνησιμότητα ήταν 27%.

Σε μελέτη για την τοσιλιζουμάμπη ^[45] σε σύνολο 3.881 ασθενών και παρακολούθηση 24 εβδομάδων, η επίπτωση της PCP υπολογίστηκε σε 0,28/100 ανθρωπο-έτη.

Για τις λοιμώξεις από *Pneumocystis Jirovecii* στη ριτουξιμάμπη υπάρχουν αρκετά δεδομένα και από αναφορές περιστατικών ^{[83][84][85][86]} που αφορούν κυρίως σε αιματολογικά περιστατικά αλλά και σε Σ.Ε.Λ. (δύο περιστατικά) και σε οπίσθια σκληρίτιδα (1 περιστατικό).

Σε αιματολογικούς ασθενείς μελέτες αποτυπώνουν την αύξηση του κινδύνου για λοίμωξη από PCP όταν τα χημειοθεραπευτικά σχήματα γίνονται πιο συχνά (στις 14 αντί για 21 ημέρες).^{[87][88]} Φαίνεται από τη μελέτη των Hashimoto και συν ^[89] πως ο χαμηλός τίτλος CD4+ T-λεμφοκυττάρων αυξάνει τον κίνδυνο PCP.

6-3-3-3 Σχολιασμός

Είναι σαφές ότι υπάρχει κίνδυνος για PCP πνευμονίτιδα στους ασθενείς που λαμβάνουν αγωγή με βιολογικούς παράγοντες ειδικά στη PA και ενδεχομένως

και στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Τα ποσοστά από την Ιαπωνία είναι υψηλότερα σε σύγκριση με αυτά των ΗΠΑ πιθανώς λόγω υποκαταγραφής των περιστατικών στις ΗΠΑ. Πρέπει εδώ να αναφερθεί το γεγονός ότι οι διαγνωστικές μέθοδοι στις διάφορες μελέτες ποικίλουν, άλλοι ερευνητές αναγνωρίζουν ως PCP μόνο τα περιστατικά με θετική καλλιέργεια, άλλοι βασίζονται στην PCR ενώ άλλοι αξιολογούν και την 1,3-β-D- glucan με συνέπεια την ανομοιογένεια στην καταγραφή των περιστατικών. Εικόνα διάμεσης πνευμονίτιδας μπορούν να προκαλέσουν και άλλες καταστάσεις όπως φάρμακα και άλλα παθογόνα^[90] γι' αυτό στη διαφορική διαγνωστική της οξείας διάχυτης διάμεσης πνευμονίτιδας εκτός από την PCP πρέπει να ερευνάται η πιθανότητα φαρμακευτικής πνευμονίτιδας από μεθοτρεξάτη,^[91] από ριτουξιμάμπη^[90] καθώς και από άλλους μύκητες ή παθογόνα.

Παράγοντες κινδύνου για PCP σε ασθενείς υπό αντιTNF-α, είναι η ηλικία, και η προϋπάρχουσα πνευμονική νόσος. Οι δόσεις κορτιζόνης άνω των 7,5 mg ημερησίως για την ινφλιξιμάμπη και την ανταλιμουμάμπη^[93] η αγωγή με μεθοτρεξάτη για την ετανερσέπτη^[94] και ο βαθμός αρθρικής καταστροφής για την ανταλιμουμάμπη επίσης σχετίζονται με κίνδυνο ανάπτυξης λοίμωξης, ενώ η έναρξη της νόσου συνοδεύεται από πτώση της αλβουμίνης και των IgG σφαιρινών.^[80]

Η πνευμονίτιδα στην ινφλιξιμάμπη, όπως προκύπτει από τη μελέτη των Komano και συν^[80] παρουσιάζεται σε ποσοστό 76% εντός των πρώτων 14 εβδομάδων αγωγής ενώ το 90% εντός του πρώτου εξαμήνου - σε αντίθεση με τα δεδομένα από τους Kaur και συν^[81] 21+/- 18 ημέρες-. Αντίστοιχα για την ανταλιμουμάμπη κατά μέσο όρο η λοίμωξη εμφανίζεται 12 εβδομάδες μετά την έναρξη της αγωγής^[96] και για την ετανερσέπτη εντός 26 εβδομάδων.^[94]

Οι Wissmann και συν^[98] κατέγραψαν σε μελέτη ασθενών υπό ινφλιξιμάμπη εποικισμό της στοματικής κοιλότητας από *Pneumocystis Jirovecii* σε ποσοστό 29% έναντι 22% στην ομάδα ελέγχου. Οι συγγραφείς προτείνουν χημειοπροφύλαξη με τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη στους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου. Το θέμα της χημειοπροφύλαξης τίθεται και από τους Kaur και συν,^[81] μέχρι στιγμής όμως δεν υπάρχουν μελέτες για την πιθανή αποτελεσματικότητα μιας τέτοιας οδηγίας στη ρευματοειδή αρθρίτιδα και τους

αντιTNF-α παράγοντες. Η ριτουξιμάμπη για την οποία υπάρχει μεγάλη εμπειρία από τους αιματολογικούς ασθενείς έχει μικρές μελέτες όπου φαίνεται με σαφήνεια η πολύ καλή ανταπόκριση με πλήρη απουσία περιστατικών με PCP σε ασθενείς που λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη.^{[89][88]} Μια ακόμη σημαντική παράμετρος που πρέπει να επισημανθεί είναι η δυσανεξία των ασθενών στη συγκεκριμένη θεραπεία η οποία αγγίζει το 30%.

6-4 Σαπροφυτικοί μύκητες

6-4-1 Ασπεργίλλωση

6-4-1-1 Γενικά

Αιτία της είναι ο *Aspergillus fumigatus*, σαπροφυτικός μύκητας που απαντά παντού.

6-4-1-2 Βιβλιογραφικά δεδομένα

Οι Wallis και συν ^[68] κατέγραψαν 17 περιστατικά υπό ινφλιξιμάμπη (8,63/100.000 ασθενείς) και 7 υπό ετανερσέπτη (6,19/100.000 ασθενείς). Στην εξαιρετική ανασκόπηση τους, οι Tsiodras και συν ^[72] συνέλλεξαν επιπλέον 24 περιστατικά, 18 εξ' αυτών είχαν λάβει ινφλιξιμάμπη για νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή και ήταν αυτοί που είχαν και τη βαρύτερη μορφή νόσου με θνησιμότητα 82%. Η πλειοψηφία των περιστατικών είχε διάχυτη πνευμονική προσβολή και η θνησιμότητα ήταν υψηλή (και τα δύο περιστατικά με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου και 1 από τα 4 περιστατικά με ρευματικό νόσημα κατέληξαν).

Σε μελέτη φάσης III ^[99] για την ινφλιξιμάμπη σε νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή σε σύνολο 63 ασθενών καταγράφηκαν 2 περιστατικά ασπεργίλλωσης (όσα και στην ομάδα ελέγχου με κορτικοστεροειδή).

Δύο αναφορές περιστατικών,^{[100][101]} αφορούν σε ασθενείς υπό ετανερσέπτη και προσβολή του πνεύμονα και του ΚΝΣ αντίστοιχα με καλή έκβαση.

Επίσης υπάρχει αναφορά ενός περιστατικού που παρουσίασε ασπεργίλλωση υπό ινφλιξιμάμπη και υποτροπές της λοίμωξης υπό ετανερσέπτη και στη συνέχεια υπό τοσιλιζουμάμπη.^[102]

Από τις μελέτες της πεγκυλιωμένης σερτολιζουμάμπης προέκυψε επίπτωση 0,23/100 ασθενείς έτη στις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες και 0,03/100 ασθενείς έτη από την ανοικτή επέκταση των μελετών.

Για τη ριτουξιμάμπη έχει γίνει μια προοπτική μελέτη ^[103] σε ασθενείς με λεμφογενείς κακοήθειες με πρωταρχικό στόχο την αξιολόγηση της επίπτωσης των ανοσοκατασταλτικών θεραπειών στην πρόκληση συστηματικής ασπεργίλλωσης. Μελετήθηκαν 109 περιστατικά και προέκυψαν 9 περιπτώσεις ασπεργίλλωσης. Η υψηλότερη επίπτωση λοίμωξης ήταν στους ασθενείς που έλαβαν φλουδαραμπίνη ή ριτουξιμάμπη. Τα υπόλοιπα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι αναφορές περιστατικών.^{[104][105][106][107]}

Επίσης υπάρχει μια αναφορά περιστατικού φυματίωσης κατά τη διάρκεια θεραπείας με μεθοτρεξάτη και κορτικοστεροειδή και δευτεροπαθώς ασπεργίλλωσης που ανταποκρίθηκε σε θεραπεία με ριτουξιμάμπη χωρίς αναζωπύρωση της ασπεργίλλωσης υπό αντιμυκητιασική θεραπεία.^[108]

6-5 Ενδοκυττάρια παθογόνα

6-5-1 Γενικά

Ο TNF-α έχει σύνθετο ρόλο στον καταρράκτη της ανοσοποιητικής απάντησης, απελευθερώνει κυτταροκίνες που οδηγούν στην ενεργοποίηση των μακροφάγων, προωθεί την αντιγονοπαρουσιαστική διαδικασία και προάγει την ενεργοποίηση των T και B λεμφοκυττάρων. Ο TNF-α συμμετέχει στο σχηματισμό και τη διατήρηση του κοκκιώματος το οποίο έχει ιδιαίτερη σημασία για την άμυνα έναντι των ενδοκυττάρων παθογόνων.

6-5-2 Λιστερίωση

6-5-2-1 Γενικά

Η *Listeria monocytogenes* είναι Gram θετικός μικροοργανισμός που μπορεί να προκαλέσει εγκεφαλοπάθεια και σήψη κυρίως σε νεογνά, εγκύους και ανοσοκατασταλμένα άτομα. Πρόκειται για παθογόνο ευρέως διαδεδομένο στο χώμα, σε φυτά σε αποσύνθεση, στο νερό στην εντερική χλωρίδα πολλών θηλαστικών, ακόμα και στον υγιή άνθρωπο. Ανεπαρκής παστερίωση, μπορεί

να επιτρέψει στο παθογόνο να επιβιώσει, ακόμα και να αναπτυχθεί σε θερμοκρασία συντήρησης (4-10 βαθμούς κελσίου).^[109]

6-5-2-2 Βιβλιογραφικά δεδομένα

Οι Wallis και συν ^[68] σε 233,000 ασθενών υπό ινφλιξιμάμπη κατέγραψαν 17 περιστατικά λιστερίωσης (8,63 ανά 100,000 ασθενείς) και σε 113,000 υπό ετανερσέπτη 1 περιστατικό (0,88 ανά 100,000 ασθενείς).

Σε προοπτική μελέτη παρατήρησης οι Dixon και συν ^[16] επί συνόλου 7,664 ασθενών υπό ινφλιξιμάμπη, ετανερσέπτη και ανταλιμουμάμπη, με παρακολούθηση τουλάχιστον 6 μηνών κατέγραψαν 3 περιπτώσεις λιστερίωσης (μια για κάθε αντιTNF-α) και καμία στην ομάδα που λάμβανε NB-DMARDs. Λόγω του μικρού αριθμού περιστατικών ήταν αδύνατο να υπολογιστεί η επίπτωση.

Οι Slifman και συν ^[110] με βάση τα στοιχεία από το AERS από το 1998 μέχρι τον 12/2012 κατέγραψαν 15 περιστατικά (14 υπό ινφλιξιμάμπη, 1 υπό ετανερσέπτη) 9 περιπτώσεις σε PA και 5 σε v. Crohn, (εκτός από ένα όλα τα άλλα καταγράφηκαν τη διετία 2000-2001). Η επίπτωση για την ινφλιξιμάμπη ήταν 43/1,000,000 περιστατικά ενώ στο γενικό πληθυσμό ήταν 3/1,000,000 σε όλες τις ηλικίες και 13/1,000,000 σε άτομα άνω των 60 ετών. Στην ίδια μελέτη προοπτικά αναφέρεται η προσθήκη 11 νέων περιστατικών λιστερίωσης μέχρι τις 15/9/2002 (εκ των οποίων 10 λάμβαναν ινφλιξιμάμπη) 6 για PA και οι υπόλοιποι με άλλη ένδειξη.

Από το γαλλικό registry (RATIO) ^[111] για την τριετία 2004-2006 και επί συνόλου 57.711 ασθενών υπό αντιTNF-α (ινφλιξιμάμπη, ετανερσέπτη, ανταλιμουμάμπη) καταγράφηκαν 4 περιστατικά λιστερίωσης (3 σηψαιμίες, 1 αρθρική προσβολή) με επίπτωση 6,9/100.000 σε σύγκριση με 0,5/100.000 στο γενικό πληθυσμό.

Αντλώντας πληροφορίες από το ισπανική βάση δεδομένων, BIOBADASER, για το χρονικό διάστημα 5/2001-7/2007 οι Pena-Sagredo και συν ^[112] υπολόγισαν την επίπτωση της λιστερίωσης σε ασθενείς υπό αντιTNF-α αγωγή. Επί συνόλου 23.427 ασθενών-ετών καταγράφηκαν 6 περιστατικά λιστερίωσης, (4 σε PA, 2 σε ΨΑ, 5 υπό ινφλιξιμάμπη, και ένα υπό

ανταλιμουμάμπη). Η συνολική επίπτωση σε ασθενείς υπό αντιTNF-α υπολογίστηκε στο 0,256/1.000 ασθενείς-έτη ενώ αντίστοιχα στο συνολικό πληθυσμό είναι 0,0034 ανά 1.000 ασθενείς-έτη. Σε αντίστοιχο πληθυσμό 2,269 ασθενών υπό NB-DMARDS δεν υπήρξαν περιστατικά λιστερίωσης.

Οι Bodro και Paterson ^[113] συνέλλεξαν όλα τα περιστατικά λιστερίωσης που καταγράφηκαν από το AERS από το 2004-2011 (30 τετράμηνα) καθώς και όσο είχαν προηγηθεί για όλους τους βιολογικούς παράγοντες εκτός από την δενοσουμάμπη. Συνολικά 266 δημοσιευμένες περιπτώσεις λιστερίωσης, 228 από το AERS και 38 από τη λοιπή βιβλιογραφία (25 αναφορές και 13 από εθνικές βάσεις δεδομένων) από διαφορετικές χώρες. Το 77,1% ήταν ασθενείς υπό ινφλιξιμάμπη, 11,7% ετανερσέπτη, 26,8% ανταλιμουμάμπη, αμπατασέπτη και γκολιμουμάμπη 0,4% και ριτουξιμάμπη 4,1%. Ο μέσος χρόνος εμφάνισης της λοίμωξης ήταν 184 ημέρες και ήταν βραχύτερος για την ινφλιξιμάμπη. Η πλειοψηφία λάμβανε και άλλα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (κυρίως κορτικοστεροειδή και μεθοτρεξάτη). Η θνησιμότητα άγγιξε το 27,3 % των ασθενών υπό ριτουξιμάμπη χωρίς να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά (αφορούσε κυρίως αιματολογικά περιστατικά) ενώ η μέση θνησιμότητα ήταν στο 16% συνολικά. Από το σύνολο των περιστατικών το 47,7% αφορούσε ρευματολογικές παθήσεις. Παρά τη σημασία αυτής της καταγραφής, η έλλειψη ομάδας ελέγχου και η συχνή συγχορήγηση άλλων ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων δεν επιτρέπει την εξ' ολοκλήρου απόδοση αυτών των περιστατικών στους βιολογικούς παράγοντες ούτε τον προσδιορισμό του ενδεχομένως αυξημένου κινδύνου ενώ παράλληλα δεν αξιολογούνται άλλοι πιθανοί παράγοντες κινδύνου.

6-5-2-3 Σχολιασμός

Η αυξημένη επίπτωση της λιστερίωσης σε ασθενείς υπό αντιTNF-α αγωγή βάσει των μελετών είναι σαφής και ειδικά για την ινφλιξιμάμπη σε σύγκριση με την ετανερσέπτη και αυτό φαίνεται να οφείλεται στο μηχανισμό δράσης του φαρμάκου.

Πλέον στο φύλλο οδηγιών όλων των αντιTNF-α παραγόντων έχει προστεθεί η προειδοποίηση για τον κίνδυνο από λιστερίωση.

Σημασία έχει να διευκρινιστεί με ποιους τρόπους μπορεί να περιοριστεί ο κίνδυνος. Με αυτό το σκοπό οι Lund και O'Brien ^[114] ανέλυσαν τις ομάδες πληθυσμού με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης τροφικής προέλευσης λοίμωξης. Συνιστούν την πρόληψη με επίσημους ελέγχους τροφίμων από τους υπεύθυνους φορείς σαν κύριο μέτρο πρόληψης. Κατέγραψαν τα τρόφιμα υψηλού κινδύνου (τυποποιημένα προϊόντα ζωικής προέλευσης και απαστερίωτα γαλακτοκομικά κατά κύριο λόγο), συνιστούν το σε βάθος ψήσιμο/μαγείρεμα των τροφών, τη χρήση προβρασμένου νερού και ειδικών φίλτρων για το πόσιμο νερό και τον πάγο, ανάλογα με το βαθμό ανοσοκαταστολής της κάθε ομάδας.

Ιδιαίτερα τονίζεται η σημασία της χαμηλής περιεκτικότητας σε βακτήρια δίαιτας ακόμα κι αν επίσημες μελέτες δε μπορούν να επιβεβαιώσουν τη σημασία της. Αντίστοιχες είναι και συστάσεις των Makkuni και συν ^[115] ορμόμενων από δύο περιπτώσεις τροφικών λοιμώξεων σε ασθενείς υπό αντιTNF-α θεραπεία.

Η μελέτη των Davies και συν ^[117] είχε στόχο την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της ενημέρωσης του κοινού για τους κινδύνους από τα τρόφιμα καθώς και των απαραίτητων προληπτικών διαιτητικών μέτρων. Συμφώνα με τη μελέτη διαπιστώθηκε μείωση των περιστατικών της τάξης του 73% στα περιστατικά λιστερίωσης και σαλμονέλλωσης μετά από προσπάθεια για συστηματική ενημέρωση του υπό κίνδυνο πληθυσμού.

Ένα σοβαρό θέμα που προκύπτει και ακόμα δεν μπορεί να απαντηθεί με σαφήνεια είναι η αξία της χημειοπροφυλάξης. Τα ερωτήματα που τίθενται είναι για ποιους ασθενείς, με τι διάρκεια και σε ποια ανοσοκατασταλτική θεραπεία και απαιτούν το σχεδιασμό νέων μελετών.

6-5-3 Σαλμονέλλωση

6-5-3-1 Γενικά

Η σαλμονέλλα είναι Gram αρνητικός βάκιλλος με πλήθος ορότυπων. Η συνήθης μετάδοση γίνεται μέσω πόσιμου νερού, τροφών όπως αυγά, πουλερικά και μη παστεριωμένα γαλακτοκομικά. Έχουν καταγραφεί όμως και περιπτώσεις μετάδοσης από κατοικίδια τρωκτικά.^[355]

6-5-3-2 Βιβλιογραφικά δεδομένα

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα είναι περιορισμένα για τη σαλμονέλλωση στους βιολογικούς παράγοντες.

Οι Wallis και συν ^[68] κατέγραψαν 2 περιστατικά υπό ετανερσέπτη, αριθμός που αντιστοιχεί σε επίπτωση 1,77/100.000 ασθενείς. Σε μελέτη βασισμένη στη γαλλική βάση δεδομένων RATIO,^[111] η επίπτωση της βακτηριαιμίας από σαλμονέλλωση ήταν 6,9/100.000 ασθενών ενώ η αντίστοιχη στο γενικό πληθυσμό του λεγόμενου Δυτικού κόσμου είναι μόλις 0,5/100.000.

Η βρετανική βάση δεδομένων BSRBR ^[16] κατέγραψε προοπτικά 3 περιπτώσεις σαλμονέλλωσης (εκ των οποίων οι δύο αφορούσαν σηπτική αρθρίτιδα) σε χρονικό διάστημα 46 μηνών και σε σύνολο 7.664 ασθενών.

Από αναφορές περιστατικών σε ασθενείς υπό ετανερσέπτη, περιγράφονται ένα μυκωτικό ανεύρυσμα και μια σηπτική αρθρίτιδα επί αρθροπλαστικής της κατά γόνυ άρθρωσης.^{[118] [119]}

Σε ασθενείς υπό ινφλιξιμάμπη 2 αναφορές σηπτικής αρθρίτιδας ^{[120][115]} σε ρευματοειδή αρθρίτιδα, ένα απόστημα ^[121] μια βακτηριαιμία σε ψωριασική αρθρίτιδα ^[122] και μια σε ΡΑ.^{[123][124]}

Ένα περιστατικό οστεομυελίτιδας σε ασθενή υπό ανταλιμουμάμπη ^[125] και ένα βακτηριαιμίας.^[124]

Τα περιστατικά είναι σχετικά περιορισμένα, είναι χαρακτηριστική όμως η συχνά άτυπη και βαριά προσβολή.

Για τους λοιπούς βιολογικούς παράγοντες δεν υπάρχουν δεδομένα.

6-5-3-3 Σχολιασμός

Παρότι τα δεδομένα είναι περιορισμένα φαίνεται πως η επίπτωση της σαλμονέλλωσης είναι αυξημένη στους ασθενείς υπό αντιTNF-α.

Ισχύουν και για τη σαλμονέλλωση οι ίδιες προληπτικές οδηγίες όσον αφορά τη διαχείριση και την κατανάλωση των τροφίμων που αναφέρθηκαν για τη λιστερίωση.

6-6 Συμπεράσματα

Τα διαθέσιμα δεδομένα από τη βιβλιογραφία υποστηρίζουν την ύπαρξη αυξημένου κινδύνου για ευκαιριακές λοιμώξεις, μυκητιασικές και ενδοκυττάρειες ειδικά για τους αντιTNF-α παράγοντες. Για τις περισσότερες από αυτές τα δεδομένα είναι λίγα για την ώρα και είναι σημαντικό να υπάρχει επαρκής και συστηματική φαρμακοεπαγρύπνηση και οι θεράποντες να είναι ευαισθητοποιημένοι όσον αφορά τον ενδεχόμενο κίνδυνο και τον τρόπο αντιμετώπισης των περιστατικών.

7. Φυματίωση

7-1 Γενικά

Εννιά εκατομμύρια άτομα παρουσιάζουν ενεργή λοίμωξη από το μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης με περίπου 2 εκατομμύρια θανάτους από τη νόσο ετησίως ανά τον κόσμο.^[126] Παράλληλα το 1/3 του παγκόσμιου πληθυσμού υπολογίζεται πως έχει λανθάνουσα λοίμωξη.

Η επίπτωση της ενεργής φυματίωσης στις ΗΠΑ το 2008 ήταν 4,2/100.000 πληθυσμού.^[127] ενώ στην Ελλάδα το 2011 η επίπτωση ήταν 5,9/100.000 στην Αττική και 2,6/100.000 στα νησιά του Αιγαίου και της Κρήτης (στοιχεία από το ΚΕΕΛΠΝΟ).

7-2 Μέθοδοι διάγνωσης λανθάνουσας και ενεργής φυματίωσης

7-2-1 Γενικά

Η σωστή και έγκαιρη διάγνωση του κινδύνου για λανθάνουσα φυματίωση αποτελεί ζήτημα που τα τελευταία χρόνια απασχολεί έντονα την ιατρική κοινότητα λόγω της μεγάλης κινητικότητας ατόμων από ενδημικές περιοχές και λόγω της αυξανόμενης χρήσης ανοσοκατασταλτικών θεραπειών όπως οι βιολογικοί παράγοντες και της ύπαρξης χρονίως ανοσοκατεσταλμένων ατόμων (HIV, μεταμοσχευθέντες, καρκινοπαθείς).

7-2-2 Διαθέσιμες μέθοδοι

7-2-2-1 Γενικά

Η ιδανική διαγνωστική μέθοδος συνδυάζει υψηλή ευαισθησία, ώστε να ελαχιστοποιούνται τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα, και υψηλή ειδικότητα ώστε να αποφεύγονται τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα.

7-2-2-2 TST

Μέχρι το 2001 η μοναδική διαθέσιμη μέθοδος ήταν το TST (Tuberculin Sensitivity Test, κοινά αναφερόμενη στην Ελλάδα ως Mantoux). Είναι μέθοδος με χαμηλή ευαισθησία - ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς και σε κάποιες χρόνιες παθήσεις - και χαμηλή ειδικότητα - επηρεασμός από το BCG και άτυπα μυκοβακτηρίδια -.

Αύξησης της ευαισθησίας επιτυγχάνεται με το booster effect καθώς και με τη μείωση του ορίου που καθορίζει το θετικό αποτέλεσμα (π.χ. από τα 10mm στα 5mm) αλλά εις βάρος της ειδικότητας της εξέτασης.

7-2-2-3 IGRAs (Interferon Gamma Release Assays)

Το 2001 πρωτοεμφανίστηκε μια νέα μέθοδος, το Quantiferon, το οποίο ήδη από το 2007 βρίσκεται στην τρίτη εξελικτική του γενιά (Quantiferon golden in tube (QFT-GIT), ^[128] και το 2008 πρωτοπαρουσιάστηκε το T-Spot.^[129] Οι δύο αυτές μέθοδοι αποτελούν τις IGRA (Interferon Gamma Release Assays). Ο μηχανισμός δράσης βασίζεται στον υπολογισμό της παραγωγής IFN-γ από τα λεμφοκύτταρα του περιφερικού αίματος σε απάντηση σε έκθεση σε συγκεκριμένα αντιγόνα (ESAT-6, CFP-10) του M. Tuberculosis. Οι IGRA φιλοδοξούν να καλύψουν το έλλειμμα του TST ως προς την ειδικότητα και την ευαισθησία στη διάγνωση της λανθάνουσας και της ενεργής φυματίωσης.

7-2-2-4 Σύγκριση των μεθόδων

Η ακρίβεια καμίας μεθόδου δε μπορεί να ελεγχθεί απόλυτα δεδομένης της απουσίας gold standard για τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης και της ενεργής φυματίωσης με αρνητικές καλλιέργειες.

Στην αξιολόγηση επίσης λαμβάνουμε υπ' όψιν ότι καμία μέθοδος δε μπορεί να διαχωρίσει την λανθάνουσα από την ενεργή μορφή της νόσου.

Παράγοντες που επηρεάζουν το αποτέλεσμα	TST	Quantiferon-GIT ELISA	T-Spot ELISPOT
Άτυπα μυκοβακτηρίδια	Ναι	Σε μικρότερο βαθμό	Σε μικρότερο βαθμό
BCG εμβολιασμός	Ναι	Όχι	Όχι
Κορτιζόνη	Ναι	Ναι	Λιγότερο από το TST**
Ανοσοκατασταλτικά	Ναι##	Ναι	Σε μικρότερο βαθμό***#
Ευαισθησία	89%	64-93%*	83-100%*
Ειδικότητα	85%	96%*	85-100%*

Πίνακας 7-1 Χαρακτηριστικά των διαγνωστικών μεθόδων

*ανάλογα με τη μεθοδολογία της μελέτης ^[130]

** [131,]

*** [132]

#Σε ασθενείς που έχουν λάβει αντιTNF-α αγωγή οι IGRA έχουν χαμηλότερη ευαισθησία λόγω της μειωμένης παραγωγής INF-γ ^[133] ^[134] αυτό δεν ισχύει για βιολογικούς παράγοντες όπως η ανταλιμουμάμπη, η τοσιλιζουμάμπη και η ριτουξιμάμπη. ^[135]^[134]

Η χορήγηση αντιTNF-α αγωγής και συγκεκριμένα ινφλιξιμάμπης δεν επηρεάζει αρνητικά το αποτέλεσμα του TST. ^[136]

Στόχος ενός σημαντικού αριθμού μελετών είναι να προσδιορίσουν τη θέση των IGRAs στη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης και να βρεθεί διαγνωστικός τρόπος με υψηλή ειδικότητα και ευαισθησία ώστε να αποφευχθεί η υπερχορήγηση χημειοπροφύλαξης αλλά και ο κίνδυνος ενεργοποίησης λανθάνουσας φυματίωσης.

Ο ρόλος των διαγνωστικών αυτών μεθόδων δε μπορεί να είναι μονοσήμαντος και ενιαίος για όλους τους πληθυσμούς διότι δεδομένα όπως ο επιπολασμός

της φυματίωσης, το ποσοστό εμβολιασμού με BCG, η χορήγηση και ο τύπος της ανοσοκαταστολής επηρεάζουν την ευαισθησία και την ειδικότητα τους.

Η επίδραση των κορτικοστεροειδών στην TST υφίσταται για δοσολογίες άνω των 15mg/ημερησίως ^[137] αλλά στην κλινική πράξη χαμηλότερες δόσεις επηρεάζουν το αποτέλεσμα. Επίσης ο BCG εμβολιασμός δεν επηρεάζει το αποτέλεσμα αν έχουν περάσει πάνω από 15 χρόνια όταν γίνεται το TST και TST >15mm κατά κανόνα οφείλεται σε λοίμωξη από το μυκοβακτηρίδιο και όχι σε BCG εμβολιασμό.^[138]

Οι IGRAs επηρεάζονται λιγότερο από την ανοσοκαταστολή σε σύγκριση με το TST και σε περιοχές ενδημικές για τη φυματίωση έχουν καλύτερη απόδοση σε σύγκριση με το TST.^[139]

Η επίδραση της πρόσφατης έκθεσης στο μυκοβακτηρίδιο της φυματίωσης στη θετικότητα του TST και των IGRAs είναι αντικείμενο δισταμένων αποτελεσμάτων στις διάφορες μελέτες και δεν έχει προσδιοριστεί με σαφήνεια. Κάποιοι μελετητές βρίσκουν καλύτερη απόδοση του TST στον προσδιορισμό παλαιότερων λανθανουσών λοιμώξεων,^{[140][141]} άλλοι σε περιπτώσεις πρόσφατης έκθεσης.^[142] Άλλοι μελετητές δίνουν στοιχεία υπέρ καλύτερης απόδοσης των IGRAs έναντι TST σε πρόσφατη επαφή.^[143] Σε άλλες μελέτες δε βρέθηκε ουσιαστική διαφορά στην προγνωστική ευαισθησία κάποιας από τις δυο μεθόδους στη διάγνωση ενεργής φυματίωσης μετά από πρόσφατη έκθεση στο μυκοβακτηρίδιο.^[144] Μεγάλη σημασία στην αξιολόγηση των δεδομένων έχει το όριο που θέτουμε ως θετικό για το TST και αυτό διαφέρει και καθορίζεται και από την επίπτωση της φυματίωσης στο γενικό πληθυσμό.

Αντικρουόμενα είναι και τα δεδομένα για την επίδραση του TST στο αποτέλεσμα των IGRAs. Είναι αναμενόμενο το TST να έχει επίδραση τύπου booster σε περιπτώσεις λανθάνουσας φυματίωσης στις IGRAs όχι όμως σε περιπτώσεις όπου έχει προηγηθεί BCG εμβολιασμός. Οι διαφορές στις μελέτες αποδίδονται στη διαφορά των υπό μελέτη πληθυσμών, στο πότε έγινε η IGRA χρονικά σε σχέση με το TST καθώς και στο πως ορίζεται το φαινόμενο booster.^{[145][146][147][148]}

Οι Mariette και συν^[149] σε μια προσπάθεια να μειώσουν το κόστος και τις ανεπιθύμητες ενέργειες από την χημειοπροφύλαξη συνέκριναν τον αριθμό των ασθενών με θετικό TST, Quantiferon-GIT και T-spot και διαπίστωσαν πως βασιζόμενοι στο Quantiferon-GIT μειώνουν από το 45,2 στο 21,4% τους ασθενείς που χρήζουν χημειοπροφύλαξης με τον εξής αλγόριθμο:

- Ιστορικό και ακτινογραφία.
- Quantiferon GIT
- T-spot σε περίπτωση που το Quantiferon-GIT έχει ενδιάμεσο αποτέλεσμα
- TST αν και οι δύο IGRAs έχουν ενδιάμεσο αποτέλεσμα.

Η μελέτη όμως, δε συνυπολογίζει τον κίνδυνο που προκύπτει από τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα των IGRAs και τον κίνδυνο φυματίωσης δεδομένης της απουσίας gold standard που θα επέτρεπε να υπολογιστεί η αξιοπιστία των δεδομένων.

Από τη μελέτη των Bartalessi και συν^[150] προκύπτει ότι έλεγχος με TST και QFT-GIT σε περιοχές με χαμηλή επίπτωση BCG εμβολιασμού είναι πιο αποδοτικός. Η συμφωνία μεταξύ θετικών και των δυο μεθόδων και αρνητικών και των δύο μεθόδων ήταν υψηλή, 87,8% (κ 0,55) σε αντίθεση με άλλες μελέτες όπου τα ποσοστά συμφωνίας κυμαίνονταν μεταξύ 51,7-82,8%. Η διαφορά αυτή αποδόθηκε στη διαφορετική επίπτωση του εμβολιασμού BCG (TST+/IGRA-) και στην ανοσοκατασταλτική αγωγή ειδικά με βιολογικούς παράγοντες (TST-/IGRA+).

7-3 Φυματίωση και αντιTNF-α θεραπεία

7-3-1 Μηχανισμός δράσης

Έχουν γίνει πολυάριθμες απόπειρες να εξηγηθεί ο ρόλος του TNF-α στην προστασία από τη φυματίωση και υπάρχουν αρκετά δεδομένα που να τον

εξηγούν χωρίς όμως να έχουν απαντηθεί όλα τα ερωτήματα. Στη συνέχεια γίνεται προσπάθεια να συγκεντρωθούν οι βασικές πληροφορίες όπως προκύπτουν από τις μελέτες.

Η αποτελεσματική ανοσολογική απάντηση έναντι του μυκοβακτηριδίου της φυματίωσης εξαρτάται εν μέρει από την παραγωγή ικανής Th1 ανοσολογικής απάντησης και από το αντίστοιχο προφίλ κυτταροκινών που περιλαμβάνει και τον TNF.

Ο TNF-α είναι προφλεγμονώδης κυτταροκίνη που παράγεται από ενεργοποιημένα μονοκύττρα και μακροφάγα -κυρίως- ως απάντηση σε ποικιλία ερεθισμάτων και προάγει τη φαγοκυττάρωση από τα μακροφάγα. Υπάρχει η διαλυτή και η διαμεμβρανική μορφή και δύο υποδοχείς, ο TNFR1 και ο TNFR2. Ο TNFR1 έχει ρόλο στο σχηματισμό κοκκιώματος ^[151] στη φυματίωση (περιχαράκωση του μυκοβακτηριδίου) και στις λοιμώξεις από ενδοκυττάρια παθογόνα.

Σε πειραματικά μοντέλα έχει καταγράψει αυξημένος κίνδυνος ενεργής φυματίωσης σε ποντίκια των οποίων ο TNF-α είχε εξουδετερωθεί ^{[152][153]} όμως η ακριβής δράση των αντι TNF-α παραγόντων είναι πολύπλοκη και όχι ακόμα πλήρως διαλευκαμένη όσον αφορά τον κίνδυνο ενεργοποίησης λανθάνουσας φυματίωσης.

Τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του TNF-α παράγοντα, εκτός από τον TNF-α καταστέλλουν και την παραγωγή της IFN-γ σε αντίθεση με το διαλυτό υποδοχέα (ετανερσέπτη) ^[154] αντίθετα, σε μελέτη των Hamdi και συν ^[133], η χορήγηση και των τριών αντιTNF-α, in vitro και ex vivo, επηρέασε αρνητικά την ταχεία παραγωγή INF-γ από τα CD4+ T λεμφοκύτταρα μνήμης καθώς και την ενεργοποίηση των CD4+ T λεμφοκυττάρων σε απάντηση σε μυκοβακτηριακά αντιγόνα.

Η IFN-γ ενεργοποιεί τα μακροφάγα τα οποία οδηγούν σε ωρίμανση και οξεοποίηση τα φαγοσώματα που περιέχουν το μυκοβακτηρίδιο και σε αύξηση της ενδοκυττάριας καταστροφής τους (killing) από τα μακροφάγα. Η αύξηση της παραγωγής INF-γ αναστέλλεται από τους μονοκλωνικούς αντιTNF-α. ^[155]

Ρόλο στην υψηλότερη συχνότητα αναζωπύρωσης λανθάνουσας φυματίωσης με την ινφλιξιμάμπη και την ανταλιμουμάμπη σε σύγκριση με την ετανερσέπτη ίσως να έχει και η μη αναστρέψιμη σύνδεση τους με τον TNF σε σύγκριση με τη “χαλαρότερη” σύνδεση της ετανερσέπτης μέσω του TNFR2 ^[156] ο οποίος όπως προαναφέρθηκε δεν έχει τόσο σημαντικό ρόλο στο σχηματισμό του κοκκιώματος. Επιπλέον, στη μελέτη των Saliu και συν ^[157] καταγράφηκε αναστολή των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων υπό την επίδραση της ινφλιξιμάμπης και της ανταλιμουμάμπης σε αντίθεση με την ετανερσέπτη.

7-3-2 Αποτελέσματα μελετών

Οι αντιTNF-α παράγοντες έχουν πληθώρα μελετών οι οποίες καθόρισαν τις ενδείξεις, τις δοσολογίες και το προφίλ ασφάλειας και αποτελεσματικότητας τους. Κατά κύριο λόγο ήταν μελέτες με μικρή διάρκεια, ιδιαίτερα αυστηρά κριτήρια εισαγωγής και μικρό αριθμό συμμετεχόντων με αποτέλεσμα τα περιστατικά φυματίωσης να είναι ελάχιστα και να μην επιτρέπουν τον υπολογισμό επίπτωσης και σχετικού κινδύνου για τη νόσο στους ασθενείς υπό αγωγή. Απόδειξη του γεγονότος αυτού αποτελεί ο υπολογισμός του κινδύνου αναζωπύρωσης της φυματίωσης όπως προκύπτει από τη μελέτη Cochrane ^[2] για το σύνολο των βιολογικών παραγόντων (9 τον αριθμό, δανοζουμάμπης μη συμπεριλαμβανομένης). Υπολογίστηκε στο 20/100,000 σε σύγκριση με 4/100.000 στην ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Λόγω του μικρού αριθμού περιστατικών η ποιότητα του δεδομένου όμως είναι χαμηλή. Σε μετανάλυση από τους Alonso-Ruiz και συν ^[5] για την ινφλιξιμάμπη, την ετανερσέπτη και την ανταλιμουμάμπη που περιέλαβε αποκλειστικά τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες διάρκειας άνω των 6 μηνών δεν γίνεται ξεχωριστή αναφορά στα περιστατικά της φυματίωσης ενώ στη μετανάλυση των Bongartz και συν ^[4] που μελετά αποκλειστικά την ινφλιξιμάμπη και την ανταλιμουμάμπη αναφέρονται 10 περιστατικά φυματίωσης σε σύνολο 3.493 ασθενών χωρίς να υπολογίζεται ο σχετικός κίνδυνος.

Από αναδρομική μελέτη τυχαιοποιημένων μελετών των πρώτων αντιTNF-α παραγόντων (ινφ/ανταλ/εταν) ^[158] δεν προκύπτει αυξημένος κίνδυνος φυματίωσης. Συγκεκριμένα, για την ινφλιξιμάμπη, σε σύνολο 3.882 ασθενών καταγράφηκαν 3 περιστατικά φυματίωσης ενώ στις ομάδες ελέγχου 2.430

ασθενών κανένα, για την ετανερσέπτη σε 21 τυχαιοποιημένες μελέτες δεν καταγράφηκε κανένα περιστατικό φυματίωσης. Το 2013 δημοσιεύτηκε μελέτη για την ασφάλεια της ανταλιμουμάμπης για το σύνολο των κλινικών μελετών του φαρμάκου στις 6 βασικές ενδείξεις του.^[159] Σε σύνολο 23.458 ασθενών η επίπτωση για τη φυματίωση υπολογίστηκε στο 0,29/100 ασθενείς-έτη συνολικά ενώ μετά τον προληπτικό έλεγχο για λανθάνουσα φυματίωση, η επίπτωση έπεσε στο 0,2/100 ασθενείς-έτη. Στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα και στη ιδιοπαθή νεανική αρθρίτιδα δεν υπήρξαν καθόλου περιστατικά φυματίωσης.

Για την πεγκυλιωμένη σερτολιζουμάμπη σύμφωνα με τα δεδομένα από τις τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (2.965 ασθενείς προκύπτει επίπτωση 0,69/100 ασθενείς-έτη ενώ από την ανοικτή επέκταση (4.049 ασθενείς) η επίπτωση πέφτει στο 0,47/100 ασθενείς έτη.^[160]

Σε συστηματική ανασκόπηση 4 μελετών της γκολιμουμάμπης ^[161] σε σύνολο 1.231 ασθενών δεν προκύπτουν ασφαλή συμπεράσματα για τον σχετικό κίνδυνο φυματίωσης αλλά δεν υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (483 ασθενείς).

Οι Hsia και συν ^[162] έκαναν ανασκόπηση 5 μελετών (3 ΡΑ, 1ΨΑ, 1ΑΣ) φάσης III με 2.303 ασθενείς εκ των οποίων 2.210 έλαβαν γκολιμουμάμπη με στόχο την εκτίμηση του προληπτικού ελέγχου για τη φυματίωση σε ασθενείς που λαμβάνουν γκολιμουμάμπη. Τριακοσιδεκαεπτά (317) έλαβαν χημειοπροφύλαξη για λανθάνουσα φυματίωση και κανένας δεν παρουσίασε φυματίωση, από τους υπόλοιπους, 5 παρουσίασαν φυματίωση παρ' ότι το screening είχε θεωρηθεί αρνητικό με βάση τα εθνικά κριτήρια, σημειώτεον, όλα τα περιστατικά προέρχονταν από χώρες με υψηλή επίπτωση φυματίωσης. Το ποσοστό φυματίωσης ήταν 0, 23% χωρίς να υπολογίζεται η επίπτωση. Το προφίλ ασφάλειας της γκολιμουμάμπης για τη φυματίωση δε μπορεί για την ώρα να καθοριστεί με σαφήνεια και χρειάζεται μακροχρόνια φαρμακοεπαγρύπνηση.

7-3-3 Φαρμακοεπαγρύπνηση και εθνικές βάσεις δεδομένων

Οι πρώτες υποψίες για κίνδυνο ενεργοποίησης λανθάνουσας φυματίωσης προήλθαν από τις μελέτες των αντιTNF-α. Τα στοιχεία από τη φαρμακοεπαγρύπνηση και τις εθνικές βάσεις δεδομένων ήταν αυτά που επιβεβαίωσαν πέραν κάθε αμφιβολίας τον αυξημένο κίνδυνο. Οι Wolfe και συν.^[163] υπολόγισαν την επίπτωση της φυματίωσης σε ασθενείς με PA και δεν την βρήκαν διαφορετική από αυτή του γενικού πληθυσμού στις ΗΠΑ. Αντίθετα, στην Ευρώπη και στην Ν. Κορέα η επίπτωση της φυματίωσης στους ασθενείς με PA ήταν υψηλότερη από αυτή του γενικού πληθυσμού.^{[164][165][166]} Το 2001 σε δημοσίευση τους, οι Keane και συν.^[167] επεξεργάστηκαν τα στοιχεία του AERS (τμήμα του FDA όπου γίνεται αυθόρμητα η δήλωση των περιστατικών με πιθανή συνέπεια την υποεκτίμηση της έκτασης του προβλήματος) από τα πρώτα 2 χρόνια κυκλοφορίας της ινφλιξιμάμπης και κατέγραψαν 70 περιπτώσεις φυματίωσης σε παγκοσμίως 147.000 ασθενείς υπό αγωγή, (επίπτωση 24,4/100.000 έναντι 6,2/100.000 στο γενικό πληθυσμό των ΗΠΑ). Χαρακτηριστική ήταν η εμφάνιση της νόσου κατά μέσο όρο εντός 12 εβδομάδων από την έναρξη της αγωγής (σε 48 ασθενείς μετά από 3 ή λιγότερες εγχύσεις) και το υψηλό ποσοστό εξωπνευμονικής προσβολής (40/70). Στο ίδιο διάστημα μόλις 9 ασθενείς υπό ετανερσέπτη παρουσίασαν TB λοίμωξη επί εκτιμωμένου αριθμού ασθενών 102.000.

Αυτή η δημοσίευση οδήγησε τον Οκτώβριο του 2001, στην εισαγωγή στο φύλλο οδηγιών της ινφλιξιμάμπης μνείας για τον κίνδυνο λοίμωξης από φυματίωσης και την ανάγκη προληπτικού ελέγχου για λανθάνουσα λοίμωξη με TST και ακτινογραφία θώρακα στους υποψήφιους για θεραπεία με αντιTNF-α παράγοντες.

Το 2004 οι Wallis και συν.^[68] επέκτειναν τη μελέτη των δεδομένων του AERS μέχρι το 3^ο τετράμηνο του 2002. Σε σύνολο 197.000 πλέον ασθενών υπό ινφλιξιμάμπη στις ΗΠΑ, καταγράφουν 106 περιστατικά φυματίωσης με επίπτωση 53,81/100.000 ασθενείς και 28,32/100.000 ασθενείς για την ετανερσέπτη.

Σε δημοσίευση των Kim και συν.^[168] που αφορούσε αποκλειστικά στην αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα σε ασθενείς στη Ν. Κορέα, η επίπτωση της φυματίωσης στους ασθενείς που δεν είχαν λάβει αντιTNF-α αγωγή ήταν

308/100.000 ασθενείς-έτη (υψηλότερη από αυτή του γενικού πληθυσμού-69,8/100.000) ενώ για την ινφλιξιμάμπη ήταν 540/100.000 ασθενείς-έτη, για την ανταλιμουμάμπη 490 ενώ στην ομάδα της ετανερσέπτης δεν υπήρξαν περιστατικά. Η διαφορά μεταξύ των αγκυλωτικών με και χωρίς αντιTNF-α αγωγή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Από τη βρετανική βάση δεδομένων (BSRBR) ^[169] επιβεβαιώνεται ότι τα μονοκλωνικά αντισώματα έχουν περί τις 4 φορές υψηλότερα κίνδυνο φυματίωσης σε σύγκριση με την ετανερσέπτη ενώ ο κίνδυνος είναι 6 φορές μεγαλύτερος για τους έγχρωμους ασθενείς σε σύγκριση με τους λευκούς.

Τα στοιχεία από την ισπανική εθνική βάση δεδομένων των βιολογικών παραγόντων (BIOBADASER) ^[170], για το 2000 και το 2001 για την ινφλιξιμάμπη δείχνουν εξαιρετικά υψηλή επίπτωση φυματίωσης. Σε επέκταση των στοιχείων από την ίδια βάση εθνικών δεδομένων, ^[171] από τον Αύγουστο του 1999 μέχρι τον Απρίλιο του 2004, στόχος ήταν να υπολογιστεί η αποτελεσματικότητα του προληπτικού ελέγχου για φυματίωση και της θεραπείας για λανθάνουσα TB. Στο διάστημα μετά την έναρξη του προληπτικού ελέγχου καταγράφηκαν μόλις 2 περιπτώσεις φυματίωσης, μειώνοντας κατά 78% το ποσοστό των περιστατικών με ενεργή φυματίωση σε σχέση με την προ προληπτικού ελέγχου περίοδο.

Στη σουηδική εθνική βάση δεδομένων (ARTIS) ^[164] καταγράφεται επίσης μέχρι και τετραπλάσιος σχετικός κίνδυνος ενεργής φυματίωσης σε ασθενείς υπό αντιTNF-α αγωγή χωρίς να προκύπτει στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ ινφλιξιμάμπης και ετανερσέπτης.

Μελέτη	Επίπτωση γεν. πληθυσμό	Επίπτωση ινφλιξιμάμπη	Επίπτωση ανταλ/άμπη	Επίπτωση εταν/πτη
---------------	-----------------------------------	----------------------------------	--------------------------------	------------------------------

BSRBR ^[169]	13,2/100.000 ασθενείς-έτη	136/100.000	144/100.000	39/100.000
BIOBADASER* ^[170]	21/100.000(2000) 25/100.000(2001)	1893/100.000 (2000)* 1.113/100.000 (2001)* RR :25,15		
BIOBADASER ^[171]		117/100.000** RR:6,72%		
ARTIS ^[164]	5/100.000	145/100.000 ασθενείς-έτη		80/100.000
RATIO ^[172]	8,7/100.000	187,5/100.000 SIR 12,2	215/100.000 SIR 29,3	9,3/100.000 ετησίως SIR 1,8
Dan.Med.Agency ^[173]	6,7/100.000	25/100.000**		

Πίνακας 7-2 Στοιχεία από τις εθνικές βάσεις δεδομένων για την επίπτωση της φυματίωσης στις αντιTNF-α θεραπείες

*τα στοιχεία αφορούν την περίοδο πριν την καθιέρωση του συστηματικού προληπτικού ελέγχου. **και για τους 3 αντιTNF-α παράγοντες

Εκτός από τις δημοσιεύσεις του ARTIS και του BSRBR που αφορούν αποκλειστικά ασθενείς με PA, όλες οι άλλες βάσεις δεδομένων συνυπολογίζουν την επίπτωση της φυματίωσης συνολικά για τα νοσήματα όπου χορηγούνται αντιTNF-α παράγοντες.

Δεδομένα για τη Ν. Κορέα ^[166] χώρα με μέση ετήσια επίπτωση της φυματίωσης στο γενικό πληθυσμό 67,2/100.000, καταγράφουν αύξηση του

κινδύνου 30 φορές στους ασθενείς που λαμβάνουν ινφλιξιμάμπη. Σε μελέτη ομάδας ασθενών με RA (112.300 άτομα) και διάρκειας 5 ετών και 4 μηνών καταγράφηκαν 386 περιστατικά φυματίωσης (ινφλιξιμάμπη, ανακίνρα, ετανερσέπτη με επίπτωση 2,19/1.000 ασθενείς-έτη και σχετικό κίνδυνο:1,5 ο αντίστοιχος σχετικός κίνδυνος για nb-DMARDs ήταν επίσης αυξημένος στο 1,2. Παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη φυματίωσης σε αυτή τη μελέτη ήταν η μη χρήση κορτικοστεροειδών.

Από τα δεδομένα της γαλλικής βάσης δεδομένων (RATIO) ^[172] για περίοδο κατά την οποία είχε καθιερωθεί ο προληπτικός έλεγχος, προκύπτει ότι η επίπτωση ενεργοποίησης της φυματίωσης παρέμενε υψηλή. Το γεγονός αποδόθηκε στην ελλιπή τήρηση της χημειοπροφύλαξης από τους ασθενείς που νόσησαν και έθεσε επιπλέον το ζήτημα της αξιολόγησης του TST. Από την ίδια μελέτη, ως παράγοντες κινδύνου προκύπτουν η ηλικία, η καταγωγή από ενδημική περιοχή και η θεραπεία με μονοκλωνικό αντίσωμα σε σχέση με το διαλυτό υποδοχέα. Αντίστοιχα δεδομένα προκύπτουν και από το BIOBADASER ^[151] όπου υπολογίστηκε πως ο κίνδυνος ανάπτυξης ενεργής λοίμωξης αυξάνει 7 φορές στους ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση που δεν έλαβαν σωστά την απαιτούμενη χημειοπροφύλαξη. Το ζήτημα της επάρκειας της προληπτικής χημειοπροφύλαξης τίθεται και από Τούρκους μελετητές ^[174], για μια χώρα ενδημική για τη φυματίωση (επίπτωση 29/100.000 πληθυσμού) και BCG εμβολιασμό στο 25,3-99,5% του γενικού πληθυσμού. Παρά τη χημειοπροφύλαξη με ισονιαζίδη σε 185 ασθενείς, 2 ανέπτυξαν ενεργή λοίμωξη. Οι συγγραφείς συνιστούν στα πλαίσια του εφικτού την ολοκλήρωση 9μηνιαίας χημειοπροφύλαξης πριν από την έναρξη του αντιTNF-α. Επίσης σ' αυτή τη μελέτη παρατηρήθηκε θετικοποίηση του TST κατά τη διάρκεια της αντιTNF-α θεραπείας θέτοντας το θέμα της επανάληψης του TST παρότι κανένα από τα περιστατικά (5) δεν παρουσίασε λοίμωξη κατά τη 12μηνιαία διάρκεια της μελέτης. Αντίστοιχος προβληματισμός προκύπτει και από την ανασκόπηση των Abreu και συν ^[175] με καταγραφή ενεργοποίησης φυματίωσης σε ασθενείς που είχαν λάβει χημειοπροφύλαξη πριν την έναρξη της θεραπείας καθώς και σε άλλες δημοσιεύσεις.^{[176][177]}

Σε αναδρομική μελέτη ^[178] ομάδας ασθενών υπό ετανερσέπτη σε σύνολο 74 ασθενών που έλαβαν χημειοπροφύλαξη για λανθάνουσα φυματίωση, κανένας δεν παρουσίασε ενεργή λοίμωξη σε συνολική έκθεση 196 ασθενών-ετών.

Στον αντίποδα, σε προοπτική πολυκεντρική μελέτη παρατήρησης για την ινφλιξιμάμπη 575 ασθενών για 74 εβδομάδες, καταγράφηκαν 4 περιστατικά φυματίωσης σε ασθενείς με αρνητικό έλεγχο για λανθάνουσα φυματίωση.^[179]

7-4 Φυματίωση και λοιποί βιολογικοί παράγοντες

7-4-1 Αμπατασέπτη

Σε πειραματικά μοντέλα ^[180] η αναστολή του CTLA-4, βελτίωσε την ανοσολογική αντίδραση σε επίπεδο λεμφαδενικό με συνοδό παραγωγή κυτταροκινών, αλλά στο σημείο της φλεγμονής δεν έχει θετική δράση στην αντιμετώπιση και λύση της φλεγμονής. Σε άλλη πειραματική μελέτη ^[181], η αμπατασέπτη δεν επηρέασε την πορεία χρόνιας φυματίωσης σε ποντικούς. Οι Storage και συν ^[182] σε ανασκόπηση των μελετών για την αμπατασέπτη, επεξεργάστηκαν τα δεδομένα από 8 διπλές τυφλές ελεγχόμενες μελέτες (διάρκειας έως 12 μήνες) και 3 ανοικτές επεκτάσεις (διάρκειας μέχρι 5 χρόνια). Όσον αφορά τα περιστατικά φυματίωσης, σε σύνολο 3.277 ασθενών που έλαβαν αμπατασέπτη (δοσολογίες από 2-10 mg/kg), καταγράφηκε ένα περιστατικό φυματίωσης σε ασθενή της ομάδας συγχορήγησης αμπατασέπτης και NB-DMARD (1.945 ασθενείς) και ένα στην ομάδα ελέγχου (862 ασθενείς).

Σε ανασκόπηση 7 μελετών (διπλές τυφλές και ανοικτές επεκτάσεις) η επίπτωση της φυματίωσης υπολογίστηκε σε 0.04/100 ασθενείς, συμβατή με την επίπτωση της φυματίωσης όπως υπολογίζεται σε ασθενείς υπό DMARDs.^[183]

Από τα στοιχεία της γαλλικής εθνικής βάσης δεδομένων για τους βιολογικούς παράγοντες σε μικρό αριθμό περιστατικών (353 ασθενείς έτη) δεν προέκυψαν περιστατικά φυματίωσης.

Αυτά τα δεδομένα είναι υπέρ ενός ασφαλούς προφίλ της αμπατασέπτης όσον αφορά τη φυματίωση, οπωσδήποτε όμως χρειάζεται συστηματική καταγραφή

των περιστατικών και πιο μακροχρόνια παρακολούθηση του φαρμάκου για να υπάρξουν απόλυτα ασφαλή συμπεράσματα.

7-4-2 Τοσιλιζουμάμπη

Ο πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου η τοσιλιζουμάμπη (αναστολέας της IL-6) θα μπορούσε να αύξηση τον κίνδυνο φυματίωσης δεν είναι γνωστός, υπάρχουν όμως πειραματικά δεδομένα που αποδεικνύουν ότι δεν αναστέλλει την παραγωγή IFN- γ ^[184] και ίσως να είναι ασφαλέστερη σε ασθενείς με λανθάνουσα φυματίωση.

Για την τοσιλιζουμάμπη οι Storage και συν ^[182] κατέγραψαν σε σύνολο 2.374 ασθενών (7 τυχαιοποιημένες διπλές τυφλές μελέτες με παρακολούθηση έως και ένα χρόνο) και δοσολογία από 2-8 mg/kg τοσιλιζουμάμπης, ένα περιστατικό φυματίωσης στην ομάδα που λάμβανε συνδυαστική αγωγή τοσιλιζουμάμπης και NB-DMARD (1.709 ασθενείς). Σε μετανάλυση 6 τυχαιοποιημένων ελεγχόμενων μελετών,^[44] δεν καταγράφηκε κανένα περιστατικό φυματίωσης.

Σε δημοσίευση από την Ιαπωνία για το σύνολο των ασθενών που έλαβαν τοσιλιζουμάμπη για 28 εβδομάδες προέκυψε επίπτωση της φυματίωσης 0,22/100 ασθενείς-έτη ^[45] και όλοι οι ασθενείς είχαν ελεγχθεί για λανθάνουσα φυματίωση.

7-4-3 Ανακίνρα

Ανασκόπηση από τον Fleischmann ^[26] κατέδειξε απουσία περιστατικών φυματίωσης στις 5 πρώτες ελεγχόμενες κλινικές μελέτες του φαρμάκου.

Υπάρχουν όμως δημοσιευμένες αναφορές περιστατικών.^[183]

7-4-2 Ριτουξιμάμπη

Πειραματικά δεδομένα σε ποντικούς ανέδειξαν πως τα B κύτταρα έχουν ρόλο στο σχηματισμό κοκκιώματος και στον περιορισμό της κοκκιωματώδους φλεγμονής. Ποντικοί χωρίς B κύτταρα δεν ήταν ικανοί να περιορίσουν τη φλεγμονή από μυκοβακτηρίδιο και πέθαιναν πιο συχνά από αυτούς με επάρκεια B κυττάρων.^[184]

Μετανάλυση 3 τυχαιοποιημένων μελετών της ριτουξιμάμης σε ασθενείς με RA (938) για διάστημα παρακολούθησης έως και 48 εβδομάδες δεν κατέγραψε υψηλότερο κίνδυνο σοβαρής λοίμωξης στους υπό ριτουξιμάμνη ασθενείς σε σχέση με την ομάδα ελέγχου και δεν υπάρχει αναφορά σε περιστατικό φυματίωσης.^[185]

Δεδομένα επταετίας από τη φαρμακοεπαγρύπνηση για τη ριτουξιμάμνη στα λεμφώματα δείχνουν ότι το φάρμακο σε ογκολογικούς ασθενείς δεν αυξάνει τον κίνδυνο ευκαιριακών λοιμώξεων και φυματίωσης.^[186]

Επίσης, από τη γαλλική βάση δεδομένων ^[187] δεν προέκυψαν περιστατικά αναζωπύρωσης φυματίωσης σε σύνολο 1.690 ασθενών-ετών.

Από τη γαλλική βάση δεδομένων AIR ^[54] σε 40 περιστατικά με ιστορικό φυματίωσης κανένα δεν παρουσίασε αναζωπύρωση ούτε παρουσιάστηκε άλλο περιστατικό σε σύνολο 1,303 ασθενών.

Αναδρομική μονοκεντρική μελέτη 32 ασθενών που έλαβαν ριτουξιμάμνη λόγω ιστορικού σοβαρών λοιμώξεων ενισχύει το ασφαλές προφίλ του φαρμάκου καθώς στους 9 από τους ασθενείς με ιστορικό φυματίωσης που έλαβαν το φάρμακο κανένας δεν παρουσίασε υποτροπή της νόσου.^[50]

Υπάρχουν επίσης και αναφορές περιστατικών που έλαβαν ριτουξιμάμνη μετά από αναζωπύρωση φυματίωσης κατά τη λήψη αντιTNF-α αγωγής ^{[189][108]} με ασφάλεια.

Στον αντίποδα, σε αναδρομική μελέτη των Winthrop και συν ^[190] καταγράφηκαν 3 περιστατικά φυματίωσης υπό ριτουξιμάμνη χωρίς να υπάρχει όμως ομάδα ελέγχου.

Τα παρόντα δεδομένα, παρ' ότι περιορισμένα, συνηγορούν υπέρ ενός αρκετά ασφαλούς προφίλ για τη ριτουξιμάμνη όσον αφορά τη φυματίωση.

7-4-5 Δενοζουμάμνη

Από την τριετή μελέτη FREEDOM με 7.808 συμμετέχοντες και παρακολούθηση για τρία χρόνια δεν προέκυψε υψηλότερη επίπτωση φυματίωσης στην ομάδα ελέγχου σε σύγκριση με την ομάδα του εικονικού

φαρμάκου (2 και 3 περιστατικά αντίστοιχα) και στην διαιτη ανοικτή επέκταση της μελέτης δεν υπήρξε μεταβολή των δεδομένων.^[191]

7-5 Συμπεράσματα

Ο προληπτικός έλεγχος πριν την έναρξη της θεραπείας είναι απαραίτητος. Σε αυτόν πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι παράγοντες κινδύνου, να γίνεται ακτινογραφία θώρακα και διαγνωστικό τεστ.

Παράγοντες κινδύνου για λανθάνουσα φυματίωση
Παραμονή σε ενδημική περιοχή άνω των τριών μηνών
Στενή επαφή με άτομα που πάσχουν από φυματίωση
Ακτινογραφία ενδεικτική πιθανής προϊούσας λοίμωξης από TBC
Ιστορικό λοίμωξης ή λανθάνουσας λοίμωξης από TBC
Επαγγελματίες υγείας/γηροκομεία/κέντρα υποδοχής αστέγων
Άτομα προερχόμενα από ενδημικές περιοχές
Ηλικιωμένα άτομα
Χαμηλό κοινωνικοοικονομικό επίπεδο

Πίνακας 7-3 Παράγοντες κινδύνου για λανθάνουσα φυματίωση

Οι αναλυτικές κατευθυντήριες οδηγίες διαφέρουν από χώρα σε χώρα, στις περισσότερες όμως οι IGRAs έχουν ήδη ενταχθεί στο διαγνωστικό αλγόριθμο. Στη Βρετανία το TST παραμένει η μέθοδος εκλογής και κατά περίπτωση μπορεί να γίνει σύσταση για IGRA ^[192] αντίστοιχα και στις κατευθυντήριες των ΗΠΑ έχουν ενταχθεί οι IGRAs κατά περίπτωση, μεμονωμένα ή σε συνδιασμό με TST.^[193] Στην Ελλάδα δεν υπάρχουν σαφείς οδηγίες για ποια μέθοδος πρέπει να χρησιμοποιείται τότε και θεωρούνται και οι δύο αξιολογήσιμες εφ' όσον είναι θετικές.^[194] Στη Δανία συνιστάται να γίνεται έλεγχος μόνο με IGRAs εκτός αν δε υπάρχει δυνατότητα να γίνει η εξέταση.^[173]

Το TST όταν προηγείται της IGRA μπορεί να επηρεάσει το αποτέλεσμα της εξέτασης. Αν ο έλεγχος γίνεται προκειμένου να πιστοποιηθεί λοίμωξη από

πρόσφατη επαφή με το μυκοβακτηρίδιο, συνιστάται η πάροδος 8-10 εβδομάδων πριν τη διενέργεια οποιασδήποτε διαγνωστικής μεθόδου.^[195]

Η επιλογή της διαγνωστικής μεθόδου ιδανικά πρέπει να συνυπολογίζει το λόγο για τον οποίο γίνεται ο έλεγχος, τη διαθεσιμότητα και το κόστος των διαγνωστικών μεθόδων καθώς και κάποια δημογραφικά χαρακτηριστικά.

Ο κίνδυνος φυματίωσης με τους βιολογικούς παράγοντες και ειδικά με τα μονοκλωνικά αντισώματα έναντι του TNF-α είναι αδιαμφισβήτητος από τα βιβλιογραφικά δεδομένα και είναι περί τις 4 φορές υψηλότερος. Ο κίνδυνος αυτός έχει σαφώς περιοριστεί με τον προληπτικό έλεγχο δεν παύει όμως να υπάρχει δεδομένου του περιορισμού των διαγνωστικών μεθόδων, τη συχνά ανεπαρκή λήψη της χημειοπροφύλαξης, της ανθεκτικότητας στη χημειοπροφύλαξη, καθώς και της πιθανότητας έκθεσης στο μυκοβακτηρίδιο ενόσω ο ασθενής λαμβάνει τη βιολογική θεραπεία.

Τα δεδομένα των μελετών θέτουν ερωτήματα τα οποία ακόμα δεν έχουν διευκρινιστεί.

Πρωταρχικό ερώτημα είναι το κατά πόσο είναι σκόπιμο σε περιπτώσεις λανθάνουσας νόσου να προτιμάται ο διαλυτός υποδοχέας του TNF ή άλλοι βιολογικοί παράγοντες όπως η αμπατασέπτη, το ανακίνρα και η ριτουξιμάμπη με καλύτερο προφίλ ασφάλειας με τα μέχρι τώρα βιβλιογραφικά δεδομένα.

Πόσο διάστημα μετά την έναρξη της χημειοπροφύλαξης θεωρείται ασφαλής η έναρξη του βιολογικού παράγοντα. Οι μέχρι τώρα συστάσεις μιλούν για ένα μήνα πριν ενώ κάποιοι μελετητές συνιστούν ιδανικά ολοκλήρωση της χημειοπροφύλαξης πριν από την έναρξη του βιολογικού.^[174]

Η εμφάνιση φυματίωσης υπό αντιTNF-α απέχει πολλές φορές τόσο πολύ από την έναρξη της αγωγής ώστε να θεωρείται ως νέα λοίμωξη. Το γεγονός αυτό θέτει το ερώτημα του επανελέγχου για φυματίωση κατά τη διάρκεια της αγωγής. Οι Cooray και συν.^[196] μετά από μελέτη όπου έγινε επανέλεγχος με TST και την ανάδειξη θετικοποίησης της δοκιμασίας κατά τη βιολογική αγωγή καθώς και τη ανάπτυξη ενεργού φυματίωσης σε κάποια από αυτά τα περιστατικά (7,8%), συνιστούν ετήσιο επανέλεγχο χωρίς όμως αυτό να

αποτελεί επίσημη οδηγία ενώ την ίδια πρόταση διατυπώνουν και άλλοι μελετητές.^{[197][198]}

Ήθισται, μόλις διαπιστωθεί ενεργός λοίμωξη να γίνεται άμεσα διακοπή του βιολογικού παράγοντα. Στις περισσότερες περιπτώσεις αυτό δε δημιουργεί πρόβλημα, έχουν όμως καταγραφεί περιπτώσεις IRIS (Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome) σύνδρομο το οποίο οφείλεται στην ανάκτηση φυσιολογικής ανοσολογικής απάντησης η οποία είναι έντονη και ενίοτε καταστροφική για τους ιστούς.^[190]

Αυτό που συμπερασματικά πρέπει να τονιστεί είναι η ανάγκη για αυστηρή τήρηση των κατευθυντηρίων οδηγιών λόγω του επιβεβαιωμένου κινδύνου ενεργής φυματίωσης, έχοντας υπ' όψιν τις ιδιαιτερότητες του κάθε περιστατικού και της εκάστοτε θεραπείας ώστε να περιορίζεται στο ελάχιστο δυνατό ο κίνδυνος πρόκλησης ενεργής λοίμωξης καθώς και το γεγονός ότι σε ορισμένα θέματα δεν υπάρχουν επίσημες οδηγίες.

7-6 Μη φυματιώδεις μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις (NTM)

7-6-1 Γενικά

Οι μη φυματιώδεις μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις (NTM) ανήκουν στην κατηγορία των ευκαιριακών λοιμώξεων. Προκαλούνται από μυκοβακτηρίδια ευρέως διαδεδομένα στο περιβάλλον με μεγάλη ποικιλία ειδών (άνω των 125).^[199] Ανιχνεύονται σε υγιή άτομα και τείνουν να προκαλέσουν ενεργή λοίμωξη σε άτομα ανοσοκατασταλμένα ή με προϋπάρχουσα πνευμονική νόσο. Η συνηθέστερη προσβολή είναι η πνευμονική (94%), του δέρματος και των μαλακών μορίων (3%) και λεμφαδενική (3%, κυρίως σε παιδιά) ενώ υπάρχουν και περιπτώσεις γενικευμένης προσβολής.^[200]

Στα πλαίσια της διερεύνησης επί υποψίας λοίμωξης απαιτείται ακτινογραφία θώρακα (απουσία σπηλαίων αξονική τομογραφία), τρεις ή περισσότερες καλλιέργειες πτυέλων, και αποκλεισμός άλλων παθολογικών καταστάσεων όπως η φυματίωση.^[201]

7-6-2 Δεδομένα μελετών

Η συχνότητα των NTM σε ασθενείς υπό αντι TNF-α αγωγή στις ΗΠΑ είναι δυο φορές μεγαλύτερη σε σχέση με αυτή των περιστατικών φυματίωσης και το συχνότερο παθογόνο είναι το *M. Avium*.^{[190][202]}

Αναδρομική μελέτη στις ΗΠΑ(2000-2008)^[203] υπολογίζει την επίπτωση των NTM λοιμώξεων στο 74/100.000 ασθενείς-έτη ενώ για φυματίωση σε 49/100.000 ασθενείς έτη. Τα επιμέρους δεδομένα για τους αντιTNF-α παράγοντες ήταν για την ετανερσέπτη 35 και 17 για την ινφλιξιμάμπη 116 και 83 και για την ανταλιμουμάμπη 122 και 91 αντίστοιχα –υπολογιζόμενα πάντα ανά 100.000 ασθενείς-έτη. Στο γενικό πληθυσμό τα νούμερα αυτά ήταν 4,1 και 2,8 αντίστοιχα ενώ σε ασθενείς με PA χωρίς βιολογική θεραπεία 19,2 και 8,7.

Αυτά τα δεδομένα έρχονται σε αντίθεση με τα στοιχεία που προκύπτουν από τη μελέτη των Wallis και συν.^[68] όπου η συχνότητα της φυματιώδους λοίμωξης ήταν υψηλότερη των NTM λοιμώξεων όμως η συγκεκριμένη μελέτη υποεκτιμά τον αριθμό των περιστατικών λόγω του τρόπου συλλογής των στοιχείων.

Σε αναδρομική πολυκεντρική ιαπωνική μελέτη^[204] καταγράφηκαν 13 περιστατικά: 4 υπό τοσιλιζουμάμπη, 2 υπό ανταλιμουμάμπη, 6 υπό ετανερσέπτη και 1 υπό ινφλιξιμάμπη. Οι ασθενείς είχαν συμπτώματα ιογενούς συνδρομής, ενώ ένα μέρος ήταν τελείως ασυμπτωματικό.

Στην ίδια μελέτη από την αξονική θώρακος προέκυψαν 4 πρότυπα προσβολής: μικροοζώδης με βρογχεκτασίες, κυψελιδικά διηθήματα, σπήλαια και μεγάλοι όζοι. Σε πολλούς από τους ασθενείς προϋπήρχαν βλάβες στον πνεύμονα. Μέχρι τώρα σε καμία μελέτη δεν έχει αξιολογηθεί ο πιθανός ρόλος της κορτιζόνης ή άλλων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών, ενώ προκύπτει ότι ηλικιωμένες γυναίκες είναι πιο επιρρεπείς σε NTM λοίμωξη.^[202]

Για τη ριτουξιμάμπη υπάρχουν δυο αναφορές περιστατικών με NTM λοιμώξεις.^[205]

Από τη δημοσίευση των πρώτων στοιχείων από την κυκλοφορία της τοσιλιζουμάμπης στην Ιαπωνική αγορά προέκυψε επίπτωση 0,5/100 ασθενείς-έτη για NTM.^[45]

Δεδομένα για τους υπόλοιπους βιολογικούς παράγοντες δεν είναι διαθέσιμα μέχρι στιγμής.

7-6-3 Συμπεράσματα

Ο αριθμός των μελετών για τις NTM λοιμώξεις είναι μικρός. Όμως διαφαίνεται πως οι αντιTNF-α παράγοντες και κυρίως τα μονοκλωνικά αντισώματα αυξάνουν τον κίνδυνο NTM λοίμωξης.

Χρειάζονται εκτενέστερη καταγραφή και ευαισθητοποίηση της ιατρικής κοινότητας για τον πιθανό κίνδυνο των ασθενών που λαμβάνουν βιολογικό παράγοντα. Η σύσταση για τους ασθενείς που έχουν NTM λοίμωξη είναι ιδανικά να διακόπτουν την αγωγή ειδάλλως να λαμβάνουν μαζί με τον αντιTNF-α παράγοντα και θεραπεία για τη NTM.^[201]

Ανάλογα με τον τύπο της προσβολής και το είδος του μυκοβακτηριδίου, ορίζεται η κατάλληλη αγωγή και σε ορισμένες περιπτώσεις συνιστάται ακόμα και χειρουργική αντιμετώπιση. Η διάρκεια της θεραπείας πρέπει να είναι 12-24 μήνες μετά την αρνητικοποίηση της καλλιέργειας πτυέλων.^{[201][206]}

8. Χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις και βιολογικοί παράγοντες

8-1 Ηπατίτιδα Β

Ο ιός της ηπατίτιδας Β αποτελείται από μια διπλή έλικα DNA με κάψα/περίβλημα και μεταδίδεται σεξουαλικά, παρεντερικά και κάθετα από τη μητέρα στο παιδί. Στις περισσότερες περιπτώσεις η άμυνα του οργανισμού είναι τόσο αποτελεσματική ώστε προκύπτει πλήρης κάθαρση του ιού. Μετά την οξεία λοίμωξη ο ιός παραμένει στον πυρήνα των ηπατοκυττάρων με τη μορφή κλειστού κυκλικού HBV DNA για χρόνια και έχει ρόλο στη διατήρηση της ανοσολογικής απάντησης έναντι του ιού.^[207] Η χρόνια ηπατίτιδα μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση και ηπατοκυτταρικό καρκίνο.

Στη Β. Ελλάδα ο επιπολασμός της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με PA αγγίζει το 5%.^[213] Στην νοτιοανατολική Ασία, απ' όπου προέρχεται και ο κύριος όγκος των ασθενών στις μελέτες, και συγκεκριμένα στην Ταϊβάν οι φορείς HBsAg+

φτάνουν το 15-20% ενώ το HBcAb είναι θετικό σε ποσοστά 80-90%^[214] του πληθυσμού.

Ο κίνδυνος αναζωπύρωσης σε ανοσοκατεσταλμένους και χημειοθεραπευόμενους ασθενείς στα πλαίσια αιματολογικής κακοήθειας, μεταμόσχευσης ή θεραπείας συμπαγούς όγκου είναι σημαντικός.^[215] Κατά κανόνα, με τη διακοπή της αγωγής στους αιματολογικούς ασθενείς επανέρχεται η κάθαρση του ιού, ενώ στους ασθενείς με συμπαγείς όγκους και σε μεταμοσχευθέντες η τάση είναι να οδηγείται ο ασθενής σε χρόνια ενεργή λοίμωξη^[216].

8-1-1 ΑντιTNF παράγοντες

Ο TNF παράγοντας αναστέλλει την αντιγραφή του ιού της ηπατίτιδας Β και ενεργοποιεί την Τ-ειδική κυτταρική απάντηση έναντι του ιού. Επιπλέον έχει ρόλο στην απομάκρυνση του ιϊκού φορτίου από τα προσβεβλημένα ηπατοκύτταρα.

8-1-1-1 Μελέτες

Τα πρώτα δεδομένα για τους βιολογικούς παράγοντες προέρχονται από ασθενείς με νόσο του Crohn οι οποίοι ελάμβαναν ινφλιξιμάμπη. Πρόκειται για καταγραφή περιστατικών όπου παρατηρήθηκε ενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β^[217]^[218] ακόμα και 6 μήνες μετά τη διακοπή της ινφλιξιμάμπης.^[219]

Οι Kim και συν^[220] σε αναδρομική μελέτη 88 πιθανών λανθανουσών ηπατιτίδων Β παρακολούθησαν την πορεία των τρανσαμινασών και διαπίστωσαν άνοδο τους κυρίως σε HBcAb+ ασθενείς η οποία όμως εξομαλύνθηκε εντός τριμήνου.

Την κινητική του ιϊκού φορτίου μελέτησαν αναδρομικά οι Lan και συν^[221] σε 22 ασθενείς υπό ανταλιμουμάμπη ή ετανερσέπτη και διαπίστωσαν άνοδο σε όσους δεν έλαβαν προληπτικά λαμβουδίνη και μείωση σε όσους λάβανε. Στην ίδια μελέτη στους 8 HBsAg+ ασθενείς που δεν πήραν λαμβουδίνη οι πέντε ανέπτυξαν νόσο ενώ στους HBsAg- με HBcAb+ ένας μόνο παρουσίασε αναζωπύρωση.

Στη μελέτη του Mori ^[222] με 239 ασθενείς εκ των οποίων οι 60 ήταν AntiHBc+ και HBsAg-, παρατηρήθηκε ενεργοποίηση σε ένα μόνο ασθενή υπό βιολογικό παράγοντα και ο τίτλος του DNA αρνητικοποιήθηκε 10 εβδομάδες αργότερα χωρίς αντιϊκή θεραπεία. Οι μελετητές θεωρούν ότι το χαμηλό ποσοστό αναζωπύρωσης και ο κίνδυνος ανάπτυξης ανθεκτικών ιών στη λαμβουδίνη είναι στοιχεία κατά της χορήγησης προληπτικής αντιϊκής θεραπείας.

Οι Charpin και συν ^[223] σε προοπτική ελεγχόμενη μελέτη 21 ασθενών με HBcAb+ και HBsAg-, παρακολούθησαν τις μεταβολές του τίτλου HBsAb σε σύγκριση με εμβολιασμένους ασθενείς στην ομάδα ελέγχου για 27 μήνες. Και στις δύο ομάδες παρατηρήθηκε πτώση του τίτλου χωρίς όμως να προκύψει ενεργοποίηση ή αύξηση του DNA. Σε 6 ασθενείς η πτώση αυτή ξεπέρασε το 30% του αρχικού τίτλου. Αντίστοιχη παρατήρηση έγινε από τους Tamori και συν ^[224] σε 50 HBcAb+ ασθενείς (5 HBsAg+ και 45 HBsAg-). Αναζωπύρωση έγινε στους 2/5 στην πρώτη ομάδα και σε μόλις 1/45 στη δεύτερη ενώ παρατηρήθηκε πτώση του τίτλου των HBsAb.

Προοπτική μελέτη παρατήρησης για 45 (+/- 21) μήνες ^[225] 76 ασθενών (PA, ΨΑ, ΑΣ) με λανθάνουσα ηπατίτιδα Β δεν ανέδειξε άνοδο του ιϊκού φορτίου σε κανένα ασθενή. Αντίθετα στη μελέτη των Urata και συν, ^[339] 157 ασθενών για 18 μήνες, με HBsAg- και HBsAb+ και/ή HBcAb+, 13 ασθενείς παρουσίασαν άνοδο του ιϊκού φορτίου χωρίς να επηρεαστεί η ηπατική λειτουργία. Από αυτούς οι 3 δε λάμβαναν βιολογικό παράγοντα και οι δέκα ανταποκρίθηκαν στη θεραπεία με εντεκαβίρη.

Οι Roux και συν ^[227] σε αναδρομική μελέτη 3 ασθενών με ενεργό ηπατίτιδα υπό λαμβουδίνη και παρακολούθηση του ιϊκού φορτίου και των τρανσαμινασών για 7 έως 26 μήνες δεν έδειξε καμία μεταβολή, πρέπει όμως να επισημανθεί ο μικρός αριθμός ασθενών και η σχετικά μικρή διάρκεια της παρακολούθησης.

8-1-1-2 Σχολιασμός

Ο σχεδιασμός των μελετών και η έκταση τους δεν επιτρέπουν την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων όσον αφορά τον κάθε αντι TNF χωριστά, είναι σαφές όμως πως η χορήγηση αντι TNF αυξάνει τον κίνδυνο αναζωπύρωσης της ηπατίτιδας Β και πως λόγω μηχανισμού δράσης του φαρμάκου στην ινφλιξιμάμπη είναι υψηλότερος.^[228]

Κάποια δεδομένα που προέκυψαν από τις μελέτες όπως η αυτόματη υποστροφή της ανόδου των τρανσαμινασών και του ιϊκού φορτίου σε ορισμένες περιπτώσεις, θέτουν νέα ερωτήματα σε σχέση με το πότε θα πρέπει να ξεκινά η αντιϊκή θεραπεία και πότε αντιμετωπίζουμε πραγματική ενεργοποίηση της ηπατίτιδας.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες συνιστούν έλεγχο με HBsAg, HBsAb, HBcAb σε όλους τους υποψήφιους για βιολογικό παράγοντα ασθενείς και ανάλογα με τα αποτελέσματα, καθορισμό του ιϊκού φορτίου πριν από την έναρξη της θεραπείας.^[229] Κατά τη διάρκεια της θεραπείας πρέπει να γίνεται τακτικός έλεγχος των τρανσαμινασών και του ιϊκού DNA και συντονισμένη παρακολούθηση με ειδικό ηπατολόγο.

Η λανθάνουσα ηπατίτιδα Β αποτελεί ιδιαίτερο ζήτημα διότι μπορεί να μην διαπιστωθεί κατά τον κλασικό έλεγχο. Πρόκειται για περιπτώσεις με αρνητικό HBsAg, αλλά με ανιχνεύσιμο DNA του ιού σε χαμηλό τίτλο (10^2 - 10^3 αντίγραφα/ ml). Τα αντισώματα Anti HBc και AntiHBs μπορεί να είναι είτε θετικά είτε αρνητικά. Σε ποσοστό όμως 20% των ασθενών με λανθάνουσα μορφή ηπατίτιδας υπάρχει μόνο DNA ανιχνεύσιμο και οι υπόλοιποι ορολογικοί δείκτες είναι αρνητικοί καθιστώντας την ανίχνευση αυτών των ασθενών πρακτικά αδύνατη στην τρέχουσα ιατρική πρακτική οδηγώντας πιθανώς σε ενεργοποίηση της ηπατίτιδας που βρίσκει το θεράποντα ιατρό απροετοίμαστο.

Στην πλειοψηφία των περιστατικών, ειδικά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα, οι ασθενείς λαμβάνουν συνήθως συμπληρωματική αγωγή με μη βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα. Ο ρόλος αυτών των παραγόντων και η συμβολή τους στην αναζωπύρωση της ηπατίτιδας Β δεν έχει μελετηθεί με προοπτικές ελεγχόμενες μελέτες. Περιστατικά όμως που παρουσίασαν ενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β με μεθοτρεξάτη έχουν δημοσιευθεί και

μάλιστα η αναζωπύρωση παρουσιάστηκε μετά τη διακοπή του φαρμάκου.^{[230][231][232]} Η κορτιζόνη επίσης φαίνεται να σχετίζεται με κίνδυνο αναζωπύρωσης. Σε μελέτη των Tan και συν^[233] σε ασθενείς υπό μη βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα, οι παράγοντες που προέκυψε να σχετίζονται με αναζωπύρωση της ηπατίτιδας Β ήταν τα κορτικοστεροειδή και το θετικό HBsAg.

Αδιαμφισβήτητα, ασθενείς με θετικό HBsAg θα πρέπει να λαμβάνουν προληπτικά αντιιική αγωγή πριν από την έναρξη της αντιTNF αγωγής (2 με 3 εβδομάδες) ενώ θα πρέπει να συνεχίζεται και μετά το πέρας της αγωγής για τουλάχιστον 3 μήνες.

Στους ασθενείς που λαμβάνουν αντιTNF θεραπείες για μεγάλα χρονικά διαστήματα υπάρχει κίνδυνος ανάπτυξης ανθεκτικών ιών στη λαμβουδίνη^{[221][235]} και γι' αυτό το λόγο κάποιοι μελετητές συνιστούν να μη χορηγείται συστηματικά προληπτική αντιιική θεραπεία αλλά να υπάρχει στενή παρακολούθηση του ιϊκού φορτίου και της τρανσαμινασαιμίας των ασθενών.^{222]}

Στην ανάπτυξη ανοχής στη λαμβουδίνη πέραν της μακροχρόνιας αγωγής φαίνεται να συμβάλει και το υψηλό ιικό φορτίο.^[338] Το γεγονός αυτό οδήγησε στην εκπόνηση μελετών με νεότερα αντιιικά φάρμακα όπως η τενοφοβίρη και η εντεκαβίρη σαν θεραπεία προφύλαξης, ιδιαίτερα στη μακροχρόνια χορήγηση αντιTNF-α θεραπείας, και φαίνεται να απαντούν στον κίνδυνο ανάπτυξης αντίστασης.^{[226][340]} Χρειάζονται όμως περαιτέρω μελέτες για να διευκρινιστεί η ακριβής θέση αυτών των αντιικών στην πρόληψη της ενεργοποίησης.

Οι κατευθυντήριες οδηγίες του ACR 2008 αφορούν αποκλειστικά σε ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα και η αξιολόγηση για τη χορήγηση αντιTNF εξαρτάται εν πολλοίς από το Child-Pugh score (δείκτης αξιολόγησης της ηπατικής βλάβης). Σύμφωνα με αυτές υπάρχει αντένδειξη για τους αντιTNF παράγοντες, την αμπατασέπτη και τη ριτουξιμάμπη εφόσον το Child-Pugh score είναι από Β και πάνω^[344] και δεν υπάρχουν περαιτέρω οδηγίες για το πώς παρακολουθείται ή αντιμετωπίζεται ο κίνδυνος ενεργοποίησης. Γίνονται όμως προσπάθειες να δοθούν στην ιατρική κοινότητα εκτενέστερες κατευθυντήριες

οδηγίες και δεδομένου ότι η ποιότητα των μελετών δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων για να τις βασίσουν, πρόκειται ίσως περισσότερο για το σχεδιασμό κοινής συμφωνία μεταξύ ειδικών.^[229]

Ο συστηματικός εμβολιασμός ατόμων με αρνητικούς ορολογικούς δείκτες (HBsAg, HBsAb, HBcAb), συνιστάται πριν την έναρξη βιολογικής θεραπείας εφόσον η κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει.

Η ένταξη του εμβολίου έναντι της ηπατίτιδας Β στο πρόγραμμα του παιδικού εμβολιασμού ίσως μελλοντικά να περιορίσει το πρόβλημα της ηπατίτιδας Β συνολικά αλλά και στους ασθενείς υπό βιολογική θεραπεία συνυπολογίζοντας τον κίνδυνο πτώσης του τίτλου αντισωμάτων HBsAb, που παρατηρήθηκε σε ορισμένες μελέτες.

8-1-2 Ριτουξιμάμπη

8-1-2-1 Γενικά

Ο τρόπος με τον οποίο η ριτουξιμάμπη προδιαθέτει για ενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β δεν είναι γνωστός αν και προφανώς η εξάλειψη των Β κυττάρων δε μπορεί να είναι η αποκλειστική εξήγηση παρότι η μείωση των HBsAb που προκύπτει συμμετέχει στο φαινόμενο.

8-1-2-2 Δεδομένα μελετών

Πρόκειται για φάρμακο με έγκριση από το 1997 για λεμφοϋπερπλαστικά νοσήματα και τα δεδομένα για τον κίνδυνο αναζωπύρωσης της ηπατίτιδας Β προέρχονται αποκλειστικά από σειρές αιματολογικών ασθενών. Για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα υπάρχει μια αποκλειστική δημοσίευση περιστατικού ενεργοποίησης ηπατίτιδας Β υπό λαμβουδίνη,^[341] το οποίο πριν τη ριτουξιμάμπη είχε λάβει ινφλιξιμάμπη, ετανερσέπτη, ανταλιμουμάμπη και αμπατασέπτη και ανταποκρίθηκε στην προσθήκη τενεφοβίρης στην αντιϊκή αγωγή.

Πολύτιμα στοιχεία προσφέρει η μετανάλυση των Dong και συν^[342] οι οποίοι αναλύουν τα δεδομένα από 9 αναδρομικές μελέτες με συνολικό αριθμό 971 ασθενών εκ των οποίων 83 HBsAg+ και 304 HBcAb+/HBsAg- με υψηλό βαθμό ομοιογένειας μεταξύ των μελετών. Σύμφωνα με τα στοιχεία αυτής της

μετανάλυσης, ο κίνδυνος ενεργοποίησης HBV λοίμωξης σε HBcAb+ ασθενείς είναι αυξημένος.

Ιδιαίτερα διαφωτιστική είναι η μελέτη/καταγραφή των περιστατικών με ενεργοποίηση της ηπατίτιδας B από τους Evens και συν ^[345] οι οποίοι συνέλλεξαν όλες τις αναφορές και σειρές περιστατικών (183) καθώς και τα δηλωμένα περιστατικά στο FDA (118) μέχρι το 2009. Ενεργοποίηση κατά μέσο όρο παρατηρήθηκε 3 μήνες μετά την έγχυση αλλά έως και 12 μήνες μετά, ενώ το 29% παρουσίασε ενεργοποίηση 6 μήνες μετά. Η θνητότητα στα περιστατικά ξεπερνούσε το 48%.

Σε αναδρομική μελέτη των Wang και συν ^[215] σε ογκολογικούς ασθενείς με συμπαγή όγκο ή αιματολογική κακοήθεια η ενεργοποίηση της ηπατίτιδας σε ασθενείς χωρίς χημειοπροφύλαξη με HBsAg+ ήταν 43,9%.

8-1-2-3 Σχολιασμός

Βασική δυσκολία στην εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων είναι σαφώς η έλλειψη προοπτικών ελεγχόμενων μελετών, ενώ η έλλειψη συγκεκριμένων διαγνωστικών κριτηρίων της ενεργοποίησης σε συνδυασμό με την αναδρομική φύση των μελετών μπορεί να δημιουργήσει σύγχυση στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων.

Η ασφάλεια της άμεσης αναγωγής των δεδομένων από την αιματολογία/ογκολογία στη ρευματοειδή αρθρίτιδα επιδέχεται αμφισβήτηση, όμως από τις μελέτες προκύπτει με σαφήνεια πως η ριτουξιμάμπη έχει ρόλο στην ενεργοποίηση της ηπατίτιδας ανεξάρτητα από την συγχορήγηση άλλων ανοσοκατασταλτικών θεραπειών.^{[346][234]}

Ο κίνδυνος ενεργοποίησης της ηπατίτιδας B σε ασθενείς που λαμβάνουν ριτουξιμάμπη είναι επιβεβαιωμένος παρότι δε μπορεί να διευκρινιστεί με σαφήνεια η έκταση του για την ώρα.

Δεν υπάρχουν μελέτες που να ερευνούν την ιδανική διάρκεια της αντιϊκής προφύλαξης είναι όμως γνωστό ότι ενεργοποίηση μπορεί να προκύψει και μετά τη λήξη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Οι Hwang και συν ^[347] σε ογκολογικούς ασθενείς συνιστούν συνέχιση της αγωγής για 6-12 μήνες μετά τη διακοπή της ανοσοκαταστολής.

Ο τίτλος των antiHBs αντισωμάτων μπορεί να μειωθεί με τη θεραπεία με ριτουξιμάμπη ^[236] οδηγώντας σε επανενεργοποίηση της λοίμωξης.

8-1-3 Λοιποί βιολογικοί παράγοντες

Οι υπόλοιποι βιολογικοί παράγοντες στερούνται βιβλιογραφικών δεδομένων όσον αφορά την ενεργοποίηση της ηπατίτιδας Β προς το παρόν.

	Ορολογικό προφίλ	Επίπεδα HBV DNA	Διάρκεια ανοσ/λής	Θεραπεία
--	-----------------------------	----------------------------	------------------------------	-----------------

AASDL 2009	HBsAg+ ή antiHBc+ και HBV-DNA+	<2000IU	<=1 χρόνο	Λαμβουδίνη
		>2000IU	>1 χρόνο	Εντεκαβίρη ή τενεφοβίρη
EASL 2009 ^[348]	HBsAg +	Χαμηλός τίτλος		λαμβουδίνη
		Υψηλός τίτλος		Εντεκαβίρη
		6 μήνες μετά την ανοσ/λη		Αν HBV-RNA χαμηλό, διακοπή αντιιικής
Ιαπωνία ^{[237]*}	HBsAg+ ή AntiHBs/ AntiHBc+ και HBV DNA+			Εντεκαβίρη έως και για ένα χρόνο μετά την ανοσοκαταστολή
	AntiHBs/AntiHBc+ και HBV DNA-	Μηνιαίος έλεγχος		Εντεκαβίρη έως και για ένα χρόνο μετά την ανοσοκα ταστολή επί θετικοποίησης

Πίνακας 8-1 Συστάσεις χημειοπροφύλαξης για την ηπατίτιδα Β διαφόρων χωρών και εταιρειών

* Το συγκεκριμένο άρθρο είναι στα ιαπωνικά, τα δεδομένα βασίζονται στο άρθρο των Tsutsumi και συν ^[238]

8-2 Ηπατίτιδα C

Ο ιός της ηπατίτιδας C είναι RNA ιός, μεταδίδεται κατά κύριο λόγο παρεντερικά και συχνά οδηγεί σε χρόνια λοίμωξη. Η παγκόσμια επίπτωση

της HCV λοίμωξης αγγίζει το 2,2% αλλά η γεωγραφική κατανομή ποικίλει, με χαμηλότερη επίπτωση οροθετικότητας στις βορειοευρωπαϊκές χώρες, τον Καναδά, την Ινδία και την Αυστραλία και υψηλότερη στις ΗΠΑ, την Ιαπωνία και την Κίνα καθώς και την Αίγυπτο που φτάνει το 22%.

Η μετάπτωση σε χρόνια μορφή της νόσου κυμαίνεται από 55-85% των περιστατικών και χαρακτηρίζεται από χρόνια ή περιοδική αύξηση της αλκαλικής φωσφατάσης σε συνδυασμό με ανιχνεύσιμο ιϊκό φορτίο ^[240]. Φαίνεται πως η μετάπτωση σε χρόνια μορφή της νόσου σχετίζεται με επικράτηση της T2 έναντι της T1 ανοσολογικής απάντησης κατά την οξεία φάση της λοίμωξης.^[243]

Η χρόνια ηπατίτιδα C ευθύνεται για το 27% των κηρώσεων και το 25% των περιστατικών ηπατοκυτταρικού καρκίνου παγκοσμίως ^[241] καθιστώντας την πραγματικό πρόβλημα για το γενικό πληθυσμό και κατ' επέκταση απαιτώντας την ανάλογη προσοχή και μελέτη από την επιστημονική κοινότητα. Ο προσδιορισμός της επίδρασης της λοίμωξης από HCV σε ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες είναι το αντικείμενο αυτού του κεφαλαίου.

8-2-1 Αντι TNF-α

Ο TNF παράγεται από τα ηπατοκύτταρα ασθενών με χρόνια ηπατίτιδα C και φαίνεται να έχει ρόλο στον ιϊκό πολλαπλασιασμό. Η αυξημένη παρουσία του TNF στην ηπατίτιδα C είναι δεδομένη και οι μελετητές έχουν καταγράψει μειωμένη ανταπόκριση στην INF-γ ασθενών με υψηλούς τίτλους TNF παράγοντα ^[242] ενώ η IFN-γ αυξάνει την παραγωγή του διαλυτού τμήματος υποδοχέα του TNF-α, το οποίο συνδέοντας τον TNF-α εξουδετερώνει τη δράση του.^[243]

Σε διπλή τυφλή ελεγχόμενη μελέτη φάσης II των Zein και συν ^[244] επιβεβαιώθηκε ο ρόλος του TNF-α στην ηπατίτιδα C. Πενήντα ασθενείς με ηπατίτιδα C πέραν της αντιϊκής θεραπείας με ριμπαβιρίνη και ιντερφερόνη-γ έλαβαν ετανερσέπτη ή εικονικό φάρμακο καταδεικνύοντας το ενισχυτικό ρόλο του αντιTNF παράγοντα στην αποτελεσματικότητα της θεραπείας καθώς και μείωση των ανεπιθύμητων ενεργειών από την αντιϊκή θεραπεία.

Οι αντιTNF-α παράγοντες έχουν γενικά ασφαλές προφίλ όσον αφορά στην ηπατοτοξικότητα, όμως κατά τη φαρμακοεπαγρύπνηση καταγράφηκαν από το FDA 134 περιστατικά ηπατικής ανεπάρκειας σε ασθενείς υπό ινφλιξιμάμπη ή ετανερσέπτη ^[245] με επιβεβαιωμένη υπαιτιότητα της αγωγής σε 7 από αυτά που οδήγησε στην προσθήκη επιπλέον προειδοποίησης στο φύλλο οδηγιών της ινφλιξιμάμπης το 2004. Το γεγονός αυτό πρέπει να συνυπολογίζεται σε ασθενείς με ηπατίτιδα C που πρόκειται να λάβουν αντιTNF-α αγωγή.

8-2-1-1 Μελέτες

Στο πρακτικό μέρος που αφορά στη χρήση αντι TNF-α παραγόντων σε ασθενείς με ηπατίτιδα C, τα δεδομένα προέρχονται από σειρές περιστατικών δεδομένου ότι σε όλες τις μελέτες αξιολόγησης της αποτελεσματικότητας και της ασφάλειας των αντιTNF-α παραγόντων είχαν αποκλείσει τους ασθενείς με ηπατίτιδα C.

Η Brunasso^[253] και συν. έκαναν μια εξαιρετική αναδρομική μελέτη καταγράφοντας από 37 δημοσιεύσεις 153 περιπτώσεις ηπατίτιδας C υπό αντιTNF-α θεραπεία σε νοσήματα πέραν της PA (ΨΑ, ΡΑ, Ψωρίαση, ν. Crohn). Πρόκειται για συλλογή δεδομένων από αναφορές περιστατικών και μικρές σειρές περιστατικών και τα αποτελέσματα συμπίπτουν με τα δεδομένα από τις σειρές περιστατικών με ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Μελέτη	Αριθμός Ασθενών	αντιTNF	Διάρκεια	HCV θεραπεία	Αποτελέσματα

Ferri ^[246] αναδρομική	31	Ινφ: 11 Εταν: 17 Ανταλ: 3	20 μήνες	οχι	↑↑ τρανσ/σων.: 1 ↑↑ ιϊκού φορτίου: 4
Peterson ^[247] Αναδρομική και προοπτική	24	Εταν: 21 Ινφ: 3	9 μήνες	οχι	Μεταβολές τρανσ/σών - ιϊκού φορτίου μη σημαντικές*
Li ^[248] αναδρομική	8	Εταν: 2 Εταν.→ινφ:1 Ινφ→εταν: 2 Ανταλ: 3	20 μήνες	οχι	↑ τρανσ/σων :1 ↑ ιϊκό φορτίου.: 1 (μετά από switching)
Vauloup ^[249] προοπτική	6	Ινφ: 5 Εταν: 1	14 εβδομάδες	οχι	Μεταβολές τρανσ/σών - ιϊκού φορτίου μη σημαντικές**
Parke ^[250] αναδρομική	5	Ινφ/εταν	41 μήνες	οχι	Τρανσαμινάσες σταθερές Μείωση ιϊκού φορτίου: 1
Cavazzana ^[251] Αναδρομική	4	ετανερσέπτη	14 μήνες	οχι	Μεταβολές τρανσ/σών & ιϊκού φορτίου μη σημαντικές**
Cansu ^[252] αναδρομική	4	ετανερσέπτη	20 μήνες	οχι	Αύξηση ιϊκού φορτίου: 2

Πίνακας 8-2 Μελέτες με ασθενείς υπό αντιTNF-α αγωγή με θετικό ορολογικό προφίλ για HCV

*Σε 2 ασθενείς προέκυψε σημαντική αύξηση του ιϊκού φορτίου>10 φορές, χωρίς άνοδο τρανσαμινασών **Σε δύο ασθενείς εμφάνιση κρουσφαιριναιμίας, ενώ άλλοι δυο ασθενείς είχαν και διατήρησαν την κρουσφαιριναιμία

8-2-1-2 Σχολιασμός

Ο μεγαλύτερος αριθμός των περιστατικών αφορά στην ετανερσέπτη και είναι, με μια εξαίρεση, αναδρομικές με περιορισμένο αριθμό ασθενών.

Στη διάρκεια παρακολούθησης των μελετών παρατηρήθηκαν διακυμάνσεις του ήλικου φορτίου και σε κάποιες από τις περιπτώσεις υπήρξε και μείωση αυτού. Οι διακυμάνσεις όμως του ήλικου φορτίου φαίνεται πως αποτελούν μέρος της φυσικής πορείας της ηπατίτιδας C ^[254] και κατ' επέκταση είναι δύσκολο να αξιολογηθούν στο πλαίσιο της αντιTNF-α θεραπείας προκειμένου να οριστεί μια πιθανή ενεργοποίηση της ηπατίτιδας. Επιπλέον, οι φυσιολογικές τιμές τρανσαμινασών έχει αποδειχτεί ότι δεν εγγυώνται την ιστολογική ακεραιότητα του ηπατικού παρεγχύματος.^[255] Από τις μελέτες ελάχιστα δεδομένα υπάρχουν από βιοψίες με εξαίρεση τη μελέτη των Vauloup και συν ^[249] ώστε να αξιολογηθεί η πραγματική επίδραση της θεραπείας στην εξέλιξη της ηπατικής νόσου. Σε καμία από τις μελέτες δεν γίνεται συστηματική καταγραφή του γονότυπου του ιού ο οποίος δυνητικά μπορεί να σχετίζεται με την ενεργοποίηση της ιογενούς νόσου και την ανταπόκριση του στην αντιική θεραπεία.

Με τα παρόντα δεδομένα μπορούμε να πούμε ότι η χορήγηση αντι TNF-α θεραπείας και κυρίως ετανερσέπτης είναι ικανοποιητικά ασφαλής είναι όμως απαραίτητο να γίνεται έλεγχος για ηπατίτιδα C πριν την έναρξη της θεραπείας και να υπάρχει συνεργασία με ειδικό ηπατολόγο για την παρακολούθηση αυτών των περιστατικών καθώς και τακτικός έλεγχος τρανσαμινασών και ήλικου φορτίου.

8-2-2 Ριτουξιμάμπη

Μια εξαιρετική ανασκόπηση έγινε από τους Sagnelli και συν ^[256] στην προσπάθεια να προσδιοριστούν οι επιπτώσεις της αγωγής με ριτουξιμάμπη σε αιματολογικούς ασθενείς με ηπατίτιδα C. Παρά την ετερογένεια και το μικρό αριθμό ασθενών οι μελετητές κατέληξαν πως η ριτουξιμάμπη προάγει τον ήλικό πολλαπλασιασμό στους ασθενείς με ηπατίτιδα C και αιματολογικό νόσημα.

Η πιθανότερη εξήγηση του φαινομένου είναι πως η ανοσοκαταστολή που προκαλεί η χημειοθεραπεία αυξάνει τον ήλικό πολλαπλασιασμό και σε δεύτερο χρόνο η διακοπή της και η εξομάλυνση της ανοσολογικής απάντησης μπορεί να οδηγήσει σε ηπατική έξαρση ποικίλης έντασης που αντικατοπτρίζει την

έκταση της καταστροφής των προσβεβλημένων ηπατοκυττάρων. Η συγχορήγηση υψηλών δόσεων κορτικοστεροειδών εντείνει το φαινόμενο.

Η μικτή κρουσφαιριναιμία είναι μια από τις εκδηλώσεις της ηπατίτιδας C, το παράδοξο είναι πως η ριτουξιμάμπη έχει χρησιμοποιηθεί σε αρκετές περιπτώσεις για την αντιμετώπιση της με σημαντική επιτυχία ^[257] ενώ έχει καταγραφεί και μια περίπτωση ενεργοποίησης της ηπατικής νόσου.^[258] Πλέον η ριτουξιμάμπη αποτελεί μέρος των θεραπευτικών συστάσεων σε σοβαρή προσβολή από τη νόσο.^[259]

8-2-3 Λοιποί βιολογικοί παράγοντες

Δεν υπάρχουν δημοσιευμένα στοιχεία για τους υπόλοιπους βιολογικούς παράγοντες

8-3 HIV λοίμωξη και βιολογικοί παράγοντες

8-3-1 Αντι TNF παράγοντες

Ο TNF παράγοντας έχει ρόλο στην παθογένεια της HIV λοίμωξης, προάγει την κυτταρική διασπορά του ιού καθώς και τον πολλαπλασιασμό του. Θεωρητικά θα μπορούσε να έχει ευεργετική επίδραση στην αντιμετώπιση της HIV λοίμωξης. Η λοίμωξη από HIV όμως αποτελεί σχετική αντένδειξη για τη χορήγηση αντιTNF-α παραγόντων και οι υπάρχουσες αναφορές αφορούν δημοσιεύσεις περιστατικών καθώς και μικρές σειρές ασθενών και αυτό εμποδίζει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Δημοσιεύσεις	Ασθενείς	Νόσος	Θεραπεία	Διάρκεια	Αποτέλεσμα
Kaur ^[81]	1	PA		2 έτη	Ίικό φορτίο και CD4 σταθερά

Sellam ^[261]	2	ΨΑ	ινφλιξιμάμπη	24 /50 μην	Σταθερά, υπό HAART
Gaylis ^[262]	1	Reiter	ινφλιξιμάμπη	6 μήνες	ϊικό φορτίο και CD4 σταθερά
Beltran ^[263]	1	Crohn	ινφλιξιμάμπη	>3 μήνες	ϊικό φορτίο και CD 4 σταθερά
Aboulafia ^[264]	1	ΨΑ	ετανερσέπτη	4 μήνες	πολλαπλές λοιμώξεις

Πίνακας 8-3 Δημοσιεύσεις περιστατικών με HIV λοίμωξη που έλαβαν αντιTNF-α αγωγή

8-3-1-1 Δημοσιεύσεις

Οι Cerpada και συν ^[265] μελέτησαν 8 ασθενείς με HIV λοίμωξη οι οποίοι είχαν CD4 κύτταρα >200/mm³ και HIV φορτίο <60 000 copies/mm³ και καμία ενεργό λοίμωξη. Έλαβαν ινφλιξιμάμπη ή ετανερσέπτη για ρευματολογικό νόσημα χωρίς να παρουσιάσουν λοίμωξη ή κάποια άλλη επιπλοκή σχετιζόμενη με τη θεραπεία.

Οι Wallis και συν ^[154] χορήγησαν ετανερσέπτη σε HIV ασθενείς με φυματίωση υπό αγωγή για ένα μήνα. Η ετανερσέπτη βελτίωσε την ανταπόκριση στην αντιφυματική αγωγή ενώ η HIV λοίμωξη δεν επηρεάστηκε αρνητικά ως προς το ιικό φορτίο και τα CD4 κύτταρα.

8-3-1-2 Συμπεράσματα

Λαμβάνοντας υπ' όψιν ότι η HIV λοίμωξη αποτελεί σχετική αντένδειξη για τη χορήγηση αντιTNF-α, με τα παρόντα δεδομένα μπορούμε να θεωρήσουμε σχετικά ασφαλή τη χορήγηση αντιTNF-α παράγοντα σε ασθενείς με HIV λοίμωξη υπό την προϋπόθεση πως θα είναι υπό HAART αγωγή, θα έχουν αριθμό CD4 κυττάρων >200/mm³, χαμηλό ιικό φορτίο και δε θα υπάρχει υποκείμενη λοίμωξη. Παράλληλα κατά τη διάρκεια της θεραπείας χρειάζεται τακτικός έλεγχος των CD4+ κυττάρων και του ιικού φορτίου καθώς και συστηματική κλινική εξέταση και πάντα με τη συνδρομή ειδικών λοιμωξιολόγων προκειμένου να διαγνωστούν έγκαιρα τυχόν λοιμώξεις ή αναζωπύρωση της HIV λοίμωξης.

8-3-2 Ριτουξιμάμπη

Υπάρχουν αρκετές μελέτες χορήγησης ριτουξιμάμπης σε HIV+ ασθενείς δεδομένης της χρήσης του φαρμάκου στα λεμφώματα. Πρόκειται για ασθενείς

ανοσοκατασταλμένους από τη λοίμωξη καθώς και από τη χορήγηση ανοσοκαταστολής και χημειοθεραπείας. Είναι αδύνατο να μελετηθεί η επίδραση της ριτουξιμάμπης όσον αφορά τον κίνδυνο επιδείνωσης της HIV λοίμωξης υπό αυτές τις συνθήκες και δεν υπάρχουν δεδομένα μελετών στο συγκεκριμένο αντικείμενο.

8-3-3 Υπόλοιποι βιολογικοί παράγοντες

Δεν υπάρχει βιβλιογραφία μέχρι στιγμής.

8-4 Έρπητ ζωστήρας

8-4-1 Γενικά

Ο ΗΖV είναι υπεύθυνος για την ανεμευλογιά, τον έρπητα ζωστήρα καθώς και για τη μεθερπητική νευραλγία. Παρότι στα παιδιά εκδηλώνεται συνήθως με ήπια μορφή, σε ενήλικες ειδικά ηλικιωμένους και ανοσοκατασταλμένους ασθενείς μπορεί να προκαλέσει νόσο βαριά και δυνητικά θανατηφόρο. Ο βαθμός της ανοσοκαταστολής έχει σημασία στη βαρύτητα των εκδηλώσεων.

Η επίπτωση στο γενικό πληθυσμό κυμαίνεται από 3,2-5,25/1000 ανθρωποέτη ενώ για άτομα άνω των 65 η επίπτωση κυμαίνεται από 6,9 -11,74/1000 ανθρωποέτη.^{[266][267]} Ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (όπως και ασθενείς με συστηματικό ερυθρεμάτωδη λύκο) έχουν αυξημένη επίπτωση έρπητα ζωστήρα^[268] ενώ η χρήση κορτικοστεροειδών, και/ή τροποποιητικών της νόσου φαρμάκων σχετίζεται με λοίμωξη από ΗΖV.

8-4-2 ΑντιTNF παράγοντες

8-4-2-1 Δεδομένα δημοσιεύσεων

Πολυκεντρική μελέτη 33.324 ασθενών που έλαβαν για πρώτη φορά αντιTNF-α θεραπεία με διαφορετικές παθήσεις στις ΗΠΑ από το 1998-2007 κατέγραψε 310 περιστατικά ΗΖV λοίμωξης. Η επίπτωση ήταν 12,1/1.000 ασθενείς-έτη για τη ΡΑ και 4,4/1.000 ασθενείς-έτη για ΨΑ, ΑΣ και ψωρίαση. Η χρήση κορτιζόνης >10 mg ημερησίως αυξάνει τον κίνδυνο (HR: 2,13 CI: 1,64 -2,75). Ο συνολικός λόγος κινδύνου για όλες τις θεραπευτικές ενδείξεις ήταν 1,09 (CI: 0,88-1,36) χωρίς διαφορά από ασθενείς που λάμβαναν nbDMARDs ως θεραπεία.^[269]

Από τα δεδομένα τη βορειοαμερικανικής βάσης δεδομένων CORRONA προκύπτει πως η λοίμωξη από έρπητα ζωστήρα είναι η συχνότερη ευκαιριακή λοίμωξη σε ασθενείς υπό αντιTNF-α αγωγή ^[270], ενώ ανάλογα η γερμανική βάση δεδομένων RABBIT καταγράφει αυξημένο λόγο σχετικού κινδύνου για την ινφλιξιμάμπη και την ανταλιμουμάμπη αλλά όχι για τους αντιTNF-α σαν ομάδα, ούτε για την ετανερσέπτη.

Σε μελέτη 5.040 ασθενών υπό nbDMARDs ή αντιTNF-α παράγοντα ο λόγος επικινδυνότητας ήταν HR:1,82 (CI: 1.03-3,15) για τα μονοκλωνικά αντισώματα χαμηλότερος για την ετανερσέπτη και συνολικά για την κατηγορία των αντιTNF χωρίς κλινική σημασία.^[350]

Σε μελέτη μικρότερης έκτασης, οι Mc Donald και συν ^[271] δε διαπίστωσαν διαφορά στην επίπτωση του έρπητα ζωστήρα μεταξύ ασθενών υπό μη βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα και αντιTNF-α. Παράλληλα ο λόγος σχετικού κινδύνου μεταξύ ανταλιμουμάμπης και ετανερσέπτης ήταν ο ίδιος και χαμηλότερος αυτού της ινφλιξιμάμπης, ενώ αντίστοιχα οι Wolfe και συν ^[272] δε διαπίστωσαν αύξηση του κινδύνου για έρπητα ζωστήρα στους ασθενείς υπό αντιTNF-α θεραπεία.

Έχει αξία να αναφερθεί η καταγραφή μεμονωμένων περιστατικών όπου η λοίμωξη απεβεί θανατηφόρα ^[273] ή ιδιαίτερα εκτεταμένη ^{[274][275]} καθώς και οι δυνητικά άτυπες μορφές και εκδηλώσεις που δυσκολεύουν την έγκαιρη διάγνωση και θεραπεία.^[276] Η πλειονότητα των περιστατικών σαφώς αφορά στην ινφλιξιμάμπη αλλά υπάρχουν αναφορές και για τους άλλους αντι TNF- α παράγοντες (ανταλιμουμάμπη και ετανερσέπτη).^{[277][278]}

8-4-2-2 Συμπεράσματα

Τα δεδομένα των μελετών για τις HZV λοιμώξεις στη θεραπεία με αντιTNF-α είναι αντικρουόμενα, οι HZV λοιμώξεις είναι οι συχνότερα καταγραφόμενες αλλά αυτό δε σημαίνει απαραίτητως πως ο κίνδυνος είναι αυξημένος όπως φαίνεται από τα δημοσιευμένα στοιχεία. Υπάρχει σαφής ανάγκη για περαιτέρω μελέτες και εξεύρεση ασφαλούς πρόληψης για τους ασθενείς.

Το εμβόλιο έναντι του HZV είναι ζων εξασθενημένο είναι διαφορετικό από αυτό που γίνεται κατά τον εμβολιασμό των παιδιών και έχει αντένδειξη σε

ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Συνιστάται η υπό προϋποθέσεις χορήγηση του και οπωσδήποτε τουλάχιστον 15 ημέρες πριν την έναρξη του βιολογικού παράγοντα, συνυπολογίζοντας το βαθμό ανοσοκαταστολής του ασθενούς (χορήγηση κορτιζόνης, μεθοτρεξάτης και της τρέχουσας δοσολογίας). Το Αμερικάνικο Κολλέγιο ρευματολογίας (ACR) συνιστά τον εμβολιασμό όλων των ασθενών με RA άνω των 60 ετών, ακόμα και αν λαμβάνουν μόνο μεθοτρεξάτη ή κορτικοστεροειδή.

8-4-3 Υπόλοιποι βιολογικοί παράγοντες

Στερούνται βιβλιογραφικών δεδομένων

8-5 Προοδευτική Πολυεστιακή Λευκοεγκεφαλοπάθεια

8-5-1 Γενικά

Η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια είναι ιογενής απομυελινωτική νόσος που οφείλεται στον JVC (John Cunningham Polyomavirus) με προσβολή των ολιγοδεντροκυττάρων συνήθως σε ανοσοκατασταλμένα άτομα. Γνωστή από το 1958 η ΠΠΛΕ παρουσίασε εντυπωσιακή αύξηση περιστατικών με την εμφάνιση της HIV λοίμωξης και η επίπτωση της πενήνταπλασιάστηκε από το 1979 ως το 1994.^[279]

Στις αναπτυσσόμενες χώρες 80% των ενηλίκων έχουν ανιχνεύσιμα αντισώματα έναντι του ιού.^[280] Η πρωτολοίμωξη είναι ασυμπτωματική, ο ιός εδρεύει στις αμυγδαλές, συνδέεται με τον σεροτονινεργικό υποδοχέα 5-HT₂^α και μέσω αυτού προσβάλλει τα επιθηλιακά νεφρικά κύτταρα, τα Β λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα της γλοίας. Δεν έχει αποσαφηνιστεί αν η ενεργή λοίμωξη προκύπτει από ενεργοποίηση λανθάνουσας πρωτολοίμωξης, από νέα λοίμωξη ή από μετάλλαξη που μετατρέπει την ασυμπτωματική λοίμωξη σε ενεργή.

Τα συμπτώματα της νόσου αρχικά αφορούν τις νοητικές και ψυχικές λειτουργίες, διαταραχές λόγου και όρασης και σταδιακά προκύπτει προσβολή της κινητικότητας με ραγδαία εξέλιξη στη συνέχεια που οδηγεί στο θάνατο εντός εβδομάδων ή λίγων μηνών. Η διάγνωση τίθεται ιδανικά με ιστολογική και ιολογική εξέταση υλικού από τον εγκέφαλο αλλά και PCR στο ENY μπορεί να ανιχνεύσει DNA του ιού. Η θεραπεία εκλογής δεν έχει ακόμα

προσδιοριστεί, συνιστάται άρση της ανοσοκαταστολής, στους HIV ασθενείς και φαίνεται πως η HAART βοηθάει ενώ έχουν γίνει δοκιμές και με διάφορα θεραπευτικά σχήματα όπως σιταραμπίνη, αντιικά, ανοσοτροποποιητικά, ανθελονοσιακά και άλλα.

Τον Απρίλιο του 2009 η εφαλιζουμάμπη, μονοκλωνικό αντίσωμα για τη θεραπεία της βαριάς κατά πλάκας ψωρίαση, αποσύρθηκε από την αγορά λόγω των περιστατικών με ΠΠΛΕ.^[281]

8-5-2 Βιβλιογραφικά δεδομένα

Ανασκόπηση από το 1997-2008^[282] κατέγραψε 57 περιστατικά ΠΠΛΕ υπό ριτουξιμάμπη, εκ των οποίων ένα είχε PA, 52 λεμφοϋπερπλαστικό νόσημα και τα υπόλοιπα ΣΕΛ, ή άλλο νόσημα. Η θνησιμότητα ήταν 90% και η μέση διάρκεια εμφάνισης της συμπτωματολογίας από την τελευταία έγχυση 5,5 μήνες. Όλοι οι ασθενείς λάμβαναν ανοσοκαταστολή ή/και κορτικοστεροειδή.

Ακόμα 114 περιστατικά υπό ριτουξιμάμπη αναφέρθηκαν στον WHO και καταγράφηκαν στην ανασκόπηση των Keene και συν.^[283]

Στην ίδια ανασκόπηση^[283] καταγράφηκαν 1 περιστατικό υπό ανταλιμουμάμπη, 5 υπό ινφλιξιμάμπη, ενώ οι Graff-Radford και συν^[284] δημοσίευσαν ένα περιστατικό υπό ετανερσέπτη.

Από τα δεδομένα της σουηδικής βάσης δεδομένων ARTIS^[285] υπολογίστηκε η επίπτωση της ΠΠΛΕ σε ασθενείς με PA και στο γενικό πληθυσμό (0.3/100.000 ασθενείς-έτη και 0,1 αντίστοιχα).

Οι Bharat και συν^[286] υπολόγισαν την επίπτωση της ΠΠΛΕ σε ασθενείς με αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα (και στις φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου) σε λιγότερο του 1/100.000 ασθενείς.

8-5-3 Συμπεράσματα

Ο κίνδυνος ΠΠΛΕ είναι σπάνιος αλλά υπαρκτός ειδικά σε ασθενείς που λαμβάνουν ριτουξιμάμπη και η κατά κανόνα, μοιραία κατάληξη της νόσου προσδίδει ιδιαίτερη βαρύτητα στον τρόπο με τον οποίο αντιμετωπίζονται οι συγκεκριμένοι ασθενείς.

Οι μέχρι σήμερα μελέτες είναι μικρές σε αριθμό και ακόμα δεν είναι δυνατό να υπολογιστεί με ακρίβεια η έκταση του προβλήματος. Τα αυθορμήτως δηλούμενα περιστατικά στις εθνικές βάσεις δεδομένων είναι σημαντικά λιγότερα από τον πραγματικό αριθμό, και παρ' ότι οι αναφορές και οι σειρές περιστατικών προσφέρουν σημαντικές και πιο τεκμηριωμένες πληροφορίες συχνά δεν αποτελούν υλικό που να θεωρείται ενδιαφέρον προς δημοσίευση με αποτέλεσμα, συνολικά να υπάρχει υποκαταγραφή των περιστατικών.

Απαιτούνται σωστά σχεδιασμένες βάσεις δεδομένων, εκτενής και μακροπρόθεσμη φαρμακοεπαγρύπνηση ώστε η έκταση του προβλήματος να αποσαφηνιστεί.

Υπάρχουν συστάσεις για χορήγηση ειδικής κάρτας στους ασθενείς υπό ριτουξιμάμπη που ενημερώνει για τη θεραπεία τον κίνδυνο και τη συμπτωματολογία της ΠΠΛΕ.

9. Εμβολιασμός

9-1 Γενικά

Σκοπός του εμβολιασμού είναι η πρόληψη και η προστασία του γενικού πληθυσμού ή ειδικών πληθυσμιακών ομάδων έναντι λοιμωδών νοσημάτων με υψηλό επιπολασμό στην κοινότητα ή σημαντική νοσηρότητα. Ειδικά για ασθενείς με παθήσεις του ερειστικού υπό αγωγή με βιολογικά φάρμακα,

τίθενται ερωτήματα ως προς την αποτελεσματικότητα, την ασφάλεια, το χρόνο του εμβολιασμού και τέλος, το είδος των εμβολιασμών που είναι απαραίτητοι.

Η ασφάλεια αλλά και η χρησιμότητα του εμβολιασμού εξαρτάται από τον πληθυσμό που μελετάται, και συγκεκριμένα την αναμενόμενη νοσηρότητα, τις επαπειλούμενες επιπλοκές και τις εφεδρείες του οργανισμού με ένα συγκεκριμένο νόσημα υπό δεδομένη θεραπεία. Η ρευματοειδής αρθρίτιδα, που είναι η συχνότερη ένδειξη χορήγησης βιολογικών παραγόντων στη ρευματολογία, σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης ^[287] τόσο λόγω της φύσης του νοσήματος όσο και λόγω της ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Τα εμβόλια που έχουν κυρίως μελετηθεί είναι του πνευμονιόκοκκου και της γρίπης, ενώ περιορισμένα δεδομένα υπάρχουν για την ηπατίτιδα Β και τον τέτανο.

9-2 Γρίπη

Για τη μελέτη της αποτελεσματικότητας του αντιγριπικού εμβολιασμού σε ασθενείς υπό βιολογική θεραπεία χρησιμοποιήθηκαν εμβόλια με αντιγόνα από τρία διαφορετικά στελέχη γρίπης με διαφορετική ανοσογονικότητα μεταξύ τους. Τελικά καταληκτικά σημεία (end-points) για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας ήταν η οροπροστασία (τίτλος αντισωμάτων $>1/40$) και η ορομετατροπή (αύξηση του τίτλου >4 φορές της αρχικής του τιμής) μετά 4 εβδομάδες, με υπολογισμό της μεθόδου αναστολής αιμοσυγκόλλησης. Μια άλλη παράμετρος που αξιολογήθηκε ήταν ο μέσος γεωμετρικός τίτλος (Mean Geometrical Title) αντισωμάτων που αντικατοπτρίζει τη συνολική ανταπόκριση της κάθε ομάδας στον εμβολιασμό.

9-2-1 ΑντιTNF-α παράγοντες

Στη μοναδική διπλή τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη, οι Kaine και συν ^[288] βρήκαν ότι οι ασθενείς που λάμβαναν ανταλιμουμάμπη είχαν παρόμοια ανταπόκριση στον αντιγριπικό εμβολιασμό με την ομάδα του εικονικού φαρμάκου. Ένα ενδιαφέρον εύρημα ήταν η μείωση της ανταπόκρισης στους ασθενείς υπό μεθοτρεξάτη - το συνηθέστερα συνταγογραφούμενο ανοσοτροποποιητικό φάρμακο στη RA -, αν και η μείωση

αυτή δεν ήταν στατιστικά σημαντική. Παρόμοια αποτελέσματα αναφέρουν και οι Fomin 2006 και συν ^[789], σε ανοικτή προοπτική μελέτη. Αντίθετα, οι Gelinck και συν ^[790] σε ανοικτή προοπτική μελέτη ομάδας ασθενών, βρήκαν ικανοποιητική προστασία, αλλά χαμηλότερη αντισωματική απάντηση, ενώ η μεθοτρεξάτη δεν φάνηκε να επηρεάζει την απάντηση αυτή.

Η μελέτη των Kobie και συν ^[291] επιβεβαιώνει την ελαττωμένη ανταπόκριση στον εμβολιασμό. Επιπλέον οι μελετητές κατέγραψαν αρνητική επίδραση των αντιTNF-α στην παραγωγή B δραστικών κυττάρων και B κυττάρων μνήμης.

Ανοικτή εξαμηνιαία μελέτη για την πεγκυλιωμένη σερτολιζουμάμπη αποδεικνύει ικανοποιητική ανοσοποίηση και αρνητική επίδραση της μεθοτρεξάτης στην αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού.^[292]

Οι Salemi και συν ^[293] σε ανοικτή προοπτική ελεγχόμενη μελέτη ανέφεραν ότι ανοσολογική απάντηση σε όλα τα αντιγόνα επιτεύχθηκε μόλις στον τρίτο ετήσιο εμβολιασμό στην ομάδα της ρευματοειδούς ενώ αντίστοιχη ανταπόκριση πέτυχε η ομάδα ελέγχου χωρίς PA στη διαίτα. Το αποτέλεσμα αυτό έχει σημασία διότι επιβεβαιώνει την ανάγκη για ετήσιο προληπτικό εμβολιασμό προκειμένου να προστατευτούν κατά τον αποτελεσματικότερο δυνατό τρόπο οι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα από τη γρίπη σε βάθος χρόνου.

Όσον αφορά την βέλτιστη χρονική στιγμή, φαίνεται ότι η χορήγηση του εμβολίου 3 εβδομάδες μετά την έγχυση ινφλιξιμάμπης οδήγησε σε χαμηλότερους τίτλους αντισωμάτων σε σχέση με την ταυτόχρονη χορήγηση ινφλιξιμάμπης-εμβολίου στη PA, αλλά όχι στην ΑΣ.^[294]

Πρέπει να σημειωθεί πως τα αποτελέσματα αυτά εστιάζουν στην αντισωματική απάντηση στο εμβόλιο, και καμία μελέτη μέχρι στιγμής δεν έχει αξιολογήσει άμεσα την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού όσον αφορά την προστασία από τη γρίπη.

9-2-2-1 Συμπεράσμα

Τα δεδομένα σχετικά με την επίδραση των αναστολέων του TNF στον αντιγριπτικό εμβολιασμό είναι περιορισμένα. Οι υπάρχουσες μελέτες

συμφωνούν ως προς την ασφάλεια του εμβολίου όσον αφορά τον κίνδυνο πρόκλησης έξαρσης της υπάρχουσας νόσου. Όσον αφορά την αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού όλες οι μελέτες καταλήγουν στο κοινό συμπέρασμα ότι οι ασθενείς υπό αντιTNF-α επιτυγχάνουν ικανοποιητικά επίπεδα προστασίας έναντι της γρίπης παρότι είναι χαμηλότερα και ενδεχομένως έναντι λιγότερων στελεχών, ακόμα κι αν σε ορισμένες περιπτώσεις δεν επιτυγχάνεται πλήρως η ορομετατροπή.

Σε όλες τις μελέτες βρέθηκε μειωμένη αντισωματική απάντηση έναντι στελεχών της γρίπης B, αυτό πιθανώς υποδηλώνει χαμηλότερη ανοσογονικότητα των συγκεκριμένων αντιγόνων, δεδομένου ότι και στις ομάδες ελέγχου τα ποσοστά ήταν χαμηλότερα σε σύγκριση με την αντισωματική απάντηση έναντι στελεχών της γρίπης A. Οι μελέτες αξιολογούν έμμεσα την αποτελεσματικότητα μέσω της ανοσογονικότητας και όχι άμεσα. Η μεθοτρεξάτη ίσως επηρεάζει την ανταπόκριση και ο επαναληπτικός εμβολιασμός βελτιώνει την ανοσολογικά απάντηση.

9-2-2 Τοσιλιζουμάμπη

Οι πληροφορίες για την επίδραση της τοσιλιζουμάμπης στην αποτελεσματικότητα του αντιγριπτικού εμβολιασμού προέρχονται από μια ανοιχτή, ελεγχόμενη προοπτική μελέτη.^[295] Στη μελέτη αυτή φάνηκε ότι, παρότι θεωρητικά αναμένετο η αναστολή της IL-6 να επηρεάσει την χυμική απάντηση μέσω της αναστολής της παραγωγής ανοσοσφαιρινών από τα B κύτταρα, η ανοσογονικότητα του εμβολίου είναι επαρκής και διατηρείται. Η λήψη MTX είχε αρνητική επίπτωση στην αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού αλλά το αποτέλεσμα του εμβολιασμού ήταν επαρκές. Το εμβόλιο χορηγήθηκε με ασφάλεια και δεν επηρέασε την πορεία του βασικού νοσήματος.

9-2-3 Ριτουξιμάμπη

Δεδομένης της εξάλειψης των ώριμων B λεμφοκυττάρων που προκαλεί το φάρμακο και της χρήσης του σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς, η ανταπόκριση στους εμβολιασμούς ασθενών υπό ριτουξιμάμπη είναι αντικείμενο ανησυχίας. Το θέμα αυτό έχει μελετηθεί τόσο στα λεμφώματα ^[296]

όσο και στη PA. Παρακάτω, θα σχολιαστεί αποκλειστικά η βιβλιογραφία που αφορά στη ρευματοειδή αρθρίτιδα.

Οι van Assen και συν ^[296] και Oren και συν ^[297] μελέτησαν σε ανοικτές προοπτικές μελέτες την ανάπτυξη χυμικής ανοσίας σε ασθενείς υπό ριτουξιμάμπη. Σε καμία από τις δυο μελέτες δεν παρατηρήθηκε αρνητική επίδραση του εμβολιασμού στην ενεργότητα της νόσου ενώ και οι δυο μελέτες κατέληξαν στο κοινό συμπέρασμα πως οι ασθενείς υπό ριτουξιμάμπη έχουν σαφώς ελαττωμένη χυμική απάντηση στον εμβολιασμό. Η μειωμένη αυτή ανοσικακή απάντηση αφορά πρωτίστως τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε αντιγριππικό εμβολιασμό εντός 4-8 εβδομάδων μετά την χορήγηση της ριτουξιμάμπης, ενώ η χορήγηση του εμβολίου 6-10 μήνες μετά την ριτουξιμάμπη επέτρεψε επαρκή ορομετατροπή ή οροπροστασία.^[298]

Οι Arad και συν ^[298] μελέτησαν την κυτταρική ανοσία σε αντιδιαστολή με τη χυμική σε μια ανοιχτή ελεγχόμενη μελέτη. Όσον αφορά τη χυμική ανοσία τα συμπεράσματα συμπίπτουν με αυτά των Oren και van Assen ^[297] ^[296] και εδώ επίσης οι ασθενείς που εμβολιάστηκαν όψιμα ως προς την έγχυση ριτουξιμάμπης είχαν καλύτερη χυμική απάντηση. Η μελέτη της κυτταρικής ανοσίας έγινε με καταμέτρηση των ενεργοποιημένων CD4+ T κυττάρων με κυτταρομετρία ροής και έδειξε πως τα επίπεδα της κυτταρικής απάντησης είναι στα ίδια επίπεδα με αυτά των ασθενών που λαμβάνουν τροποποιητικά της νόσου (μεθοτρεξάτη). Συνεπώς, είναι πιθανό ο εμβολιασμός να προσφέρει προστασία έναντι της γρίπης μέσω ανάπτυξη της κυτταρικής ανοσικακής απάντησης.

9-2-3-1 Συμπεράσματα

Η χυμική απάντηση επηρεάζεται έντονα από τη ριτουξιμάμπη αλλά η κυτταρική διατηρείται και ίσως να προσφέρει κάποιου βαθμού προστασία.

9-3 Πνευμονιόκοκκος

Το εμβόλιο έναντι του πνευμονιόκοκκου είναι μη T-εξαρτώμενο πολυσακχαριδικό, με αντιγόνα έναντι 23 διαφορετικών στελεχών του μικροβίου.

9-3-1 Αντι TNFs

Δεδομένα για τους τρεις παλαιότερους αντι TNFs υπάρχουν από διπλές τυφλές μελέτες. Για την ανταλιμουμάμπη και την ινφλιξιμάμπη αφορούν σε ασθενείς με RA ενώ για την ετανερσέπτη τα δεδομένα αφορούν ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα.

Οι Kaine και συν ^[288] σε μία διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη με ανταλιμουμάμπη, μελέτησαν την ανταπόκριση ασθενών με RA στο εμβόλιο του πνευμονιόκοκκου, αξιολογώντας τον διπλασιασμό του τίτλου για 3 τουλάχιστον από τα 5 στελέχη του εμβολίου. Οι ερευνητές κατέληξαν πως η ανταπόκριση των ασθενών υπό ανταλιμουμάμπη δεν διέφερε από την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, αλλά φάνηκε πως η παράλληλη θεραπεία με μεθοτρεξάτη επηρέαζε αρνητικά την ανταπόκριση.

Αντίστοιχη διπλή-τυφλή μελέτη των Visvanathan και συν ^[299] με ινφλιξιμάμπη επιβεβαιώνει τον ανασταλτικό ρόλο της μεθοτρεξάτης στην ανοσοποίηση, και καταγράφει, ομοίως, συγκρίσιμη και ικανοποιητική απάντηση στην ομάδα της ινφλιξιμάμπης και του εικονικού φαρμάκου, η οποία όμως μειώνεται σε ποσοστό όσο ελέγχεται η ανοσογονικότητα σε πάνω από 6 στελέχη. Από τη μελέτη αυτή προέκυψε πως άτομα ηλικίας < των 45 ετών έχουν καλύτερη απάντηση στον εμβολιασμό.

Τα αποτελέσματα της μελέτης των Mease και συν ^[300] συμφωνούν με τα δεδομένα των Visvanathan και συν ^[299] όσον αφορά την αποτελεσματικότητα του εμβολίου, την αρνητική επίδραση της μεθοτρεξάτης στην αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού καθώς και στην αρνητική επίπτωση της ηλικίας στην αποτελεσματικότητα.

Σε μελέτη για την πεγκυλιωμένη σερτολιζουμάμπη τα δεδομένα που προκύπτουν είναι στα ίδια πλαίσια όσον αφορά την ικανοποιητική ανοσοποίηση και την αρνητική επίδραση της μεθοτρεξάτης.^[292]

Τα ίδια συμπεράσματα προκύπτουν και από την ανοιχτή προοπτική μελέτη των Karetanovic και συν ^[301] ενώ η μελέτη των Gelinck και συν ^[302] συμφωνεί όσον αφορά την αρνητική επίδραση της μεθοτρεξάτης, αλλά επιπλέον

διαπιστώνει συνεργική ανοσοκατασταλτική επίδραση και των αντιTNF-α παραγόντων στην ανοσοποίηση.

Οι Karetanovic και συν ^[303] διεξήγαγαν μια μελέτη προκειμένου να διαπιστώσουν αν υπήρχε διαφορά στην αντιγονικότητα και στην ανοσοαπάντηση μεταξύ του PPV23 και του PPV7 εμβολίου έναντι του πνευμονιόκοκκου. Από τη μελέτη αυτή δεν προέκυψαν ουσιαστικές διαφορές μεταξύ των δυο τύπων εμβολίου.

9-3-1-1 Συμπεράσματα

Ο εμβολιασμός είναι επαρκής και επηρεάζεται αρνητικά από τη λήψη μεθοτρεξάτης και την ηλικία του ασθενούς.

9-3-2 Τοσιλιζουμάμπη

Μια ανοικτή, ελεγχόμενη μελέτη ^[304] κατέδειξε ότι η τοσιλιζουμάμπη δεν επιδρά στην ανοσιακή απάντηση έναντι του εμβολίου του πνευμονιόκοκκου σε αντίθεση με τη συγχορήγηση του φαρμάκου με μεθοτρεξάτη οπότε και παρατηρείται μείωση της ανοσιακής απάντησης, δεδομένο που συμφωνεί με αυτά των μελετών που αφορούν στους αντιTNF-α παράγοντες.

9-3-3 Αμπατασέπτη

Η επίδραση της αμπατασέπτης στον αντι-πνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό μελετήθηκε σε μια ανοικτή, ελεγχόμενη μελέτη.^[305] Συμμετήχαν 80 υγιή άτομα χωρισμένα σε 4 ομάδες που έλαβαν το εμβόλιο σε διαφορετικές χρονικές στιγμές -πριν και μετά από μια έγχυση αμπατασέπτης-. Η ανταπόκριση στον εμβολιασμό ορίστηκε ως ο διπλασιασμός του τίτλου των αντισωμάτων και ήταν ικανοποιητική. Το φάρμακο επηρέασε την ανοσολογική απάντηση, χωρίς όμως να αποτρέψει την απόκτηση κλινικά επαρκούς ανταπόκρισης καθώς σε ποσοστό 70% αποκτήθηκε ικανοποιητικού επιπέδου ανοσοποίηση (διπλασιασμός του τίτλου των αντισωμάτων για 3 ορότυπους) και 25% για 6 ορότυπους.

Η μειωμένη ανταπόκριση φαίνεται να εξηγείται και από το μηχανισμό δράσης του φαρμάκου μέσω της αναστολής των αντιγονοπαρουσιαστικών T

λεμφοκυττάρων τα οποία είναι απαραίτητα για την ενεργοποίηση του B κυττάρου και την παραγωγή αντισωμάτων.

9-3-4 Ριτουξιμάμπη

Δυο μελέτες έχουν γίνει για τον αντιπνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό σε ασθενείς με PA,^[306] ^[307] πρόκειται για ελεγχόμενες προοπτικές μελέτες με μικρό αριθμό συμμετεχόντων με στόχο να αξιολογηθεί η ανοσιακή απάντηση των ασθενών υπό αγωγή με ριτουξιμάμπη. Και στις δυο μελέτες υπήρχε ομάδα η οποία εμβολιάστηκε 6-7 μήνες μετά την τελευταία έγχυση προκειμένου να υπάρχουν B κύτταρα στο λεμφικά όργανα ακόμα και αν στο περιφερικό αίμα ήταν εξαλειμμένα.

Οι Rehneberg και συν ^[307] διερεύνησαν την κυτταρική και τη χυμική ανταπόκριση σε ασθενείς που έλαβαν ριτουξιμάμπη 6 μέρες μετά και 6 μήνες πριν από τον εμβολιασμό. Διαπιστώθηκε ότι η ριτουξιμάμπη διαταράσσει τη λειτουργία των B κυττάρων όσον αφορά την κυτταρική και τη χυμική ανοσία και συγκεκριμένα ανακόπτει την παραγωγή κ ελαφρών αλυσίδων ειδικών για το εμβόλιο και των ειδικών υποτύπων των IgG έναντι του εμβολίου. Δευτερευόντως, από τη μελέτη προέκυψε πως οι επαναλαμβανόμενες εγχύσεις ριτουξιμάμπης δεν έχουν περαιτέρω επίδραση στη διαταραχή της ανοσολογικής απάντησης ούτε και η προηγηθείσα λήψη αντιTNF-α.

Αντίστοιχα αποτελέσματα προέκυψαν και από τη μελέτη των Bingham και συν^[306] όπου αξιολογήθηκε η αύξηση του αντισωματικού τίτλου σε συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου της μεθοτρεξάτης.

9-3-4-1 Συμπεράσματα

Η ριτουξιμάμπη επηρεάζει την επαρκή ανοσοποίηση για τον πνευμονιόκοκκο και γι' αυτό οι μελετητές συστήνουν ο εμβολιασμός να γίνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με ριτουξιμάμπη όσο αυτό είναι επιτρεπτό.

9-4 Ηπατίτιδα Β

Τα δεδομένα για τον εμβολιασμό έναντι της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με PA είναι περιορισμένα. Μελέτη των Elkayam και συν ^[308] έδειξε

αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού σε ποσοστό 68% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα υπό μη βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα.

Σε ασθενείς με φλεγμονώδη νόσο εντέρου υπό αναστολέα του TNF-α, δύο μελέτες έδειξαν πως η χορήγηση βιολογικού παράγοντα μειώνει το ποσοστό της ανταπόκρισης στο εμβόλιο (2 δόσεις),^[309] καθώς και την ένταση της ανοσιακής απάντησης, ενώ η διπλή δόση φαίνεται να βελτιώνει το αποτέλεσμα σε κάποιο βαθμό.^[239]

9-5 Τέτανος

Πρόκειται για εμβολιασμό με ιδιαίτερη σημασία στο γενικό πληθυσμό που δεν έχει μελετηθεί παρά μόνο σε μια ομάδα ασθενών υπό ριτουξιμάμπη όσον αφορά τους βιολογικούς παράγοντες. Πρόκειται για T-εξαρτώμενο αντιγόνο και η προοπτική ελεγχόμενη μελέτη των Bingham και συν^[306] κατέδειξε ότι η αντιγονική απάντηση (≥ 4 του τίτλου των αντισωμάτων) δεν επηρεάζεται από τη χορήγηση ριτουξιμάμπης σε σύγκριση με την ομάδα της μεθοτρεξάτης. Σε μελέτες με διαφορετικές ομάδες ασθενών (Σ.Ε.Λ., λέμφωμα)^{[310][311]} και με χορήγηση του εμβολίου νωρίτερα χρονικά σε σχέση με την έγχυση της ριτουξιμάμπης φάνηκε ότι η ανταπόκριση είναι ελαττωμένη, όμως τα δεδομένα δεν είναι άμεσα συγκρίσιμα δεδομένου ότι και ο σχεδιασμός των μελετών είναι διαφορετικός. Τίθεται παρόλα αυτά η υπόνοια πως όσο πιο μακριά χρονικά γίνεται το εμβόλιο από την έγχυση ριτουξιμάμπης, τόσο αποτελεσματικότερη είναι η ανοσοποίηση.

9-6 Συνολικό συμπέρασμα

Τα στοιχεία σχετικά με την επίδραση των βιολογικών θεραπειών επί του εμβολιασμού είναι περιορισμένα, και προέρχονται κυρίως από ανοικτές μελέτες με μικρό αριθμό ασθενών. Με τα παρόντα δεδομένα συνιστάται ο εμβολιασμός να γίνεται, εφ' όσον είναι δυνατό, σε ασθενείς με χαμηλή ή μέτρια δραστηριότητα νόσου, καθώς οι μελέτες περιέλαβαν αυτές τις κατηγορίες ασθενών. Υπάρχει σκεπτικισμός κατά πόσο η έντονη ενεργότητα της νόσου μπορεί αυτή καθ'εαυτή να επηρεάσει την ανοσολογική απάντηση.

Η φύση του εμβολίου, πολυσακχαριδικό ή πρωτεϊνικό έχει ρόλο στην ανταπόκριση ανάλογα με τη θεραπεία που λάμβαναν οι ασθενείς.

Όσον αφορά το πότε είναι αποδοτικότερος ο εμβολιασμός λίγα είναι τα δεδομένα των μελετών, προκύπτει όμως πως ιδανικά πρέπει να γίνεται πριν από την έναρξη της θεραπείας με ριτουξιμάμπη και αντιTNF όσο αυτό είναι εφικτό. Σε αντίθετη περίπτωση πρέπει ο εμβολιασμός να γίνεται μακριά από τη θεραπευτική έγχυση.

Απάντηση ιδιαίτερα δύσκολο να απαντηθεί είναι ποιοι τύποι εμβολίου είναι κατάλληλοι γι' αυτούς τους ασθενείς. Βάσει του μηχανισμού δράσης και της ανοσοκαταστολής που προκαλούν οι βιολογικές θεραπείες συνιστάται να μη γίνονται εμβόλια με ζώντες εξασθενημένους μικροοργανισμούς παρότι η διενέργεια μελετών με αυτού του τύπου τα εμβόλια είναι ηθικά απαγορευτική και δεν υπάρχουν δεδομένα. Εφόσον όμως η κατάσταση του ασθενούς το επιτρέπει και κρίνεται ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης, αυτού του τύπου ο εμβολιασμός μπορεί να γίνει πριν από την έναρξη της ανοσοκατασταλτικής αγωγής.

Από όλες τις μελέτες φάνηκε πως ο εμβολιασμός είναι ασφαλής όσον αφορά τον κίνδυνο πρόκλησης έξαρσης της νόσου.

Η ανταπόκριση στον εμβολιασμό δεν είναι ίδια με αυτή του υγιούς πληθυσμού για κανένα από τα φάρμακα που μελετήθηκαν, προσφέρει όμως σε ορισμένες περιπτώσεις ικανοποιητική προστασία στον ασθενή και συνιστάται να γίνεται συστηματικά ειδικά για τη γρίπη και τον πνευμονιόκοκκο.

Περιεχειρητική θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες

10-1 Εισαγωγή

Οι ασθενείς με χρόνια ρευματικά νοσήματα υποβάλλονται σε επεμβάσεις, είτε αυτές είναι κοινές π.χ. χολοκυστεκτομή, είτε ειδικότερες ορθοπαιδικές λόγω επιπλοκών του νοσήματος, ιδιαίτερα στη ρευματοειδή αρθρίτιδα. Η αυξανόμενη χορήγηση βιολογικών παραγόντων θέτει επιτακτικά την ανάγκη να προσδιοριστεί ο καταλληλότερος τρόπος διαχείρισης αυτών των

θεραπειών περιεγχειρητικά δεδομένου ότι όλο και περισσότεροι ασθενείς υπό αγωγή με βιολογικούς χρειάζεται να υποβληθούν σε κάποια επέμβαση.

Συγκεκριμένα, την ιατρική κοινότητα απασχολεί η επίδραση των βιολογικών παραγόντων στον κίνδυνο περιεγχειρητικής λοίμωξης και στην επούλωση του εγχειρητικού πεδίου, καθώς και ο κίνδυνος πρόκλησης έξαρσης του νοσήματος συνεπεία της διακοπή της θεραπείας.

10-2-1 ΑντιTNF παράγοντες

Η ΡΑ αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για πρόκληση μετεγχειρητικής λοίμωξης ^{[312][313]} ενώ η επίδραση του TNF στο χειρουργικό πεδίο σε πειραματικά μοντέλα έχει δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα. ^{[314][315][316][317]} Αυτή η διχογνωμία ίσως να εξηγείται από τη από διαφορετική επίδραση του TNF στα διαδοχικά στάδια της επούλωσης σε διαφορετικούς ιστούς και τον τρόπο χορήγησης (τοπική ή συστηματική).

10-2-2 Δεδομένα μελετών

Η εκτενέστερη αναδρομική μελέτη στο θέμα, Suzuki και συν ^[318] αφορά ορθοπαιδικές επεμβάσεις σε 59,807 ασθενείς εκ των οποίων οι 3,468 ήταν υπό αγωγή με βιολογικό παράγοντα (ινφλιξιμάμπη, ετάνερσεπτη, ανταλιμουμάμπη, τοσιλιζουμάμπη και αμπατασέπτη). Επί του συνόλου των επεμβάσεων δεν υπήρξε διαφορά στην επίπτωση των λοιμώξεων μεταξύ των αντιTNF ασθενών και των υπό μη βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα (1,3% και 1% αντίστοιχα). Στη μελέτη όμως της υποομάδας των ασθενών που υποβλήθηκαν σε αρθροπλαστική, η επίπτωση των λοιμώξεων στους ασθενείς υπό βιολογικό παράγοντα ήταν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερη (2,1% έναντι 1%). Σημειώνεται ότι λοιμώξεις καταγράφηκαν ακόμα και ένα χρόνο μετά την επέμβαση. Η μελέτη αυτή είναι η μοναδική που δίνει στοιχεία για βιολογικούς παράγοντες πέραν των αντι TNF-α παρότι ο αριθμός των ασθενών ήταν σαφώς μικρότερος (τοσιλιζουμάμπη 102 και αμπατασέπτη 23 ασθενείς).

Αναδρομική, ελεγχόμενη μονοκεντρική μελέτη 50.359 ορθοπαιδικών επεμβάσεων όπου οι 2.472 αφορούσαν ασθενείς με ρευματική πάθηση (ΡΑ, ΨΑ, ΑΣ) εκ των οποίων οι 1.329 λάμβαναν αντιTNF-α αγωγή δημοσιεύτηκε

από τους Scherrer και συν. ^[319] Οι συχνότερες λοιμώξεις αφορούσαν επεμβάσεις του άκρου πόδα και του αγκώνα και το συχνότερο παθογόνο ήταν σταφυλόκοκκος. Παράλειψη μικρού αριθμού θεραπευτικών κύκλων (<3) πριν την επέμβαση αυξάνει τον κίνδυνο λοίμωξης, δεκαπλασιασμός όταν παραλειπόταν μόνο μια χορήγηση (τα περιστατικά αυτά αφορούσαν κατά 81% ασθενείς υπό ινφλιξιμάπμη). Συνολικά ο λόγος πιθανοτήτων ήταν OR:2,54 (CI: 1,08-5,97) για μετεγχειρητική λοίμωξη.

Αυξημένος κίνδυνος προκύπτει και από την αναδρομική μελέτη των Giles και συν ^[320] με καταληκτικό στόχο τον υπολογισμό του κινδύνου σοβαρής λοίμωξης μετεγχειρητικά σε ασθενείς υπό αντιTNF θεραπεία σε σύγκριση με ασθενείς υπό μη βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα. Σημειώνεται πως στη συγκεκριμένη μελέτη δεν προσδιορίζεται αν και πότε έγινε προεγχειρητικά διακοπή της αντιTNF θεραπείας.

Οι Kawakami και συν ^[321] σε μελέτη ασθενών που είχαν διακόψει προεγχειρητικά την αγωγή με αντιTNF-α σύμφωνα με τις οδηγίες της Βρετανικής Εταιρίας Ρευματολογίας, διαπίστωσαν στατιστικά σημαντικά αυξημένο αριθμό λοιμώξεων του χειρουργικού πεδίου χωρίς αρνητική επίδραση στην επούλωση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επιπλέον διαπιστώθηκε ότι η χορήγηση αντιTNF-α ήταν ο μοναδικός ανεξάρτητος παράγοντας για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Από τη μελέτη προκύπτει επίσης πως πιθανώς η διακοπή της θεραπείας προεγχειρητικά προδιαθέτει για έξαρση του νοσήματος.

Οι Ruysse-Witrand και συν ^[322] σε αναδρομική μη ελεγχόμενη μελέτη κατέγραψαν πέραν των ορθοπαιδικών επεμβάσεων (107) τις επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα (8) σε ασθενείς (PA 77%, ΑΣ 19,5%, άλλα 3,2%.) υπό αντιTNF-α αγωγή και διαπίστωσαν αυξημένο ποσοστό λοιμώξεων και στις δύο κατηγορίες 5,6% και 50% αντίστοιχα. Διακοπή της βιολογικής θεραπείας για περίοδο ίση με 5 χρόνους ημίσιος ζωής σε σύγκριση με δυο, δεν επηρέασε στατιστικά σημαντικά τα αναφερόμενα ποσοστά. Τα αποτελέσματα αυτής της καταγραφής είναι αμφιλεγόμενα λόγω της απουσίας ομάδας ελέγχου. Τα ποσοστά συγκρίθηκαν με αυτά της υπάρχουσας βιβλιογραφίας

για τις μετεγχειρητικές επιπλοκές στη PA (7% στα ορθοπαιδικά χειρουργεία και 13% στις επεμβάσεις στην κοιλιακή χώρα).

Στον αντίποδα, υπάρχουν μελέτες στις οποίες δε διαπιστώθηκε αύξηση του κινδύνου λοίμωξης περιεγχειρητικά.

Η μελέτη των Galloway και συν ^[323] αντλεί στοιχεία από το βρετανικό αρχείο βιολογικών παραγόντων ασθενών με προσθετικές επεμβάσεις. Σε 2.689 ασθενείς υπό αντιTNF και 659 υπό μη βιολογική θεραπεία δεν προκύπτει αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης.

Οι den Broeder και συν ^[324] μελέτησαν τις λοιμώξεις του χειρουργικού πεδίου σε πρώτο (<30 ημέρες) και δεύτερο (ως ένα χρόνο μετά) χρόνο σε ασθενείς υπό αντιTNF αγωγή και κατέληξαν ότι η περιεγχειρητική θεραπεία με αντιTNF-α δεν προκαλεί στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου για λοίμωξη. Σε ανάλογα συμπεράσματα κατέληξαν και οι Wendling και συν ^[325] όπως και οι Talwalkar και συν ^[326] σε αναδρομικές ελεγχόμενες μελέτες με μικρό αριθμό συμμετεχόντων (50 και 16 ασθενών αντίστοιχα).

Οι Hirano και συν ^[327] σε αναδρομική μελέτη παρατήρησαν την επίδραση των αντιTNF-α στις ανεπιθύμητες ενέργειες, στην επούλωση του χειρουργικού τραύματος, την εμπύρετη μετεγχειρητική περίοδο, καθώς και στα επίπεδα αιμοσφαιρίνης και αλβουμίνης ορού σε σύγκριση με ασθενείς υπό μη βιολογικά τροποποιητικά της νόσου φάρμακα. Δε διαπιστώθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες πέραν της ταχύτερης επαναφοράς των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης στα προεγχειρητικά επίπεδα στην ομάδα του αντιTNF.

10-2-3 Συμπεράσματα

Η άντληση ασφαλών συμπερασμάτων από τις μέχρι τώρα μελέτες είναι δύσκολη δεδομένου του αναδρομικού τους χαρακτήρα και της ετερογένειας των επεμβάσεων που πραγματοποιήθηκαν, του τύπου των λοιμώξεων που αξιολογήθηκαν καθώς και κάποιων δεδομένων που ορίζονται διαφορετικά

από μελέτη σε μελέτη. Χαρακτηριστικό παράδειγμα που δημιουργεί σύγχυση είναι το πώς ορίζεται η προεγχειρητική διακοπή της θεραπείας.

Παρ' όλες τις δυσκολίες στην αξιολόγηση, από τις μελέτες με το μεγαλύτερο αριθμό συμμετεχόντων προκύπτει σαφώς αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης μετεγχειρητικά για τους ασθενείς που λαμβάνουν αντιTNF-α αγωγή.

Η αυξημένη πιθανότητα λοίμωξης μπορεί να αποδοθεί στην ανοσοκατασταλτική δράση των αντιTNF-α, αλλά και στη συνήθως αυξημένη δραστηριότητα της νόσου των ασθενών που λαμβάνουν αυτές τις θεραπείες, -δεδομένου ότι οι αντιTNF-α χορηγούνται στους ασθενείς με βαρύτερη νόσο η οποία επίσης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων.^[209] Σε δύο μελέτες ^{[321][326]} διαφαίνεται υψηλότερη συχνότητα υποτροπής της νόσου μετεγχειρητικά μετά τη διακοπή της ετανερσέπτης σε σύγκριση με την ινφλιξιμάμπη. Πρέπει στην αξιολόγηση αυτού του δεδομένου να συνυπολογιστεί ο χρόνος ημίσειας ζωής του κάθε φαρμάκου. Συγκεκριμένα, η διακοπή της ετανερσέπτης προεγχειρητικά για 1-2 εβδομάδες ξεπερνά την ημερομηνία της επόμενης χορήγησης, ενώ στην ινφλιξιμάμπη (3-4 εβδομάδες) αφορά σε περίοδο κατά την οποία ο ασθενής είναι καλυμμένος θεραπευτικά.

Πιθανή έξαρση της νόσου περιεγχειρητικά μπορεί να δημιουργήσει δυσκολίες στην αποκατάσταση του ασθενούς και μπορεί να απαιτήσει και θεραπευτικές παρεμβάσεις που δεν ευνοούν τη μετεγχειρητική εξέλιξη, όπως η χρήση κορτικοστεροειδών. Ενδεχομένως αυτό το γεγονός να πρέπει να συνυπολογίζεται στην απόφαση για τη διακοπή ή μη της θεραπείας.

Όσον αφορά την επανέναρξη της θεραπείας, συνιστάται από όλους τους μελετητές να γίνεται με την επούλωση του χειρουργικού τραύματος, παρότι μελέτες δείχνουν λοιμώξεις στο χειρουργικό πεδίο ακόμα και ένα χρόνο μετά την επέμβαση.

Υπάρχουν κατευθυντήριες οδηγίες από την Βρετανική ρευματολογική εταιρία^[328] από την Ιαπωνία (μόνο για την ινφλιξιμάμπη και την ετανερσέπτη)^[329] καθώς και από το αμερικανικό κολλέγιο ρευματολογίας (ACR) ^[330] οι οποίες βασίζονται στις μέχρι τώρα μελέτες. Δεδομένης όμως της

ασάφειας που προκύπτει επί του θέματος, σκόπιμο κρίνεται πέραν από τις κατευθυντήριες οδηγίες πριν από κάθε απόφαση να λαμβάνεται υπ' όψιν η βαρύτητα του χειρουργείου, η γενικότερη κατάσταση του ασθενούς, οι πιθανές συνοσηρότητες, καθώς και το ιστορικό του ασθενούς όσον αφορά παρελθούσες λοιμώξεις.

10-3 Τοσιλιζουμάμπη

Οι πληροφορίες σχετικά με την επίδραση της τοσιλιζουμάμπης στην περιεγχειρητική περίοδο, προέρχονται από δυο αναδρομικές μελέτες με ιδιαίτερο ενδιαφέρον όσον αφορά τους παράγοντες που εκτιμήθηκαν. Σε ελεγχόμενη αναδρομική μελέτη των Hirao και συν ^[331] (44 ασθενείς, 22 υπό τοσιλιζουμάμπη, 22 υπό μη βιολογικό τροποποιητικό φάρμακο) μελετήθηκε η θερμοκρασία σώματος καθώς και η CRP και δεν υπήρξαν επιπλοκές στην επούλωση του τραύματος, ούτε μετεγχειρητικές λοιμώξεις στις δυο ομάδες ασθενών (τοσιλιζουμάμπη και DMARDs). Η τοσιλιζουμάμπη κατέστειλε πλήρως την μετεγχειρητική αύξηση της CRP (όπως ήταν αναμενόμενο από το μηχανισμό δράσης της IL-6 στις πρωτεΐνες οξείας φάσης) και σε μικρό αλλά στατιστικά σημαντικό βαθμό την μετεγχειρητική πυρεξία. Από τη μελέτη των Momohara και συν ^[332] η οποία ήταν πολυκεντρική, αναδρομική χωρίς ομάδα ελέγχου προκύπτουν τα ίδια συμπεράσματα όσον αφορά τις τιμές της CRP και την πυρεξία, ήταν όμως αρκετά υψηλό το ποσοστό των διαταραχών στην επούλωση του χειρουργικού τραύματος ειδικά σε επεμβάσεις στον άκρο πόδα και τη σπονδυλική στήλη.

Τα δεδομένα των μελετών έχουν ιδιαίτερη σημασία διότι υπάρχει κίνδυνος συγκάλυψης υποκείμενης λοίμωξης σε ασθενείς υπό τοσιλιζουμάμπη και αυτό λόγω του μηχανισμού δράσης του φαρμάκου. Οι θεράποντες ιατροί πρέπει να είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοποιημένοι στις αλλαγές του τραύματος καθώς και στις μικρές μεταβολές της θερμοκρασίας, της CRP και των λευκών αιμοσφαιρίων. Για το θέμα της μετεγχειρητικής επανέναρξης της θεραπείας συνιστάται να γίνεται με την επούλωση του τραύματος προκειμένου να αποφευχθούν εξάρσεις του νοσήματος.^[332]

10-4 Λοιποί βιολογικοί παράγοντες

Δεν υπάρχουν μέχρι στιγμής βιβλιογραφικά δεδομένα για τους υπόλοιπους βιολογικούς παράγοντες.

Συμπεράσματα ή Συζήτηση

Σε αυτή τη μελέτη επιχειρήθηκε να απαντηθεί το φλέγον θέμα των λοιμώξεων και κάποιων σχετικών ζητημάτων, σε ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες για παθήσεις του ερειστικού συστήματος, με όσο το δυνατό πιο ολοκληρωμένο και ξεκάθαρο τρόπο. Τα υπάρχοντα δεδομένα αγγίζουν τη δεκαπενταετία και παρ' ότι είναι θεραπείες εξειδικευμένες και με υψηλό κόστος υπάρχουν στοιχεία που επιτρέπουν την εξαγωγή κάποιων βασικών συμπερασμάτων με πρακτική αξία για τον κλινικό ιατρό, παράλληλα όμως υπάρχουν ερωτήματα και θεραπείες που απαιτούν περαιτέρω μελέτες. Κλείνοντας αυτή την προσπάθεια θα αναφερθούμε στα στοιχεία με τη μεγαλύτερη σημασία και την ισχυρότερη επιστημονική επιβεβαίωση.

Τα βιβλιογραφικά δεδομένα καταγράφουν μικρή αύξηση του κινδύνου μικροβιακής λοίμωξης, ειδικά με τους αντι TNF-α παράγοντες και την τοσιλιζουμάμπη ο οποίος όμως φαίνεται να μειώνεται με τη μακροχρόνια αγωγή. Είναι πολύ σημαντικό να μην ξεκινάει θεραπεία σε ασθενείς που έχουν ενεργό λοίμωξη καθώς και να διακόπτεται προσωρινά η θεραπεία σε περίπτωση λοίμωξης η οποία πρέπει να αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά πριν την επανέναρξη της αγωγής. Ασφαλέστερες θεραπείες φαίνεται να είναι η αμπατασέπτη, η ριτουξιμάμπη καθώς και η δενοζουμάμπη στο θέμα των μικροβιακών λοιμώξεων.

Η επιλογή του καταλληλότερου βιολογικού παράγοντα, όπου υπάρχει δυνατότητα θα πρέπει ενδεχομένως να συνυπολογίζει την προδιάθεση για λοιμώξεις βάσει ιστορικού και την ύπαρξη παραγόντων κινδύνου για λοίμωξη.

Ο κίνδυνος αναζωπύρωσης λανθάνουσας φυματίωσης είναι πραγματικός και ιδιαίτερα αυξημένος με τους αντι TNF-α παράγοντες. Ο προληπτικός έλεγχος και η χημειοπροφύλαξη είναι απαραίτητα αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις δεν καλύπτουν τον κίνδυνο και χρειάζεται συνεχής επαγρύπνηση και ενδεχομένως και τακτικός επανέλεγχος.

Οι ευκαιριακές λοιμώξεις αποτελούν επίσης ένα θέμα που απασχολεί έντονα την ιατρική κοινότητα. Με βεβαιότητα έχει καταγραφεί αυξημένος κίνδυνος για

ιστοπλάσμωση και πνευμονίτιδα από *Pneumocystis jirovecii* σε ασθενείς υπό αντι TNF-α θεραπεία. Για άλλες μυκητιάσεις και λοιμώξεις από ενδοκυττάρια παθογόνα υπάρχουν ενδείξεις αυξημένου κινδύνου αλλά απαιτούνται επιπλέον δεδομένα. Αξίζει να σημειωθεί η συχνά άτυπη και βαριά μορφή εκδήλωσης αυτών των λοιμώξεων στους ασθενείς υπό βιολογική θεραπεία γεγονός που απαιτεί ιδιαίτερη ευαισθητοποίηση. Είναι απαραίτητο να υπάρχει η κλινική υποψία, να λαμβάνονται προληπτικά μέτρα, όταν υπάρχουν, και να γίνεται σωστή και εκτενής λήψη ιστορικού και κλινική εξέταση.

Σημαντικό θέμα αποτελεί και η επίδραση των βιολογικών παραγόντων στις χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις. Επιβεβαιωμένα οι αντι TNF-α παράγοντες αυξάνουν τον κίνδυνο αναζωπύρωσης της ηπατίτιδας Β, όπως και οι ριτουξιμάμπη. Η χημειοπροφύλαξη είναι απαραίτητη στις περιπτώσεις χρόνιας λοίμωξης ενώ τα περιστατικά λανθάνουσας λοίμωξης απαιτούν μεγάλη προσοχή διότι υπάρχει κίνδυνος αναζωπύρωσης. Κίνδυνος αναζωπύρωσης υπάρχει και με τη ριτουξιμάμπη. Για την ηπατίτιδα C, όπου οι περισσότερες μελέτες αφορούν στην ετανερσέπτη, ο κίνδυνος, λόγω του μηχανισμού είναι μικρότερος αλλά χρειάζεται πάντα η συνεργασία με ειδικό ηπατολόγο προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος αναζωπύρωσης

Η αποτελεσματικότητα του εμβολιασμού στα άτομα που λαμβάνουν αντιTNF-α παράγοντες σε γενικές γραμμές δεν επηρεάζεται καταλυτικά. Ο εμβολιασμός έχει αποδειχθεί ασφαλής και ικανοποιητικός παρ' ότι η αποτελεσματικότητά του αξιολογείται με έμμεσο τρόπο. Αντίθετα η ριτουξιμάμπη επιδρά αρνητικά χωρίς όμως να αναστέλλει πλήρως την ανοσοποίηση και γι'αυτό ο εμβολιασμός συνιστάται και στους ασθενείς αυτούς. Συνιστάται να γίνεται προληπτικά εμβολιασμός για τη γρίπη, τον πνευμονιόκοκκο, τον ιό του έρπητα ζωστήρα και της ηπατίτιδας Β, ιδανικά πριν την έναρξη της βιολογικής θεραπείας ή όσο το δυνατό πιο απομακρυσμένα από αυτή. Τα εμβόλια με ζώντες ή εξασθενημένους μικροοργανισμούς αποτελούν αντένδειξη ενώ η επανάληψη του εμβολιασμού βελτιώνει την ανοσοποίηση.

Ο κίνδυνος μετεγχειρητικής λοίμωξης όπως προύπτει από αναδρομικές μελέτες, σε ασθενείς που λαμβάνουν αντι TNF-α αγωγή είναι αυξημένος και εξαρτάται από τον τύπο του χειρουργείου καθώς και από τη γενική κατάσταση του ασθενούς. Η περιεγχειρητική διακοπή της αγωγής συνιστάται από τις ρευματολογικές εταιρίες όμως πρέπει να συνυπολογίζεται ο κίνδυνος έξαρσης του νοσήματος και οι συνέπειες της που μπορεί να προκύψουν από τη μακροχρόνια διακοπή της αγωγής. Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει χρειάζεται στους ασθενείς υπό αγωγή με τοσιλιζουμάμπη διότι ο μηχανισμός δράσης της μπορεί να καλύψει τα συμπτώματα της λοίμωξης καθυστερώντας την έγκαιρη διάγνωση και την αποτελεσματική αντιμετώπιση.

Εν κατακλείδι, οι βιολογικοί παράγοντες είναι μια ομάδα θεραπειών η οποία βάση μηχανισμού μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης σε ορισμένες περιπτώσεις. Ο κλινικός ιατρός πρέπει να είναι ενήμερος για τον πιθανό κίνδυνο ώστε να γίνεται όσο το δυνατό ασφαλέστερη επιλογή ασθενών και πιο άμεση κινητοποίηση σε περίπτωση λοίμωξης. Η ανάγκη για νέες μελέτες που θα συμπληρώσουν την εικόνα της πολύπλοκης αυτής θεραπευτικής ομάδας είναι συνεχής και μεγαλώνει ολοένα δεδομένης της συνεχούς αύξησης των θεραπευτικών ενδείξεων και της επερχόμενης άφιξης νέων μορίων.

Βιβλιογραφία

1. Section 351 of the Public Health Service (PHS) the Federal Food, Drug and Cosmetic Act (FDC Act).
2. Singh JA, Wells GA, Christensen R, Tanjong Ghogomu E, Maxwell L, Macdonald JK, Filippini G, Skoetz N, Francis D, Lopes LC, Guyatt GH, Schmitt J, La Mantia L, Weberschock T, Roos JF, Siebert H, Hershan S, Lunn MP, Tugwell P, Buchbinder R (2011) Adverse Effects of Biologics: A Network Meta-analysis and Cochrane Overview *Cochrane Database Syst Rev* **16**(2): CD008794. doi 10,1002/14651858
3. Aaltonen K., Virkki L., Malvivaara A., Konttinen Y., Nordstrom D., Blom M. (2012) Systematic Review and Meta-Analysis of the Efficacy and Safety of Existing TNF Blocking Agents in Treatment of Rheumatoid Arthritis. *PlosONE* **7**(1):e30275 doi:10.1371
4. Bongartz T., Sutton A., Sweeting M., Buchan I., Matterson E., Montori V. (2006) Anti-TNF Antibody Therapy in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Serious Infections and Malignancies. *JAMA* **295**:2275-2285
5. Alonso-Ruiz A., Pijoan J-I., Ansuategui E., Urkaregi A., Calabozo M., Quintana A. (2008) tumor Necrosis Factor alpha Drugs in Rheumatoid Arthritis: Systematic Review and Metanalysis of Efficacy and Safety. *BMC Musculoskeletal Dis* **9**:52
6. Leombruno JP., Einarson TR., Keystone EC. (2009) The Safety of Anti-Tumour Necrosis Factor Treatments in Rheumatoid Arthritis: Meta and Exposure-Adjusted Pooled Analyses of Serious Adverse Events. *Ann Rheum dis* **68**(7):1136-45
7. Thompson A., Rieder S., Pope J. Tumor Necrosis Factor Therapy and the Risk of Serious Infection and Malignancy in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthritis & Rheumatism* **63**(6):1479-1485
8. Wiens A., Correr CJ., Venson R., Cavichiolo Grochocki M., Otuki MF., Pontarolo R. (2009) A Meta-analysis of the Efficacy and Safety of Using Infliximab for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Clin Rheumatol* **28**:1365-1373
9. Schiff M., Burmester G., Kent J., Pangan A., Kupper H., Fitzpatrick S., Donovan C. (2006) Safety Analysis of Adalimumab (HUMIRA) in Global Clinical Trials and US Postmarketing Surveillance of Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* **65**:889-894
10. Patel A., Moreland L. (2010) Cerolizumam Pegol: A New Biologic Targeting Rheumatoid Arthritis *Expert Rev. Clin. Immunol.* (6):855-866
11. Keystone E., Landewe R., van Vollenhoven R., Combe B., Strand V., Mease P. (2013) 5-Year Results from the RAPID 1 Trial and Open-Label Extension: Long-term Safety and Efficacy of Certolizumab Pegol in Combination with Methotrexate in the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *THU0192 EULAR*
12. Boyce E., Halilovic J., Stan-Ugbene O. (2010) Golimumab: Review of the Efficacy and Tolerability of a Recently Approved Tumor Necrosis Factor- α Inhibitor. *Clinical Therapeutics* **32**(10): 1681-1703

13. Dommasch E., Abuabara K., Shin D., Nguyen J., Troxewl A., Gelfand J. (2011) The Risk of Infection and Malignancy with Tumor Necrosis Factor Antagonists in Adult Patients with Psoriatic Disease: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials *J Am Acad Dermatol* **64**(6):1035-1050
14. Saad A., Symmons D., Noyce P., Ascroft D. (2008) Risks and Benefits of Tumor Necrosis Factor-A Inhibitors in the Management of Psoriatic Arthritis : Systematic Review and Metaanalysis of Randomized Controlled Trials. *J. Rheumatol* **35**(5):883-90
15. Fouque-Aubert A, Jette-Paulin L, Combescure C, Basch A, Tebib J, Gossec L. (2010) Serious infections in patients with ankylosing spondylitis with and without TNF blockers: a systematic review and meta-analysis of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis* **69**(10):1756-61
16. Dixon WG, Watson K, Lunt M, Hyrich KL, Silman AJ, Symmons DP.(2006) Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* **54**:2368–76.
17. Galloway J., Hyrich K., Mercer L., Dixon W., Fu B., Ustianowski A., Watson K., Lunt M. Symmons D. (2011) Anti-TNF Therapy is Associated with an Increased Risk of Serious Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis Especially in the First 6 months of Treatment: Updated Results from the British Society of Rheumatology Biologics Register with Special Emphasis on Risks in the Elderly. *Rheumatology* **150**:124-131
18. Askling J., Fored C., Brandt L., Baecklund E., Bertilsson L., Feltelius N., Coster L., Geborek P., Jacobsson L., Lindblad S., Lysholm J., Rantapaa-Dshlqvist S., SaxneT., van Vollenhoven R., Klareskog L. (2007) Time-dependent Increase in Risk of Hospitalisation with Infection among Swedish RA Patients Treated with TNF Antagonists. *Ann Rheum Dis* **66**:1339-1344
19. Listing J., Strangfeld A., Kary S., Rau R., von Hinueber U., Stoyanova-Scholz M., Gromnica-Ihle E., Antoni C. Herzer P., Kekow J., Scheider M. Zink A.(2005) Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Biologic Agents. *Arthritis and Rheumatism* **52**(11):3403-3412
20. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Kamatani N, Harigai M, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Ochi T, Koike T(2008) Postmarketing Surveillance of the Safety Profile of Infliximab in 5000 Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* **67**:189-194
21. Koike T., Harigai M., Inokuma S., Ishiguro N., Inokuma S., Takei S., Takeuchi T., Yamanaka H., Tanaka Y (2012) Safety and Effectiveness of Adalimumab in Japanese Rheumatoid Arthritis Patients: Postmarketing Surveillance Report of the First 3.000 Patients for Rheumatoid Arthritis in Japan: Interim Analysis of 3881 Patients. *Mod Rheumatol* **22**:498-508
22. Koike T., Harigai M., Inokuma S., Ishiguro N., Ryu J., Takeuchi T., Tanaka Y., Yamanaka H., Fujii K., Yoshinaga T., Freundlich B.,

- Suzukawa M. (2012) Safety and Effectiveness Responses to Etanercept for Rheumatoid Arthritis in Japan: A Sub-analysis of a Post-Marketin Surveillance Study Focusing on the Duration of Rheumatoid Arthritis. *Rheumatol Int* **32**:1511-1519
24. Weinblatt M., Bathon J., Kremer J., Fleischmann R., Schiff M., Martin R., Baumgartner S., Park G., Mancini E., Genovese M. (2011) Safety and Efficacy of Etanercept Beyond 10 years of Therapy in North American Patients with Early and Longstanding Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care & Research* **63**(3):373-382
 25. Hyrich K., Symmons D., Watson K., Silman A BSRBR Control Centre Consortium (2006) Baseline Comorbidity Levels in Biologic and Standard DMARD Treated Patients with Rheumatoid Arthritis: Results from a National Patient Register. *Ann Rheum Dis* **65**:895-898
 26. Fleischmann R., Schechtman J., Bennett R., Handel M., Burmester G-R., Tesser J., Modafferi D., Poulakos J. Sun G. for the 990757 Study Group (2003) Anakinra a Recombinant Human Interleukin-1 Receptor Antagonist (r-metHull-1ra) in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* **48**(4):927-934
 27. Bresnihan B., Alvaro-Gracia JM., Cobby M., Doherty M., Domljan Z., Emery P., Nuki G., Pavelka K., Rau R., Rozman B., Watt I., Williams B., Aitchison R., McCabe D., Musikic P.(1998) Treatment of Rheumatoid Arthritis with Recombinant Human Interleukin -1 Receptor Antagonist. *Arthritis & Rheumatism* **41**(12):2196-2204
 28. Cohen S., Hurd E., Cush J., Schiff M., Weinblatt M., Moreland L., Krmer J., Bear M., Rich W., McCabe D.(2002) Treatment of Rheumatoid Arthritis with Anakinra a Recombinant Human Interleukin - 1 Receptor Antagonist in Combination With Methotrexate. *Arthritis & Rheumatism* **46**(2):614-624
 29. Fleischmann R., Tesser J., Schiff M., Schechtman J., Burmester G., Bennett R., ModafferiD., Zhou L., Bell D., appleton B. (2006) Safety of Extended Treatment with Anakinra in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* published online 5 Jan 2006 doi:10.1136/ard.2005.048371
 30. Schiff M. DiVittorio G., Tesser J., Fleischmann R., Schechtman J., Hartman S., Liu T., Solinger A.(2004) The Safety of Anakinra in High Risk Patients With Active Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* **50**(6):1752-1760
 32. Sibia J., Westhovens R.(2007) Safety of T-cell Costimulation Modulation with Abatacept in Patients with Rheumatoid Arthritis *Clin Exp Rheumatol* **25**(suppl 46):S46-S56
 33. Kremer JM, Genant HK., Moreland LW, Russel AS, Emery P., Abud-Mendoza C., Szechinski J, Li T., Ge Z., Becker JC., Westhovens R. (2006) Effects of Abatacept in Patients with Methotrexate-Resistant Active Rheumatoid Arthritis: A Randomized Trial. *Ann Rheum Dis* **144**(12): 865-76
 34. Simon T., Askling J., Lacaille D., Franklin J., Wolfe F., Covucci A., Suissa S., Hochberg M. (2010) Infections Requiring Hospitalization in the Abatacept Clinical Development Program: An Epidemiological Assessment. *Arthritis Res Ther.* **12**(2):R67

35. Salliot C., Dougados M., Gossec L. (2009) Risk of Serious Infections during Rituximab, Abatacept and Anakinra Treatments for Rheumatoid Arthritis: Meta-analyses of Randomized Placebo-controlled Trials. *Ann Rheum Dis* **68**:25-32
36. Weinblatt M., Combe B., Covucci A., Aranda R., Becker JC., Keystone E. (2006) Safety of the Selective Costimulation Modulator Abatacept in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Background Biologic and Nonbiologic Disease-Modifying Antirheumatic Drugs: A One-Year Randomized Controlled Study. *Arthritis Rheum* **54**(9):2807-16
37. Weinblatt M., Schiff M, Goldman A., Kremer J., Luggen M., Li T., Chen D., Becker JC (2007) Selective Costimulation Modulation Using Abatacept in Patients with Active Rheumatoid Arthritis while Receiving Etanercept: A Randomised Clinical Trial. *Ann Rheum Dis* **66**:228-34
38. Schiff M., Keisermann M., Coddling C., Songcharoen S., Berman A., Nayiager S (2008) Efficacy and Safety of Abatacept or Infliximab Vs Placebo in ATTEST: A Phase III, Multi-centere, Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study in Patients with Rheumatoid Arthritis and an Inadequate Response to Methotrexate *Ann Rheum Dis* **67**:1096-103
39. Bykerk V., Andrew JK., Alvaro-Gracia J., Pavelka K., Andres J., Ivorra R., Graninger W., Bensen W., Nurmohamed M., Krause A., Bernasconi C., Stancati A., Sibilia J. (2012) Tocilizumab in Patients with Active Rheumatoid Arthritis and Inadequate Responses to DMARDS and/or TNF inhibitors: A Large, Open-label Study Close to Clinical Practice. *Ann Rheum Dis* **71**:1950-1954
40. Nishimoto N., Miyasaka N., Yamamoto K (2009) Long-term safety and Efficacy of Tocilizumab an anti-IL-6 Receptor Monoclonal Antibody, in Monotherapy, in Patients with Rheumatoid Arthritis (the STREAM Study): Evidence of Safety and Efficacy in a 5 Year Extension Study *Ann Rheum Dis* **68**:1580-1584
41. Navarro-Millan I., Singh J., Curtis J. (2012) Systematic Review of Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis: A New Biologic Agent Targeting th Interleucin-6 Receptor. *Clinical Therapeutics* **34**(4):788-802
42. Nishimoto N., Ito K., Takag N. (2010) Safety and Efficacy Profiles of Tocilizumab Monotherapy in Japanese Patients with Rheumatoid Arthritis: A Meta-analysis of Six Initial Trials and Five Long-term Extensions. *Mod Rheumatol* **20**:222-232
43. Hoshi D., Nakajima A., Inoue E., Shidara K., Sato E., Kitahama M., Seto Y., Tanaka E., Urano W., Ichikawa N., Koseki Y., Momohara S., Tanigucyhi A., Nishimoto N., Yamanaka H. (2012) Incidence of Serious Respiratory Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Tocilizumab. *Mod Rheumatol* **22**:122-127
44. Campbell L., Chen C., Bhagat S., Parker R., Ostor A.,(2011) Risk of Adverse Events Including Serious Infections in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Tocilizumab: A Systematic Literature Review and ?meta-analysis of Randomized Controlled Trials *Rheumatology* **50**:552-562
45. Koike T., Harigai M., Inokuma S.,Ishiguro N., Ryu J., Takeuchi T., Takei S., Tanaka Y., Ito K., Yamanaka H. (2011) Postmarketing

- Surveillance of Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis in Japan: Interim Analysis of 3881 Patients. *Ann Rheum Dis* **70**:2148-2151
46. Lang VR, Englbrecht M, Rech J, Nusslein H, Manger K, Schuch F, Tony HP, Fleck M, Manger B, Schett G, Zwerina J.(2012) Risk of Infections in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Tocilizumab. *Rheumatology* **51**(5):852-7
 47. van Vollenhoven R., Emery P., Bingham III C., Keystone E., Fleischmann R., Furst D., Macey K., Sweetser M., Kelman A., Rao R.(2010) Longterm Safety of Patients Receiving Rituximab in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials *J of Rheumatology* **37**(3):558-567
 48. van Vollenhoven R., Emery P., Bingham III C., Keystone E., Fleischmann R., Furst D., Tyson N., Collinson N., Lehane P (2012). Long-term Safety of Rituximab in Rheumatoid Arthritis: 9,5 Years Follow-up of the Global Clinical Trial Programme with a Focus on Adverse Events of Interest in RA Patients. *Ann Rheum Dis* **0**:1-7
 49. Lee Y-H., Bae S-C., Song G-G (2011) The Efficacy and Safety of Rituximab for the Treatment of Active Rheumatoid Arthritis: A systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Rheumatol Int* **31**:1493-1499
 50. Xanthouli P., Sailer S., Fiehn C. (2012) Rituximab (RTX) as an Alternative to TNF-Alpha Antagonists in Patients with Rheumatoid Arthritis and High Risk of Severe Infections: A Systematic Analysis of the Experience in One Center. *The Open Rheumatology Journal* **6**:286-289
 51. Toussirot E., Pertuist E., Sordet C., Auge B., Wendling D., Pallot-Prades B., Collet P., Lohse A., Balblanc JC. (2010) Safety of Rituximab in Rheumatoid Arthritis Patients with a History of Severe or Reccurent Bacterial Infection : Observational Study of 30 Cases in Everyday Practice. *Join Bone Spine* **77**:142-145
 52. Johnston SS. Turpucu A., Shi N., Fowler R., Chu BC., Alexander K. (2013) Risk of Infections in Rheumatoid Arthritis Patients Switching from Anti-TNF Agents to Rituximab, abatacept or Another Anti-TNF Agent, a Retrospective Administrative Claims Analysis. *Semin Arthritis Rheum* pii:S0049-0172(13)000003-6 doi:10.1016
 53. Rigby WF, Mease PJ, Olech E, Ashby M, Tole S. (2013) Safety of rituximab in combination with other biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis: an open-label study. *J Rheumatol* **40**(5): 599-604
 54. Gottenberg J-E., Ravaud P., Bardin T., Cacoub P., Cantagrel A., Combe B., Dougados M., Flipo R.M., Guillevin L., Le Loet X., Hachulla E., Scheverbeke T., Sibilia J., Baron G., Mariette X. (2010) Risk Factors for Severe Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Rituximab in the Autoimmunity and Rituximab Registry *Arth& Rheum* **62**(9):2625-2632
 55. Tony HP., Burmester G., Schulze-Koops H., Grunke M., Henes J., Kotter I., Haas J., Unger L., Lovric S., HaubitzM. (2011) Safety and Clinical Outcomes of Rituximab Therapy in Patients with Diffeerent Autoimmune Diseases: Experience from a National Registry (GRAID) *Arthritis Research & Therapy* **13**:R75

56. Lanini S., Molloy A., Fine P., Prentice A., Ippolito G., Kibbler C. (2011) Risk of Infection in Patients with Lymphoma Receiving Rituximab: Systematic Review and Meta-analysis *BMC Medicine* **9**:36
57. Fleischmann R. (2009) Safety of Biologic Therapy in Rheumatoid Arthritis and Other Autoimmune Diseases: Focus on Rituximab. *Semin Arthritis Rheum* **38**:265-280
58. Barbaroux JB., Beleut M., Brisken C., Mueller CG., Groves RW., Epidermal Receptor Activator of NF-kappa B ligand Controls Langerhans Cells Numbers and Proliferation. *J Immunol* **181**(2):1103-1108
59. Ferrari-Lacraz S, Ferrari S. (2011) Do RANKL Inhibitors (Denosumab) Affect Inflammation and Immunity? *Osteoporos Int.* **22**(2):435-446
60. Cummings SR., San Martin J., Siris ES, Eastell R., Reid R., Delmas P., Zoog HB., Austin M., Wang A., Kutilek S., Adami S., Zanchetta J., Libanati C., Siddhanti S., Christiansen C., FREEDOM trial (2009) Denosumab for Prevention of Fractures in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *NEJM* **361**(8):756-765
61. Watts N., Roux C., Modlin J., Brown J. Daniels A., Jackson S., Smith S., Zack D.J., Zhou L., Grauer A., Ferrari S. (2012) Infections in Postmenopausal Women with Osteoporosis Treated with Denosumab or Placebo: Coincidence or Causal Association? *Osteoporos Int* **23**:327-337
62. Miller P. (2011) A Review of the Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women with Osteoporosis. *Ther Adv Musculoskeletal Dis* **3**(6):271-282
63. Papapoulos S., Chapurlat R., Libanati C., Brandi ML, Brown J., Czerwinski E., Krieg MA, Man Z., Mellstrom D., Radominski S., Reginster JY., Resch H., Roman Ivorra J., Roux C., Vittinghoff E., Austin M., Daizadeh N., Bradley M., Grauer A. Cummings S., Bone H. (2012) Five Years of denosumab Exposure in Women with Postmenopausal Osteoporosis: Results from the First Two Years of the FREEDOM Extension *J Bone Min Research* **27**(3):694-701
64. Lewiecki M (2011) Safety and Tolerability of Denosumab for the Treatment of Postmenopausal Osteoporosis *Drug Health Patient Saf.* **3**:79-91
65. Anastasilakis A., Toulis K., Goulis D., Polyzos S., Delaroudis S., Giomisi A., Terpos E. (2009) Efficacy and Safety of Denosumab in Postmenopausal Women with Osteopenia and Osteoporosis: A Systematic Review and a Meta-analysis. *Horm Metab Res* **41**(10):721-729
66. Toulis K., Anastasilakis Increased Risk of Serious Infections in Women with Osteopenia or Osteoporosis Treated with Denosumab. *Osteoporos Int* **21**:1963-1964
67. Perfect J (2005) *Cryptococcus neoformans*. In *Principles and practice of infectious diseases, vol 2*. Eds, GLB Mandell and R Dolin. 6th ed. Philadelphia, PA: ELSEVIER Churchill Livingstone, pp 2997– 3011
68. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO (2004) Granulomatous Infectious Diseases Associated with Tumor Necrosis Factor Antagonists. *Clinical Infectious Diseases* **38**:1261-5

69. Osawa R., Singh N. (2010) Colitis as a manifestation of infliximab-associated disseminated cryptococcosis. *International Journal of Infectious Diseases* **14**:e436-440
70. Munoz P, Giannella M, Valerio M, Soria T, Diaz F, Longo JL, Bouza E (2007) Cryptococcal Meningitis in a Patient Treated with Infliximab. *Diagnostic Microbiology and Infectious Diseases* **57**:443-446
71. Kozic H, Riggs K, Ringpfeil F, Lee JB (2008) Disseminated Cryptococcus Neoformans After Treatment with Infliximab for Rheumatoid Arthritis. *J Am Acad Dermatol* **58**(5):S95-S96
72. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP (2008) Fungal infections complicating tumor necrosis factor α blockade therapy. *Mayo Clin Proc* **83**(2): 181-194
73. Wingfield T, Jani M, Krutikov M, Mayer J, Uriel A, Marks J, Ustianowski AP (2011) Cryptococcal Meningitis in an HIV-negative patient with Rheumatoid Arthritis treated with Rituximab. *Rheumatology* **50**(9) 1725-1727
74. Ettahar N, Legout L, Ajana F, Patoz P, Massongo M, Rose C, Senneville E (2013) Cryptococcal Osteomyelitis in a Patient with a Lymphocytic Leukemia Treated with Fludarabine-Cyclophosphamide - Rituximab *J Mycol Med* **23**(1):57-63
75. Hirai Y, Ainoda Y, Shoji T, Fujita T, Yoshinaga K, Shiseki M, Mori N, Teramura M, Totsuka K, Motoji T (2011) Disseminated Cryptococcosis in a Non-Hodgkin's Lymphoma Patient with Late-onset Neutropenia Following Rituximab-CHOP Chemotherapy: A Case Report and literature Review *Mycopathologia* **172**(3):227-32
76. Karino T, Osaki K, Kanamori K, Yahata T (2010) Case of Pulmonary Cryptococcosis which Developed in a Patient Receiving Abatacept Therapy for Rheumatoid Arthritis. *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi* **48**(12):980-4
77. Yoshida Y., Takahashi Y., Minemura N., Ueda Y., Yamashita H., Kaneko H., Mimori A. (2012) Prognosis of Pneumocystis Pneumonia Complicated in Patients with Rheumatoid Arthritis (RA) and non-RA Rheumatic Disease. *Mod Rheumatol* **22**:509-514
78. Tokuda et al. (2008) Clinical and Radiological Features of Pneumocystis Pneumonia in Patients with Rheumatoid Arthritis, in Comparison with Methotrexate Pneumonitis and Pneumocystis Pneumonia in Acquired Immunodeficiency Syndrome: A Multicenter Study. *Int Med* **47**:915-923
79. Koike T, Harigai M, Inokuma S, (2007) Safety outcomes from a large Japanese post-marketing surveillance for etanercept [abstract]. *Arthritis Rheum* **56** Suppl:S182.
80. Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Ohtsubo H, Hiramatsu K, Iwamoto M, Minota S, Matsuoka N, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Kudo K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N (2009) Pneumocystis jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis Rheum* **61**(3):305-12

81. Kaur PP, Chan VC, Berney SN (2007) Successful etanercept use in an HIV-positive patient with rheumatoid arthritis *J Clin Rheumatol* **13**:79-80
82. van Dartel SA, Fransen J, Kievit W, Dutmer EA, Brus HL, Houtman NM, van de Laar MA, van Riel PL.(2013) Predictors for the 5-Year Risk of Serious Infections in Patients with Rheumatoid Arthritis Treated with Anti-tumour Necrosis Factor Therapy: A cohort Study in the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) Registry. *Rheumatology* **52**(6): 1052-7
83. Chang H, Shih LY, Wang CW, Chuang WY, Chen CC (2010) Granulomatous Pneumocystis Jirovecii Pneumonia in a Patient with Diffuse Large-B-cell Lymphoma: A Case Report and Review of the Literature. *Acta Hematol.* **123**(1):30-3
84. Kurokawa T, Kaya H, Yoshida T (2012) Two Cases of Pneumocystis Jirovecii Pneumonia with Non-Hodgkin's Lymphoma After CHOP-based Chemotherapy Containing Rituximab *J Clin Exp Hematol.* **50**(2):159-62
85. Kumar N, Bazari F, Rhodes A, Chua F, Tinwell B (2011) Chronic Pneumocystis jirovecii presenting as asymptomatic granulomatous pulmonary nodules in lymphoma. *J Infect* **62**(6): 486-6
86. Tsai MJ, Chou CW, Lin FC, Chang SC (2012) Pneumocystis Jirovecii Pneumonia in Patients with Systemic Lupus Erythematosus after Rituximab Therapy. *Lupus* **21**(8):914-918
87. Hardak et al.(2012) The increased Risk of Pneumocystis Pneumonia in Patients Receiving Rituximab-CHOP-14 Can be Prevented by the Administration of Trimethoprim/sulfamethoxazole: A Single Center Experience *Acta Hematol* **127**(2):110-114
88. Kamel S, O'Connor S, Lee N, Filshie R, Nandurkar H, Tam CS (2010) High Incidence of Pneumocystis Jirovecii Pneumonia in Patients Receiving Biweekly Rituximab and Cyclophosphamide, Adriamycin, Vincristine and Prednisolone *Leuk Pymphoma* **51**(5):797-801
89. Hashimoto K, Kobayashi Y, Asakura Y, Mori M, Azuma T, Maruyama D, Kim SW, Watanabe T, Tobinai K (2010). Pneumocystis Jirovecii Pneumonia in Relation to CD4+ Lymphocyte Count in Patients with B-cell Non-Hodgkin Lymphoma Treated with Chemotherapy. *Leuk Lymphoma* **51**(10):1816-21
90. Ennishi D, Terui Y, Yokoyama M, Mishima Y, Takahashi S, Takeuchi K, Ikeda K, Tanimoto M, Hatake K (2008) Increased Incidence of Interstitial Pneumonia by CHOP Combined with Rituximab *Int J Hematol.* **87**:393-397
91. Kameda H., Tokuda H., Sakai F., Johkoh T., Mori S., Yoshida Y., Takayanagi N., Taki H., Hasegawa Y., Hatta K, Yamanaka H., Dohi M., Hashimoto S., Yamada H., Kawai S., Takeuchi T., Tateda K., Goto H. (2011). Clinical and Radiological Features of Acute-Onset Diffuse Interstitial Lung Diseases in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Treatment with Biological Agents : Importance of Pneumocystis Jirovecii Pneumonia in Japan Revealed by a Multicenter Study. *Int Med* **50**:305-313
92. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, Edwards ET, Schwieterman WD, Siegel JN, Wise RP, Brown SL, Udall JN Jr, Braun MM (2002) Life

- threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor α antagonists Infliximab and Etanercept. *Arthritis & Rheumatism* **46**:2565-2570
93. Harigai M, Koike R, Miyasaka N; Pneumocystis Pneumonia under Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy (PAT) Study Group (2007) Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *NEJM* **357**(18):1874-6
 94. Tanaka M, Sakai R., koike R., Komano Y., Nanki T., Sakai F., Sugiyama H., Matsushima H., Kojima T., Ohta S., Ishibe Y., Sawabe T. (2012) Pneumocystis Jirovecii Pneumonia Associated with Etanercept Treatment in Patients with Rheumatoid Arthritis: A retrospective review of 15 cases and analysis of Risk Factors. *Mod Rheumatol*22:849-858
 95. FDA: Information for Healthcare Professionals: Cimzia (certolizumabpegol), Enbrel (etanercept), Humira (adalimumab), and Remicade(infliximab). FDA ALERT 2008 [<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm>].
 96. Watanabe K., Sakai R., Sakai F., Sugiyama H., Tanaka M., Komano Y., Akijama Y., Mimura T., Kaneko M., Tokuda H., IKS T. (2012) Clinical Characteristics and Risk Factors for Pneumocystis Jirovecii pneumonia in Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Adalimumab: A retrospective Review and Case-control Study of 17 Patients. *Mod Rheumatol* doi 10.1007/s10165-012-0796-5
 97. Olson TC, Bongartz T, Crowson CS, Roberts GD, Orenstein R, Matteson EL (2011) Histoplasmosis infection in patients with rheumatoid arthritis 1998-2009. *BMC Infectious Diseases* 11:145 doi: 10.1186/1471-2334-11-145
 98. Wissmann G, Morilla R, Martin-Garrido I, Friaza V, Respaldiza N, Povedano J, Praena-Fernandez JM, Montes-Cano MA, Medrano FJ, Goldani LZ, de la Horra C, Varela JM, Calderon EJ (2011) Pneumocystis jirovecii colonization in patients treated with infliximab. *Eur J Invest* **41**(3);343-8
 99. Couriel DR, Saliba R, de Lima M, Giral S, Andersson B, Khouri I, Hosing C, Ippoliti C, Shpall EJ, Champlin R, Alousi A (2009) A Phase III Study of Infliximab and Corticosteroids for the Initial Treatment of Acute Graft Versus Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **15**:1555-1562
 100. Lee EJ, Song R, Park JN, Lee YA, Son JS, Hong SJ, Yang HI, Lee SH (2010) Chronic Necrotizing Pulmonary Aspergillosis in a Patient Treated with a Tumor Necrosis Facto- α Inhibitor. *Inter J Rheum Dis* **13**:e16-e19
 101. Slusher JR, Maldonado ME, Mousavi F, Lozada CJ.(2008)Central Nervous System Aspergillus Fumigatus Presenting as Cranial Nerve Palsy in a Patient with Ankylosing Spondylitis. *Rheumatology* **47**:740-41
 102. Honda H, Kida H, Yoshida M, Tomita T, Fujii M, Ihara S, Goya S, Tachibana I, Kawase I (2011) Reccurent Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in a Patient with Rheumatoid Arthritis Treated with Etanercept and Tocilizumab. *Mod Rheumatol* **21**:660-664

103. Gil L, Kozłowska-Skrzypczak M, Mol A, Poplawski D, Styczynski J, Komarnicki M (2009) Increased Risk for Invasive Aspergillosis in Patients with Lymphoproliferative diseases after Autologous Hematopoietic SCT. *Bone Marrow Transplantation* **43**:121-126
104. van der Velden WJ, Blijlevens NM, Klont RR, Donnelly JP, Verweij PE (2006) Primary hepatic invasive aspergillosis with progression after rituximab therapy for a post transplantation lymphoproliferative disorder. *Ann Hematol* **85**(9):621-3
105. Fianchi L, Rossi E, Murri R, De Stefano V, Pagano L, Leone G (2007) Severe Infectious Complications in a Patient Treated with Rituximab for Idiopathic Thrombocytopeni Purpura. *Ann Hematol* ;**86**:225-226
106. Helbig G. (2005) Successful treatment of Pure Red Cell Aplasia with Repeated, Low Doses of Rituximab in two Patients after ABO-incompatible Allogeneic, Haematopoietic Stem Cell Transplantation for Acute Myeloid Leukemia. *Haematologica* **90** Suppl:ECR33
107. Verschuuren EA, Stevens SJ, van Imhoff GW, Middeldorp JM, de Boer C, Koeter G, The TH, van Der Bij W (2002) Treatment of Posttransplant Lymphoproliferative Disease with Rituximab: the remission, the Relapse and the Complication. *Transplantation* **73**(1):100-4
108. Junk N, Owczarczyk K, Hellmann M, Lehmann C, Fatkenheuer G, Hallek M, Rubbert A (2008) Efficacy and Safety of Rituximab in a Patient with Active Rheumatoid Arthritis and Chronic Disseminated Pulmonary Aspergillosis and History of Tuberculosis. *Rheumatology* **47**:932-933
109. Centres for Disease Control and Prevention. Multistate Outbreak of Listeriosis-United States 2000. Morbidity and Mortality Weekly. *JAMA* 2001;**285**:285-6
110. Slifman NR, Gershon SK, Lee JH, Edwards ET, Braun MM (2003) Listeria Monocytogenes Infection as a Complication of Treatment With Tumor Necrosis Factor α -Neutralising Agents. *Arthritis and Rheumatism* **48**(2):319-324
111. Salmon-Ceron D, Tubach F, Lortholary O, Chosidow O, Bretagne S, Nicolas N, Cuillerier E, Fautrel B, Michelet C, Morel J, Puechal X, Wendling D, Lemann M, Ravaud P, Mariette X; RATIO group (2011) Drug Specific Risk of Non-tuberculosis Opportunistic Infections in Patients Receiving anti-TNF Therapy Reported to the 3-Year Prospective French RATIO Registry. *Ann Rheum Dis* **70**:616-623
112. Pena-Sagredo, Hernandez M.V. Fernandez-Llanio N., Gimenez-Ubeda E., Munoz-fernandez S., Ortiz A., Gonzalez-Gay M.A., Farinas M.C. (2008) Listeria Monocytogenes Infection in Patients with Rheumatic Diseases on TNF-Alpha antagonist Therapy: The Spanish Study Group Experience. *Clinical and Experimental Rheumatology* **26**:854-859
113. Bodro M et Paterson DL. Listeriosis in Patients Receiving Biologic Therapies *Eur J Microbiol Infect Dis* Published online:9 April 2013
114. Lund and O'Brien (2011) The Occurrence and Prevention of Foodborne Disease in Vulnerable People *Foodborne Pathogens and Disease* **8**(9):961-973
115. Makunni D, Kent R, Watts R, Clunie G (2006) Two Cases of Serious Food-borne Infection in Patients Treated with anti_TNF- α . Are we doing enough to Reduce the Risk? *Rheumatology* **45**:237-238

116. Wheat J., Freifield A., Kleiman M., Baddley J., McKinsey D., Loyd J., Kauffman C. (2007) Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis: 2007 update by the infectious disease society of America. *Clinical Infectious Diseases* **45**:807-25
117. Davis R, Dixon WG, Watson KD, Lunt M; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP, Hyrich KL; BSRBR (2013) Influence of anti-TNF Patient Warning Regarding Avoidance of High Risk Foods on Rates of Listeria and Salmonella infections in the UK. *Ann Rheum Dis* **72**(3):461-462
118. Qutre A, Demoux AL, Soussan J, Frances Y, Rossi P (2012) Salmonella Mycotic Aneurysm in a Patient Receiving Etanercept for Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* **64**(3):942
119. Oe K, Wada T, Ohno H, Kushida T, Iida H (2011) Salmonella Septic Arthritis Following Total Knee Arthroplasty for Rheumatoid Arthritis in a Patient Receiving Etanercept. *J Orthop Sci* **16**:258-262
120. Katsarolis I, Tsiodras S, Panagopoulos P, Giannitsioti E, Skarantavos G, Ioannidis T, Giamarellou H (2005) Septic Arthritis due to Salmonella Enteritidis Associated with Infliximab Use. *Scand J Infect Dis* **37**(4):304-5
121. Garcia-Vidal C, Rodriguez-Fernandez S, Teijon S, Esteve M, Rodriguez-Carballeira M, Lacasa JM, Salvador G, Garau J (2009) Risk factors for Opportunistic Infections in Infliximab Treated Patients: the Importance of Screening and Prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* **28**:331-337
122. Fu A, Bertouch JV, McNeil HP (2004) Disseminated Salmonella Typhimurium Infection Secondary to Infliximab Treatment. *Arthritis Rheum.* **50**(9):3049
123. Bassetti M, Nicco E, Delfino E, Viscoli C (2010) Disseminated Salmonella Paratyphi Infection in a Rheumatoid Arthritis Patient Treated with Infliximab. *Clin Microbiol Infect* **16**:84-85
124. Netea MG, Radstake T, Joosten LA, van der Meer JW, Barrera P, Kullberg BJ (2003) Salmonella Septicemia in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Arthritis and Rheumatism* **48**(7):1853-1857
125. Gould ES, Gilet AG, Vigorita VJ(2010) Granulomatous Salmonella Osteomyelitis Associated with Anti-tumor Necrosis Factor Therapy in a Non-sickle Cell Patient: A case Report. *Skeletal Radiol* **39**:821-825
126. World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing: WHO report 2009. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2009. Available at http://www.who.int/tb/publications/global_report/2009/pdf/report_without_annexes.pdf. Accessed June 16, 2010.
127. CDC (2009) Reported tuberculosis in the United States, 2008. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2009.
128. QuantiFERON-TB Gold clinicians guide and QuantiFERON-TB Gold In-Tube Method [package insert]. Valencia (CA): Cellestis;2010
129. Oxford Immunotec. T-SPOT.TB. URL: http://www.oxfordimmunotec.com/T-SPOT_International

130. Pai M, Zwerling A, Menzies D (2008) Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med* **149**: 177–184.
131. Greveson (2009) Can ELISpot Replace the Tuberculin skin Test for Latent Tuberculosis? *Br J Nurs.* **25**(20):1248-54
132. Girlanda S, Mantegani P, Baldissera E, Aiello P, Ratti M, Sabbadini M, Fortis C (2010). ELISPOT-IFN- γ Assay Instead of Tuberkulin Skin Test for Detecting Latant Mycobacterium Tuberculosis Infection in Rheumatic Patients Candidate to Anti-TNF- α Treatment. *Clin Rheumatol* **29**:1135-1141
133. Hamdi H, Mariette X, Godot V, Weldingh K, Hamid AM, Prejean MV, Baron G, Lemann M, Puechal X, Breban M, Berenbaum F, Delchier JC, Flipo RM, Dautzenberg B, Salmon D, Humbert M, Emilie D; RATIO (Recherche sur Anti-TNF et Infections Opportunistes) Study Group (2006) Inhibition of anti-tuberculosis T-lymphocyte function with tumour necrosis factor antagonists. *Arthritis Res Ther* **8**(4):R114
134. Ogata et al. Minimal Influence of Tocilizumab on IFN- γ Synthesis by tuberculosis Antigens *Mod Rheumatol* **20**:130-133
135. Chen YM, Chen HH, Lai KL, Hung WT, Lan JL, Chen DY (2013). The effects of Rituximab Therapy on Released Interferon- γ Levels in the QuantiFERON Assay Among RA Patients with Different Status of Mycobacterium Tuberculosis Infection. *Rheumatology* **52**(4):697-704
136. Hatemi G, Melikoglu M, Fresko I, Masatlioglu S, Tascilar K, Yazici H. (2007) Infliximab does not suppress the Tuberculin Skin Test. *J Rheumatol.* **34**(3):474-80
137. Schatz P, Patterson R, Kloner R, Falk J. (1976) The prevalence of tuberculosis and positive tuberculin skin test in a steroid-treated asthmatic population. *Ann Intern Med* **84**:261–5
138. Wang L, Turner M, Elwood R. (2002) A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guerin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* **57**:804–9.
139. de Leon D.P, Acevedo-Vasquez E., Alvizuri S., Gutierrez C., Cucho M., Alfaro J., Perich R., Sanchez-Torres A., Pastor C., Sanchez-Schwartz C., Medina M., Gamboa R., Ugarte M. (2008) Comparison of an Interferon- γ Assay with Tuberculin Skin Testing for Detection of Tuberculosis (TB) Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis in a TB-Endemic Population *The Journal of Rheumatology* **35**(5):776-81
140. Arend SM, Thijsen SF, Leyten EM, Bouwman JJ, Franken WP., Cobelens FG., van Houte AJ., Bossink AW (2007). Comparison of two interferon-gamma assays and tuberculin skin test for tracing tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* **175**:618–27.
141. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K, Gottschalk R, Nienhaus A. (2009) Comparative performance of tuberculin skin test, QuantiFERON-TB-Gold In Tube assay, and T-Spot.TB test in contact investigations for tuberculosis. *Chest* **135**:1010–8.
142. Adetifa IM, Lugos MD, Hammond A, Jeffries D., Donkor S., Adegbola RA., Hill PC (2007). Comparison of two interferon gamma release assays in the diagnosis of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in The Gambia. *BMC Infect Dis* **7**:122.

143. Nakaoka H, Lawson L, Squire SB, Coulter B, Ravn P, Brock I, Hart CA, Cuevas LE (2006) Risk for tuberculosis among children. *Emerg Infect Dis.* **12**(9):1383-8.
144. Stout JE, Menzies D. Predicting tuberculosis: does the IGRA tell the tale?(2008) *Am J Respir Crit Care Med* **177**:1055–7.
145. Richeldi L, Ewer K, Losi M, Roversi P, Fabbri LM, Lalvani A(2006). Repeated tuberculin testing does not induce false positive ELISPOT results. *Thorax* **61**:180.
146. Naseer A, Naqvi S, Kampmann B.(2007) Evidence for boosting Mycobacterium tuberculosis-specific IFN-gamma responses at 6 weeks following tuberculin skin testing. *Eur Respir J* **29**:1282–83.
147. Leyten EM, Prins C, Bossink AW, Thijsen S, Ottenhoff TH, van Dissel JT, Arend SM(2007) Effect of tuberculin skin testing on a Mycobacterium tuberculosis-specific interferon-gamma assay. *Eur Respir J* **29**:1212–6.
148. Igari H, Watanabe A, Sato T.(2007) Booster phenomenon of QuantiFERON-TB Gold after prior intradermal PPD injection. *Int J Tuberc Lung Dis* **11**:788–91.
149. Mariette X., Baron G., Tubach F., Liote F., Cmobe B., Miceli-Richard C., Flipo R-M., Goupille P., Allez M., Salmon D., Emilie D., Carcelain G., Ravaud P.(2012) Influence of replacing tuberculin skin test with ex vivo interferon γ release assays on decision to administer prophylactic antituberculosis antibiotics before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* **71**(11):1783-90
150. Bartalessi F., Vicidomini S., Goletti D., Fiorelli C., fiori G., Melchiorre D., Tortoli E., Mantella A., Benucci M., Giraldi E., Cerinic M.M., Bartolini A. (2009) Quantiferon-TB Gold and the TST are Both Useful for Latent Tuberculosis Infection Screening in autoimmune Diseases *Eur Respir J.* **33**:586-593
151. Bean AG, Roach DR, Briscoe H, (1999) Structural deficiencies in granuloma formation in TNF genotargeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol Mycobacterium tuberculosis infection, which is not compensated for by lymphotoxin. *J Immunol* **162**: 3504–11
151. Gomez-Reino J., Carrmona L., Descalzo MA., for the BIOBADASER group (2007) Risk of Tuberculosis in Patients Treated with Tumor Necrosis Factor Antagonists Due to Incomplete Prevention of Reactivation of Latent Infection. *Arthritis and Rheumatism* **57**:756-761
152. Champisi J, Young LS, Bermudez LE.(1995) Production of TNF-alpha,IL-6 and TGF-beta, and expression of receptors for TNF-alpha and IL-6, during murine Mycobacterium avium infection. *Immunology* **84**:549–54
153. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J (1995) Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice. *Immunity* **2**:561–72.
154. Wallis RS (2007) Reactivation of Latent Tuberculosis by TNF blockade: the Role of Interferon gamma. *J Invest Dermatol Symp Proc* **12**(1):16-21

155. Harris J, Hope J, Keane J (2008). Tumor Necrosis Factor Blockers Influence Macrophage Response to Mycobacterium Tuberculosis. *J Infect Dis* **198**:1842-50
156. Scallon B, Cai A, Solowski N (2002) Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* **301**:418–26
157. Saliu OY, Sofer C, Stein DS, Schwander SK, Wallis RS (2006) Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis* **194**(4):486-92
158. Rychly D., J. DiPiro(2005). Infections Associated with Tumor Necrosis Factor-Antagonists. *Pharmacotherapy* **25**(9):1181-1192
159. Burmester GR, Panaccione R, Gordon KB, McIlraith MJ, Lacerda AP (2013) Adalimumab: Long-term Safety in 23,458 Patients from Global Clinical Trials in Rheumatoid Arthritis, Juvenile Idiopathic Arthritis, Ankylosing Spondylitis, Psoriatic Arthritis, Psoriasis and Crohn's Disease *Ann Rheum Dis* **72**:517-524
160. Mariette X., van Vollenhoven R.F., Bykerk V., de Longueville M., Arendt C., Luijckens K., Cush J. (2012) Safety Update on Certolizumab Pegol in Patients with Active Rheumatoid Arthritis with Long Term Exposure *ACR- poster*
161. Singh JA, Noorbaloochi S, Singh G.(2010) Golimumab for rheumatoid arthritis: a systematic review. *J Rheumatol.* **37**(6):1096-104. .
162. Hsia E., Cush J., Matteson E., Beutler A., Doyle M., Hsu B., Xu S., Rahman M.(2013) Comprehensive Tuberculosis Screening Program in Patients with Inflammatory Arthritides Treated with Golimumab, a Human Anti-Tumor Necrosis Factor Antibody, in Phase III Clinical Trials. *Arthritis Care & Research* **65**(2):309-313
163. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K (2004) Tuberculosis infection in Patients With Rheumatoid Arthritis and the Effect of Infliximab Therapy. *Arthritis & Rheumatism* **50**(2):372-379
164. Askling J., M. Fored, L. Brandt, E. Baecklund, L. Bertilsson, L. Coöster, P. Geborek, L T. Jacobsson, S. Lindblad, J. Lysholm, S. Rantapaää-Dahlqvist, T. Saxne, V. Romanus, L. Klareskog, and N. Feltelius(2005). Risk and Case Characteristics of Tuberculosis in Rheumatoid Arthritis Associated With Tumor Necrosis Factor Antagonists in Sweden. *Arthritis and Rheumatism* **52**(7):1986-1992
165. Carmona L, Hernandez-Garcia C, Vadillo C, Pato E, Balsa A, Gonzalez-Alvaro I, Belmonte MA and the EMECAR Study Group (2003) Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* **30**:1436–9.
166. Seong S-S., C-B Choi J-H. Woo, K.w. Bae, C.I Joung, W-S Uhm, T-H. Kim, J-B Jun, D-H. Yoo, J-T Lee, s-C Bae (2007) Incidence of Tuberculosis in Korean Patients with Rheumatoid Arthritis(RA): Effects of RA Itself and of Tumor Necrosis Factor Blockers *J Rheumatol.* **34**(4):706-711
167. Keane J., Gershon S., Wise R., Mirable-Levens E., Kasznica J., Schwieterman W., Siegel J., Braun M. (2001) Tuberculosis Associated with Infliximab, A Tumor Necrosis Factor α -Neutralizing Agent *NEJM* **345**(15):1098-1104

168. Kim EM, Uhm WS, Bae SC, Yoo DH, Kim TH.(2011) Incidence of tuberculosis among korean patients with ankylosing spondylitis who are taking tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol.* **38**(10):2218-23
169. Dixon WG., Hyrich KL., Watson K. Lunt M., Galloway J., Ustianowski A., BSRBR Control Centre Consortium, Symmons M., on behalf of the BSR Biologics Register(2010) 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* **69**:522-528
170. Gomez-Reino J., Carmona L., Valverde VR., Mola EM., Montero MD, on behalf of the BIOBADASER Group (2003) Treatment of Rheumatoid Arthritis with Tumor Necrosis Factor Inhibitors May Predispose to Significant Increase in Tuberculosis Risk. *Arthritis and Rheumatism* **48**:2122-2127
171. Carmona L., Gomez-Reino J., Valverde VR., Montero D., Pascual-Gomez E., Mola EM, Carreno L., Figueroa M.,on behalf of the BIOBADASER Group (2005) Effectiveness of Recommendations to Prevent Reactivation of Latent Tuberculosis Infection in Patients Treated with Tumor Necrosis Factor Antagonists *Arthritis and Rheumatism* **52**:1776-1772
172. Tubach F., Salmon D., Ravaud P., Allanore Y., Goupille P., Breban M., Pallot-Prades B., Pouplin S., Sacchi A., Chichemanian R.M., Bretagne S., Emilie D., Lemann M., Lortholary O., Mariette X., for the Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group.(2009) Risk of Tuberculosis Is Higher with Anti-Tumor Necrosis Factor Monoclonal Antibody Therapy Than With Soluble Tumor Necrosis Factor Receptor Therapy. *Arthritis & Rheumatism* **60**(7):1884-1894
173. Nordgaard-Larsen I., Dahlerup JF., Belard E., Gerstoft J., Kjeldsen J., Kragballe K. Ravn P., Juul Sorensen I., Theede K., Tjellesen L. (2012) Guidelines for Screening, Prophylaxis and Critical Information Prior to Initiating Anti-TNF-Alpha Treatment. *Dan Med J* **59**(7): C4480
174. Elbek O., M.Uyar, N. Aydin, S. Borecki, N. Bayram, H. Bayram, O. Dikensoy (2009). Increased Risk of Tuberculosis in Patients Treated with Antitumor Necrosis Factor alpha. *Clin Rheumatol*; **28**:421-426
175. Abreu C, Magro F, Santos-Antunes J, Pilao A, Rodriguez-Pinto E, Bernardo A, Maquina S, Vilas-Boas F, Lopes S, Macedo G, Sarmiento A (2013) Tuberculosis in anti TNF-a Treated Patients Remains a Problem in Countries with an Intermediate Incidence: Analysis of 25 Patients Matched with a Control Population *J Crohns Colitis* pii:S1873-9946(13)00108-6
176. Aguiar Nobre C., Roseli Monteiro Callado M., Rubens Costa Lima J., Wagner Poti Gomes K., Vasconcelos Mesquita Martiniano G., Pinto Vieira W (2011) Tuberculosis Infection in Rheumatic Patients with Infliximab Therapy: Experience with 157 Patients *Rheumatol Int* **32**:2769-2775
177. Sichletidis L., Settas L., Spyrtos D., Chloros D., Patakas D.(2006) Tuberculosis in Patients Receiving Anti-TNF Agents Despite Chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* **10**(10):1127-1132

178. Aggarwal R, Manadan AM, Poliyedath A, Sequira W, Block JA (2009). Safety of Etanercept at High Risk for Mycobacterial Tuberculosis Infections. *J Rheumatol* **36**(5):914-17
179. Delabaye I, De Keyser F; REMITRACT study group.(2010) 74-Week Follow-up of Safety of Infliximab in Patients with Refractory Rheumatoid Arthritis *Arthritis Research and Therapy* **12**:R121
180. Kirman J, McCoy K, Hook S, Prout M, Delahunt B, Orme I, Frank A, Le Gros G(1999) CTLA-4 Blockade Enhances the Immune Response Induced by Mycobacterial Infection but Does Not Lead to Increased Protection. *Infection and Immunity* **67**(8):3786-3792
181. Bigbee CL, Gonchoroff DG, Vratsanos G, Nadler SG, Haggerty HG, Flynn JL (2007). Abatacept Treatment Does Not Exacerbate Chronic Mycobacterium Tuberculosis Infection in Mice. *Arthritis and Rheumatism* **56**(8):2557-2565
182. Storage JA, Noorbaloochi S, Singh G (2010) Description of the Efficacy and Safety of Three New Biologics in the Treatment of Rheumatoid Arthritis *Korean J Intern Med* **25**(1):1-17
183. Settas LD, Tsimirikas G, Vosvotekas G, Triantafyllidou E, Nicolaidis P (2007).Reactivation of pulmonary tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with IL-1 receptor antagonists (anakinra). *J Clin Rheumatol.* **13**(4):219-20
184. Maglione PJ, Xu J, Chan J. (2007) B cells moderate inflammatory progression and enhance bacterial containment upon pulmonary challenge with Mycobacterium TB. *J Immunol* **178**:7222–34.
185. Lee Y-H., Bae S-C., Song G-G.(2011) The Efficacy and Safety of Rituximab for the Treatment of Active Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review and Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Rheumatol Int* **31**:1493-1499
186. Mohrbacher A.(2005) B cell non-Hodgkin Lymphoma: Rituximab Safety Experience. *Arthritis Research and Therapy* **7**(suppl 3):S19-S25
187. Mariette X., Gottenberg J-E., Ravaud P. (2011) Registries in Rheumatoid Arthritis and Autoimmune Diseases: Data from the French Registries. *Rheumatology* **50**:222-229
188. Johnson R, Baqi S. Coccidioidomycosis. *Infectious Disease:Diagnosis and treatment of human mycoses* p.p.295-315
189. Burr ML, Malaviya AP, Gaston JH, Carmichael AJ, Ostor AJ(2008) Rituximab in rheumatoid arthritis following anti-TNF-associated tuberculosis. *Rheumatology (Oxford)* **47**(5):738-9.
190. Winthrop K., Yamashita S., Beekmann E., Polgreen P.M. on behalf of IDSAEIN (2008) Mycobacterial and Other Serious Infections in Patients Receiving Anti-Tumor Necrosis Factor and Other Newly Approved Biologic Therapies: Case Finding Through the Emerging Infection Network *Clinical Infectious Diseases* **46**:1738-40
191. Amgen Letter. DenosumabProlia® (Denosumab) and the Immune System in Postmenopausal Women with Osteoporosis GR MIL Prolia Immune System English Local
192. CG33 (2011) Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis and Measures for its Prevention and Control. NICE guidance

193. MMWR (2010) Updated Guidelines for Using Interferon Gamma Release Assays to Detect Mycobacterium tuberculosis Infection — *MMWR* **59**;RR-5
194. Ελληνικό αρχείο βιολογικών θεραπειών 2013. *Εγχειρίδιο χρήσης βιολογικών παραγόντων στην κλινική πράξη* σ.σ. 37-38
195. Zink A., Manger B., Kaufmann J., Eisterhew C., Krause A., Listing J., Strangfeld A. (2013) Evaluation of the RABBIT Risk Score for Serious Infections. *Ann Rheum Dis* **0**:1-4
196. Cooray D, Moran R, Broumand A., Bagheri S, Louie J.S., Furst DE, KarpouzasGA (2009) Serial Re-Screening in High Risk Patients On Anti-TNF-α Therapy Validate CDC Recommendations for Monitoring TB Risk *ACR poster*
197. Fuchs I., Avnon L., Freud T., Abu-Shakra M. (2009) repeated Tuberculin Skin Testing Following Therapy with TNF-alpha Inhibitors *Clin Rheumatol* **28**:167-172
198. Park JH, Seo GY, Lee JS, Kim TH, Yoo DH (2009).Positive conversion of tuberculin skin test and performance of interferon release assay to detect hidden tuberculosis infection during anti-tumor necrosis factor agent trial *J Rheumatol.* **36**(10):2158-63.
199. Tortoli E.(2003) Impact of genotypic studies on mycobacterial taxonomy: the new mycobacteria of the 1990's. *Clin Microbiol Rev* **2**:319–354
200. O'Brien RJ,Geiter LJ, Snider DE.(1987) The epidemiology of nontuberculous mycobacterial diseases in the United States: results from a national survey. *Am Rev Respir Dis* **135**:1007–1014
201. Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA, Catanzaro A, Daley C, Gordin F, Holland SM, Horsburgh R, Huitt G, Iademarco MF, Iseman M, Olivier K, Ruoss S, von Reyn CF, Wallace RJ Jr, Winthrop K; ATS Mycobacterial Diseases Subcommittee; American Thoracic Society; Infectious Disease Society of America (2007) An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* **175**(4):367-416
202. Cassidy P., Hedberg K., Saulson A., McNelly E., Winthrop K (2009) Nonturculous Mycobacterial Disease Prevalence and Risk Factors: A Changing Epidemiology *Clinical Infectious Diseases* **49**: e124-9
203. Winthrop KL., Baxter R., Liu L., Varley CD., Curtis JR., Baddley JW., McFarland B., Austin D., Radcliffe L., Suhler EB., Choi D., Rosenbaum JT., Herrinton LJ.,(2012) Mycobacterial diseases and antitumour Necrosis Factor Therapy in USA *Ann Rheum Dis* **doi:10.1136/annrheumdis-2011-200690**
204. Mori S., Tokuda H., Sakai F., Johkoh T., Mimori A., Nishimoto N., Tasaka S., Hatta K., Matsushma H. Kaiose S., Kaneko A., Makino S., Minota S., Yamanda T., Akawaga S., Kurashima A., NTM-BIORA (2012) Radiological Features and Therapeutic Responses of Pulmonary Non-Tuberculous Mycobacterial Disease in Rheumatoid Arthritis Patients Receiving Biological Agents: A retrospective multicenter Study in Japan *Mod Rheumatol* **22**:727-737
205. Lutt JR., Pisculi ML., WeinblattME., Deodhar A., Winthrop KL.(2008) Severe Nontuberculous Mycobacterial Infection in 2 Patients Receiving Rituximab for Refractory Myositis *J Rheumatol* **35**(8):1683-85

206. Thompson A., Rieder S., Pope J. Tumor Necrosis Factor Therapy and the Risk of Serious Infection and Malignancy in Patients with Early Rheumatoid Arthritis. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arthritis & Rheumatism* **63**(6):1479-1485
207. Reherrmann B., Ferrari C., Pasquinelli C., Chisari FV. (1996) The hepatitis B virus persists for decades after patients' recovery from acute viral hepatitis despite active maintenance of a cytotoxic T lymphocyte response. *Nat Med.***2**:1104-1108
208. Fisher C., Agosti J., Opal S., Lowry S., Balk R., Sadoff J., Abraham E., Schein R., Benjamin E., for the Soluble TNF receptor sepsis Study Group (1996) Treatment of Septic Shock with the Tumor Necrosis Factor Receptor:Fc Fusion Protein. *NEJM* **334**(26):1697-1702
209. Au K., Reed G., Curtis J., Kremer J., Greenberg J., Strand V., Furst D., on behalf of the CORRONA Investigators(2011). High Disease Activity Is Associated with an Increased Risk of Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* **70**:785-791
210. Doran M., Crowson C., Pond G., O' Fallon M., Gabriel S.(2002) Predictors of Infection in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis & Rheumatism* **46**(9):2294-2300
211. van der Veen MJ, van der HA, Kruize AA, Bijlsma JW (1994). Infection rate and use of antibiotics in patients with rheumatoid arthritis treated with methotrexate. *Ann Rheum Dis* **53**:224-8
212. Doran M., Crowson C., Pond G., O' Fallon M., Gabriel S.(2002). Frequency of Infection in Patients with Rheumatoid Arthritis Compared with Control: A Population Base Study. *Arthritis Rheum* **46**(9):2287-93
213. Κωστογλου-Αθανασίου Ι. Γεροδήμος Χ., Δαδήρας Ν., Μπατσίλα Ε., Κουτσικά Ε., Καραχάλιος Γ. (2009) Επιπολασμός της λοίμωξης της ηπατίτιδας Β σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα στη Β. Ελλάδα *Συνέδριο εσωτερικής παθολογίας, περίληψη* **124**
214. Sung JL., Chen DS., Lai MY(1984) Epidemiological study on hepatitis B virus infection in Taiwan *Clin J Gastroenterol* **1**:1-9
215. Wang Y., Luo XM., Yang D., Zhang J., Zhuo HY., Zhang J., Jiang Y. (2013) Testing for hepatitis B infection in prospective chemotherapy patients: A retrospective study. *World J Gastroenterol* **14**:923-930
216. Hoofnagle JH. (2009) Reactivation of hepatitis B *Hepatology* **49**:S156-65
217. Milloning G., Kern M., Ludwiczek O., Nachbaur K., Vogel W. (2006) Subfulminant hepatitis B after infliximab in Crohn's disease patients: need for HBV screening? *World J Gastroenterol* **12**:974-6
218. Ojira K., Naganuma M., Ebinuma H., Kunimoto H., Tada S., Ogata H., Iwao Y., Saito H., Hibi T.(2008) Reactivation of hepatitis B in a patient with Crohn's disease treated using infliximab. *J Gastroenterol* **43**: 397-401
219. Esteve M., Saro C., Gonzalez-Huix F., Suarez F., Forne M., Viver JM. (2004) Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis *Gut* **53**: 1363-5
220. Kim Y., Bae S-C., Sung Y-K., Kim T-H., Jun J-M., Yoo D-H., Kim T., Sohn J., Lee H-S. (2010) Possible reactivation of potential Hepatitis B virus occult infection by tumor necrosis factor- α blocker in the treatment

- of rheumatic diseases *The J of Rheumatology* 37:2;doi:10.3899/jreum.090436
221. Lan J-L., Chen y-M., Hsieh T-Y., Chen Y-H., Hsieh C-W., Chen D-Y., Yang S-S. (2011) Kinetics of viral loads and risk of hepatitis B reactivation in hepatitis B core antibody positive rheumatoid arthritis patients undergoing anti-tumour necrosis alpha therapy *Ann Rheum Dis* **70**:1719-1725
 222. Mori S. (2011) Past hepatitis B virus infection in rheumatoid arthritis patients biological and/or nonbiological disease-modifying antirheumatic drugs. *Mod Rheumatol* **21**:621-627
 223. Charpin C., Guis S., Colson P., Borentain P., Mattei J-P., Alcaraz P., Balandraud N., Thomachot B., Roudier J. Gerolami R.(2009) Safety of TNF-blocking agents in rheumatic patients with serology suggesting past hepatitis B state: results from a cohort of 21 patients. *Arthritis Research and Therapy* **11**:R179
 224. Tamori A., Koike T., Goto H., Wakitanni S., Tada M., Morikawa H., Enomoto M., Inaba M., Nakatani T., Hino M., Kawada N. (2011) Prospective Study of Reactivation of Hepatitis B Virus in Patients with Rheumatoid Arthritis who Received Immunosuppressive Therapy: Evaluation of Both HBsAg-positive and HBsAg-negative Cohorts. *J Gastroenterol* **46**:556-564
 225. Caporali R., Bobbio-Pallavicini F., Atzeni F., Sakellariou G., Caprioli M., Montecucco C., Sarzi-Puttini P. (2010) Safety of Tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/Anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic disease. *Arthritis Care and Research* **62**:749-754
 226. Marcellin P, Heathcote EJ, Buti M, Gane E, de Man RA, Krastev Z, Germanidis G, Lee SS, Flisiak R, Kaita K, Manns M, Kotzev I, Tchernev K, Buggisch P, Weilert F, Kurdas OO, Shiffman ML, Trinh H, Washington MK, Sorbel J, Anderson J, Snow-Lampart A, Mondou E, Quinn J, Rousseau F(2008) Tenofovir disoproxil fumarate versus adefovir dipivoxil for chronic hepatitis B. *N Engl J Med* **359**:2442-2455
 227. Roux C., Brocq O., Breuil V., Albert C., Euller-Ziegler L. (2006) Safety of anti-TNF alpha therapy in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathies with concurrent B or chronic C hepatitis *Rheumatology* **45**:1294-1297
 228. Carroll M., Bond M. (2007) Use of Tumor Necrosis Factor -alpha in Patients with Chronic Hepatitis B Infection. *Semin Arthritis Rheum* **38**:208-217
 229. Yazdani J., Calabrese L. (2010) Preventing Hepatitis B Reactivation in Immunosuppressed Patients: Is it Time to Revisit the Guidelines? *Arthritis Care & Research* **62**(5):585-589
 230. Flowers MA, Heathcote J, Wanless IR, Sherman M, Reynolds WJ, Cameron RG, Levy GA, Inman RD.(1990) Fulminant hepatitis as a consequence of reactivation of hepatitis B virus infection after discontinuation of low-dose methotrexate therapy. *Ann Intern Med* **112**(5):381-382
 231. Narvaez J, Rodriguez-Moreno J, Martinez-Aguila MD, Clavaguera MT(1998) Severe hepatitis linked to B virus infection after withdrawal of low dose methotrexate therapy. *J Rheumatol* **10**:2037-2038

232. Hagiwara H, Kubota T, Komano Y, Kurosaki M, Watanabe M, Miyasaka N (2004) Fulminant hepatitis in an asymptomatic chronic carrier of hepatitis B virus mutant after withdrawal of low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* **22**(3):375–376
233. Tan J., Zhou J., Zhao P., Wei J. (2012) Prospective study of HBV reactivation risk in rheumatoid arthritis patients who received conventional disease modifying antirheumatic drugs. *Clin Rheumatol* **31**:1169-1175
234. Tsutsumi Y., Ogasawara R., Kamihara Y., Ito S., Yamamoto Y., Tanaa J., Asaka M., Imamura M. (2009) Rituximab Administration and Reactivation of HBV. *Hepatitis Research and Treatment* 2010 182067 8 pages
235. Suzuki F, Kumada H, Nakamura H (2006) Changes in viral loads of lamivudine-resistant mutants and evolution of HBV sequences during adefovir, dipivoxil therapy. *J Med Virol* **78**:1025-34
236. Pein SN., Ma MC., Wang MC., Kuo CY., Rau KM., Su CY., Chen CH. (2012) Analysis of hepatitis B surface antibody titers in B cell lymphoma patients after rituximab therapy. *Ann Hematol* **91**:1007-1012
237. Tsubouchi et al (2009). "Prevention of immunosuppressive therapy or chemotherapy-induced reactivation of hepatitis B virus infection-joint report of the intractable Liver Disease Study Group of Japan and the Japanese Study Group of the Standard Antiviral Therapy for Viral Hepatitis *Acta Hepatologica Japonica* **50**(1);38-42
238. Tsutsumi Y., Shigematsu A., Hashino S., Tanaka J., Chiba K., Masauzi N., Kobayashi H., Kurosawa M., Iwasaki H., Morioka M., Asaka M., Imamura M. (2009) Analysis of reactivation of hepatitis B virus in the treatment of B cell non-Hodgkin lymphoma in Hokkaido. *Annals of Hematology* **88**(4):375-377
239. Gisbert J., Villagrasa J., Rodriguez-Nogueiras A., Chaparro M (2012). Efficacy of Hepatitis B Vaccination and Revaccination and Factors Impacting on Response in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Am J Gastroenterol* **107**:1460-1466
240. Hoofnagle JH. (2002) Course and outcome of hepatitis C *Hepatology* **36**:S21-S29
241. Alter MJ (2007) Epidemiology of Hepatitis C virus infection *World J Gastroenterol* **13**:2436-41
242. Fukuda R., Ishimura N., Ishihara S., Chowdhury A., Moriyama N., Nogami C., Miyake T., Niigaki M., Tokuda A., Saton S., Sakai S. Agaki S., Watanabe M., Fukumoto S. (1996) Intrahepatic expression of pro-inflammatory cytokine mRNAs and interferon efficacy in chronic hepatitis *Hepatology* **23**:210-17
243. Tsai S-L., Liaw Y-F., Chen M-H., Huang C-Y., Kuo G. ((1997) Detection of Type 2-like t-Helper Cells in Hepatitis C Virus Infection: Implications for Hepatitis C Virus Chronicity. *Hepatology* **25**(2):449-458
244. Zein NN., Etanercept Study Group (2005) Etanercept as an Adjuvant to Interferon and Ribavirin in Treatment-Naive Patients with Chronic Hepatitis C Virus Infection: a Phase 2 Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Study. *J Hepatol* **42**(3):315-22

245. FDA (2004) Safety alerts for drugs , biologics, medical devices, and dietary supplements. Remicade Washington DC:FDA 2004 <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/SafetyInformation/SafetyAlertforHumanMedicalProducts/ucm166901>
246. Ferri C., Ferracciolo G., Ferrari D., Galeazzi M., Lapadula G., Montecucco C., Triolo G., Valentini G., Valesini G., GISEA group (2008) Safety of anti-tumor necrosis factor alpha therapy in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C virus infection. *J Rheumatol* **35**(10):1944-9
247. Peterson J., Hsu F., Simkin P., Wener M (2003) Effect of tumour necrosis factor a antagonists on serum transaminaes and viremia in patients with rheumatoid arthritis and chronic hepatitis C infection *Ann Rheum Dis* **62**:1078-1082
248. Li S., Kaur P., Chan V., Berney S. (2009). Use of tumor necrosis factor-a (TNF-a) antagonists infliximab,etanercept and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid qrthritis and hepatitis B or C: a retrospective record review of 11 patients. *Clin Rheumatol* **28**:787-791
249. Vauloup C., Krzyiek R., Greangeot-Keros L., Wendling D., Goupille P., Brault R., Brousse C., Mariette X., Emilie D. (2006) Effects of tumor necrosis factor antagonist treatment on hepatis C-related immunological abnormalities *Eur. Cytokine Netw* **17**:290-3
250. Parke F., reveille J. (2004) Anti-Tumor Necrosis Factor Agents for Rheumatoid Arthritis in the Setting of Chronic Hepatitis C Infection. *Arthritis Care & Research* **51**:800-804
251. Cavazzana I., Ceribelli A., Cattaneo R., Franceschini F. (2008) Treatment with etanercept in six patients with chronic hepatitis C infection and systemic autoimmune disease. *Autoimmunity reviews* **8**:104-106
252. Cansu D., Kasifoglu T., Korkmaz G. (2007) Short-Term Course of Chronic Hepatitis B and C Under Treatment with Etanercept Associated with Different Disease Modifying Antirheumatic Drugs without Antiviral Prophylaxis. *J Rheumatol* **35**(3): 421-424
253. Brunasso A., Puntoni M., Gulia A., Massone C.(2011) Safety of Anti-Tumour Necrosis Factor Agents in Patients with Chronic Hepatitis C Infection: A Systematic Review *Rheumatology* **50**:1700-1711
254. Arase Y., Ikeda K., Chayama K., Murashima N., Tsubota A., Suzuki Y., Saitoh S., Kobayashi M., Suzuki F., Kumada H. (2000) Fluctuation patterns of HCV-RNA serum level in patients with chronic *hepatitis J. Gastroenterol* **35**:221-5
255. Kyrilagkitsis I., Portmann B., Smith H., O'Grady J., Cramp ME (2003) Liver histology and progression of fibrosis in individuals with chronic hepatitis C and persistently normal ALT *Am J Gastroenterol* **98**(7):1588-93
256. Sagnelli e., Pisaturo M., Sagnelli C., Coppola N. 2012) Rituximab-Based Treatment, HCV Replication, and Hepatic Flares *Cli Developmental Immunology* Article ID **945950**, 5 pages doi:1155/2012/945950
257. Zaja F., De Vita S., Mazzaro C., Sacco S., Damiani D., De Marchi G., Michelutti A., Baccarani M., Fanin R., Ferraccioli G. (2003) Efficacy

- and Safety of Rituximab in Type II Mixed Cryoglobulinemia. *Blood* **101**:3827-3834
258. Lake-Bakaar G., Dustin L., Mc Keating K., Freeman V., Frost S. (2007) Hepatitis C Virus and Alanine Aminotransferase Kinetics Following B-lymphocyte Depletion With Rituximab: Evidence for a Significant Role of Humoral Immunity in the Control of Viremia in Chronic HCV Liver Disease. *Blood* **109**:845-846
 259. Pietrogrande M., De Vita S., Zignego A., Pioltelli P., Sansonno D., Sollima S., Atzeni F., Saccardo F. et al (2011) Recommendations for the Management of Mixed Cryoglobulinemia Syndrome in Hepatitis C Virus-Infected Patients. *Autoimmunity Reviews* **10**:444-454
 260. Rogan MP., Thomas k Fatal milary coccidioidomycosis in a patient receiving infliximab therapy. *Journal of Medical Case Reports* **1**:79
 261. Sellam J, Bouvard B, Masson C, Rousiere M, Villoutreix C, Lacombe K, Khanine V, Chennebault JM, Leclech C, Audran M, Berenbaum F (2007)Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Joint Bone Spine* **74**:197-200
 262. Gaylis N.(2003) Infliximab in the treatment of an HIV positive patient with Reiter's syndrome. *J Rheumatol* **30**:407–11
 263. Beltran B, Nos P, Bastida G, Iborra M, Hoyos M, Ponce J. (2006)Safe and effective application of antiTNF-a in a patient infected with HIV and concomitant Crohn's disease *Gut* **55**(11):1670-1
 264. Aboulafia D, Bundow D, Wilske K, Ochs UI (2007) Etanercept for the treatment of human immunodeficiency virus-associated psoriatic arthritis. *Mayo Clin Proc* **75**:1093–8.
 265. Cepeda E., Williams F., Ishimori M., Weisman M., Reveille J. (2008) The Use of Anti-Tumour Necrosis Factor Therapy in HIV-Positive Individuals with Rheumatic Disease. *Ann Rheum Dis* **67**:710-712
 266. Insinga RP, Itzler RF, Pellissier JM, Saddier P, Nikas AA.(2005)The incidence of herpes zoster in a United States administrative database. *J Gen Intern Med* **20**:748-53
 267. Yih WK, Brooks D., Lett S., Jumaan A., Zhang Z., Clements C. seward J. (2005) The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998–2003. *BMC Public Health* **5**:68.
 268. Smitten AL., Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, Chan KA (2007) Rheumatoid Arthritis in the United States and the United Kingdom *Arthritis and Rheum* **57**:1431-1438
 269. Winthrop KL, Baddley JW, Chen L, Liu L, Grijalva CG, Delzell E, Beukelman T, Patkar NM, Xie F, Saag KG, Herrinton LJ, Solomon DH, Lewis JD, Curtis JR (2013) Association between the initiation of anti-tumor necrosis factor therapy and the risk of herpes zoster. *JAMA* **309**(9):887-895
 270. Greenberg J., Reed G., Kremer J., Tindall E., Kavanaugh A., Zheng C., Bishai W.,Hochberg M. on behalf of the CORRONA investigators (2009)Association of methotrexate and TNF antagonists with risk of infection outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* **69**(2): 380-386

271. McDonald JR, Zeringue AL, Caplan L, Ranganathan P, Xian H, Burroughs TE, Fraser VJ, Cunningham F, Eisen SA (2009) Herpes zoster risk factors in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. *Clin Infect Dis* **48**:1364-71
272. Wolfe F., Michaud K., Chakravarty EF. (2006) Rates and predictors of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis and non-inflammatory musculoskeletal disorders. *Rheumatology* **45**:1370-1375
273. Leung VS, Nguyen MT, Bush TM (2004) Disseminated primary varicella after initiation of infliximab for Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* **99**:2503-4
274. Vonkeman H, ten Napel C, Rasker H, van de Laar M (2004) Disseminated primary varicella infection during infliximab treatment. *Journal of Rheumatology*. **31**:2517–8
275. Kinder A, Stephens S, Mortimer N, Sheldon P (2004) Severe herpes zoster after infliximab infusion. *Postgrad Med J* **80**:26
276. Tresch S, Trueb RM, Kamarachev J, French LE, Hofbauer GF (2009) Disseminated Herpes Zoster Mimicking Rheumatoid Vasculitis in a Rheumatoid Arthritis Patient on Etanercept. *Dermatology* **219**(4):347-9
277. Becart S, Segaert S (2008) Recurrent varicella in an adult psoriasis patient treated with etanercept. *Dermatology*. **217**:260–1.
278. Lee HH Song IH, Friedrich M, Gauliard A, Detert J, Rowert J, Audring H, Kary S, Burmester GR, Sterry W, Worm M (2007) Cutaneous side effects in patients with rheumatic diseases during application of tumour necrosis factor -alpha antagonists. *British J of Rheum* **156**:486-91
279. Holman RC., Torok T.J., Belay ED., Janssen RS, Schonberger LB. (1998) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in the United States 1974-1994: Increased Mortality Associated with HIV Infection. *Neuroepidemiology* **179**(6): 303-309
280. Weber T., Trebst C., Frye S., Cinque P., Vago L., Sindic C.J., Schultz-Schaeffer W.J., Kretzschmar HA., Enzensberger W., Hunsmann G., Luke W.(1997) Analysis of the Systemic and Intrathecal Humoral Immune Response in Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *J Infect Dis* **176**(1):250-4
281. FDA(2009). FDA statement on the voluntary withdrawal of raptiva from the US market. <http://www.fda.gov/bbs/topics/NEWS/2009/NEW01992.html>
282. Carson K., Evens A., Richey E., Habermann T., Focosi D., Seymour J., Laubach J., Bawn S., Gordon L., et al. (2009) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy after Rituximab Therapy in HIV-Negative Patients : A Report of 57 Cases from the Research on Adverse Drug Events and Reports Project. *Blood* **113**:4834-4840
283. Keene D., Legare C., Taylor E., Gallivan J., Mah Cawthorn G., Vu D. (2011) Monoclonal Antibodies and Progressive Multifocal Leukoencephalopathy. *Can J Neurol Sci* **38**:565-571
284. Graaf-Radford J., Robinson M., Warsame R., Matterson E., Eggers S., Keegan M.(2012) Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in a Patient Treated with Etanercept. *The Neurologist* **18**:85-87
285. Arkema E., van Vollenhoven R., Askling J., ARTIS Study group (2012) Incidence of Progressive Multifocal Leukoencephalopathy in Patients

- with Rheumatoid Arthritis: A National Population-Based Study. *Ann Rheum Dis* **71**:1865-1867
286. Bharat A., Xie F., Beukelman T., Chen L., Calabrese L., Delzell E., Grijalva CG., Patkar N., Saag K., Winthrop K., Curtis JR., (2012) Incidence and Risk Factors for Progressive Multifocal Leucoencephalopathy among Patients with Selected Rheumatic Diseases. *Arthritis Care Res* **64**(4):612-615
 287. Wolf F., Mitchell DM., Sibley JT., Fries JF, Bloch DA, Williams CA, Spitz PW, Haq M., Kleinheksel SM, Cathey MA. (1994) The mortality of Rheumatoid Arthritis. *Arth & Rheum* **37**:481-94
 288. Kaine J., Kivitz A., Birbara C., Allison L. (2007) Immune Responses Following Administration of Influenza and Pneumococcal Vaccines to Patients with Rheumatoid Arthritis Receiving Adalimumab. *Journal of Rheumatology* **34**:272-279
 289. Fomin I., Caspi D., Levy V., Varsano N., Shalev Y., Paran D., Levartovsky D., Litinsky I., Kaufman I., Wigler I. Mendelson E., Elkayam O. (2006) Vaccination Against Influenza in Rheumatoid Arthritis: The Effect of Disease Modifying Drugs, Including TNF α Blockers. *Ann Rheum Dis* **65**:191-194
 290. Gelinck L., van der Bijl A., Beyer W., Visser L., Huizinga T., van Hogezaand R., Rimmelzwaan G., Kroon F. (2008) The Effect of Anti-Tumor Necrosis Factor α Treatment on the Antibody Response to Influenza Vaccination. *Ann Rheum Dis* **64** Supp III:181
 291. Kobie j., Zheng B., Barnes M., Ritchlin C., Tabechian D., Anandarajah A., Looney J., Thiele R., Anolik J., Coca A., Wei C., Rosenberg A., Feng C., Treanor J., Lee E-H., Sanz I. (2011) Decreased Influenza-Specific B Cell Response in Rheumatoid Arthritis Patients Treated with Anti-tumor Necrosis Factor. *Arthritis Research & Therapy* **13**:R209
 292. Kivitz AJ., Schechtman J., Texter M., Fichtner A., Chartash EK (2011) Assessment of Immune Responses to Pneumococcal and Influenza Vaccines in Patients With Rheumatoid Arthritis Receiving Certolizumab Pegol ACR-poster
 293. Salemi S., Picchianti-Diamanti A., Germano V., Donatelli I., Di Martino A. Facchini M., Nisini R., Biselli R., Ferlito C., Poppesta E., Cappella A., Milanetti F., Rossi F., Amodeo R., Tabacco F., Di Rosa R., Lagana B., D'Amelio R. (2010) Influenza Vaccine Administration in Rheumatoid Arthritis Patients Under Treatment with TNF α Blockers: Safety and Immunogenicity. *Clinical Immunology* **134**:113-120
 294. Elkayam O., Bashkin A., Mandelboim M., Litinsky I., Comaheshter D., Levartovsky D., Mendelson E., Wigler I., Caspi D., Paran D. (2010), The effect of infliximab and timing of vaccination on the humoral response to influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis *Semin Arthritis Rheum* **39** (6):442-7
 295. Mori S. et al, Impact of Tocilizumab therapy on antibody response to influenza vaccine in patients with rheumatoid arthritis *Ann Rheum Dis* **71**:2006-2010
 296. Takata T., Suzumiya J., Ishikawa T., Takalatsu Y., Ikematsu H., Tamura K. (2009) Attenuated antibody reaction for the primary antigen but not for the recall antigen of influenza vaccination in patients with

- non-Hodgkin B-cell lymphoma after the administration of rituximab. *J Clin Exp Hematop* **49**:9-13
297. Oren S., Mandelboim M., Braun-Moscovici Y., Paran D., Ablin J., Litinsky I., Comaneshter D., Levartovsky D., Mendelson E., Azar R., Wigler I., Balmir-Gurman A., Caspi D., Elkayam O (2008) Vaccination against influenza in patients with rheumatoid arthritis:the effect of rituximab on the humoral response *Ann Rheum Dis* **67**:937-941
 298. Arad U.Tzadok S., Amir S., Mandelboim M., Mendelson E.,Wigler I., Sarbaquil-Maman H., Paran D., Caspi D.,Elkayam O. (2011) The cellular immune response to influenza vaccination is preserved in rheumatoid arthritis patients treated with Rituximab *Vaccine* **29**:1643-1648
 299. Visvanathan S., Keenan GF., Baker DG., Levinson Al., Wagner CL (2007) Response to Pneumococcal Vaccine in patients with Early Rheumatoid Arthritis Receing Infliximab plus Methotrexate or Methotrexate Alone *The Journal of Rheumatology* **34**:952-957
 300. Mease PJ., Ritchlin CT., Martin RW, Gottlieb AB., Baumgartner SW., Burge DJ., Whithmore JB. (2004) Pneumococcal Vaccine Response inPsoriatic Arthritis Patients During Treatment with Etanercept. *Rheumatology* **31**(7):1356-61
 301. Kapetanovic M., Saxne T., Sjöholm A., Truedsson L., Jonsson G., Geborek P.(2006) Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in pateints with rheumatid arthritis. *Rheumatology* **45**:106-111
 302. Gelinck L.B.S., van der Bijl A., Visser L., Huizinga T., van Hogezaand R., Rijkers G., Kroon F. (2008) Synergistic immunosuppressive effect of ant-TNF combined with methotrexate on antibody responses to the 23valent pneumococcal polysaccharide vaccine. *Vaccine* **26**:3528-3533
 303. Kapetanovic M., Roseman C., Jonsson G., Truedsson L. (2011) Heptavalent Pneumococcal Conjugate Vaccine Elicits Similar Antibody Response as Standard 23-Valent Polysaccharide Vaccine in Adult Patients with RA Treated with Immunomodulating Drugs. *Clin Rheumatol* **30**:1555-1561
 304. Mori S. Ueki Y., Akeda Y., Hirakata N., Oribe M., Shiohira Y., Hidaka T., Oishi K. (2013) Pneumococcal polysaccharide vaccination in rheumatoid arthritis patients receiving tocilizumab therapy *Ann Rheum Dis* **0**:1-5 doi10.1136/annrheumdis-2012-202658
 305. Tay L., Leon F., Vratsanos G., Raymond R., Corbo M. (2007) Vaccination Response to Tetanus Toxoid and 23-Valent Pneumococcal Vaccines Following Administration of a Single Dose of Abatacept: Arandomized, Open-Label, Parallel Group Study in Healthy Subjects. *Arthritis Research & Treatment* **9**:R38
 306. Bingham III C., Looney J., Deodhar A., Halsey N., Greenwald M., Coddling C., Trzaskoma B., Martin F., Agarwal S.,Kelman A.(2010) Immunization responses in rheumatoid arthritis patients treated with rituximab. *Arthritis and Rheumatism* **62**:64-74
 307. Rehnberg M., Brisslert M., Amu S., Zendjanchi K., Hawl G., Bokarewa M. (2011) Vaccination Response to Protein and Carbohydrate Antigens

- in Patients with Rheumatoid Arthritis After Rituximab Treatment. *Arthritis Research and therapy* **12**:R111
308. Elkayam O., Yaron M., Caspi D. (2002) Safety and Efficacy of Vaccination Against Hepatitis B in Patients with Rheumatoid Arthritis. *Ann Rheum Dis* **61**(7):623-5
 309. Gisbert J., Menchen L., Garcia-Sanchez V., Marin I., Villagrasa J., Chaparro M. (2012) comparison fo the Effectiveness of Two Protocols for Vaccination (Standard and Double Dose) Against Hepatitis B Virus in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Aliment Pharmacol ther* **35**:1379-1385
 310. van der Kolk LE, Baars JW, Prins MH., van Oers Mh 2002) Rituximab Treatment Results in Impaired Secondary Humoral Immune Responsiveness. *Blood* **100**(6):2257-9
 311. Dunham A., Khan S., Stansberry J., Kolasinski S., Tsai D., Pullman-Mooar S., Barnack F., Striebich C., Looney RJ., Prak ET., Kimberly R., Zhang Y., Eisenberg R. (2008) Variability in the Biological Response to Anti-CD20 B Cell Depletion in Systemic Lupus Erythematosous. *Ann Rheum Dis* **67**(12):1724-31
 312. Poss R. Thornhill TS., Ewald FC., Thomas WH., Batte NJ., Sledge CB. (1984) Factors influencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* **182**:117-26
 313. Wilson MG., Kelley K., Thornhill TS. (1990) Infection as a complication of total knee arthroplasty: Risk factors and treatment in sixty seven cases *J Bone Joint Surg Am* **72**:878-83
 314. Mooney DP.. O'Reilly M., Gamelli RL(1990)) Tumor necrosis factor and wound healing *Ann Surg* **211**:124-120
 315. Rapala K., Laato M., Ninikoski J., Kujari H., Soder O., Mauviel A., Pujol JP. (1991). Tumor necrosis factor inhibits woynnd healing in the rat *Eur Surg Res* **23**:261-268
 316. Salomon GD., Kasid A., Cromack DT., Director E., Talbot TL., Sank A., Norton JA (1991) The local effects of cachectin/tumor necrosis factor on wound healing *Ann Surg* **214**:175-180
 317. Mori R., Kondo T., Ohshima T., Ishida Y., Mukaida N. (2002) Accelerated wound healing in tumor necrosis factor receptor p55-deficient mice with reduced leucocyte infiltration *FASEB J* **16**:963-974
 318. Suzuki M., Nishida K., Soen S., Oda H., Inoue H., Kaneko A., Takagishi K., Tanaka T., Matsubara T., Mitsugi N., Mochida Y., Momohara S., Mori T., Suguro T. (2011) Risk of Postoperative Complications in Rheumatoid Arthritis Relevant to Treatment with Biologic Agents: A Report from the Committee on Arthritis of the Japanese Orthopaedic Association. *J Orthop Sci* **16**:778-784
 319. Schereer C., Mannion A., Kyburz D., Vogt M., Kramers- de Quervain I.(2013) Infection Risk after Orthopaedic Surgery in Patients with Inflammatory Rheumatic Diseases Treated with Immunosupressive Drugs. *Artitis Care & Research* Accepted Article doi **10.1002/acr.22077**
 320. Giles J., Bartlett S., Gelber A., Nanda S., Fatoid Arthritis ontaine K., Ruffing V., Bathon J. (2006) Tumor Necrosis Factor Inhibitor Therapy and Risk of Serious Postoperative Orthopedic Infection in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* **55**(2):333-337

321. Kawakami K., Ikara K., Tsukahara S., Kawamura K., Iwamoto T., Yano K., Sakuma Y., Tokita A., Momohara S.(2010) Complications and features after joint surgery in rheumatoid arthritis patients treated with tumour necrosis factor- α blockers: perioperative interruption of tumour necrosis factor- α blockers decreases complications? *Rheumatology* **49**:341
322. Ruysse-Witrand L., Gossec L., Salliot C., Duclos M., Guignard S., Dougados M. (2006) Complication Rates of 127 Surgical Procedures Performed in Rheumatic Patients Receiving Tumor Necrosis Factor Alpha Blockers. *Clinical and Experimental Rheumatology* **25**:430-436
323. Galloway J., Hyrich K., Mercer L., Dixon W., Ustianowski A., Helbert M., Watson K., Lunt M., Symmons D., (2011) Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of antiTNF therapy: results from the British Society of Rheumatology Biologics Register. *Ann Rheum Dis* **70**:1810-1814
324. den Broeder A., Creemers M., Fransen J., de Jong E., de Rooij D-J., Wymenga A., de Waal-Malefijt, van den Hoogen F. (2007) Risk Factors for Surgical Site Infections and Other Complications in Elective Surgery in Patients with Rheumatoid Arthritis with Special Attention for Anti-Tumor Necrosis Factor: A Large Retrospective Study. *J of Rheumatology* **34**:689-95
325. Wendling D., Balblanc J-C., Brousse A., Lohse G., Lehuede G., Garbuio P., Toussirot E., Auge B., Jacques D. (2005) Surgery in patients receiving anti-tumour necrosis factor α treatment in rheumatoid arthritis: an observational study on 50 surgical procedures *Ann Rheum Dis* **64**: 1378-1379
326. Talwalkar S., Greenan D., Gray J., Johnson P., Hayton M. (2005) Tumor necrosis factor α antagonists and early postoperative complications in patients with inflammatory joint disease undergoing elective orthopaedic surgery. *Ann Rheum Dis* **64**: 650-651
327. Hirano Y., Kojima T., Kanayama Y., Shioura T., Hayashi M., Kida D., Kaneko A., Eto Y., Ishiguro N. (2010) Influences of anti-tumour necrosis factor agents on postoperative recovery in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* **29**: 495-500
328. Ding T., Ledingham J., Luqmani R, Westlake S, Hyrich K, Lunt M, Kiely P, Bukhari M, Abernethy R, Bosworth A, Ostor A, Gadsby K, McKenna F, Finney D, Dixey J, Deighton C; Standards, Audit and Guidelines Working Group of BSR Clinical Affairs Committee(2010) BSR and BHRP rheumatoid arthritis guidelines on safety of anti-TNF therapies *Rheumatology* **49**:2217-2219
329. Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N; Japan College of Rheumatology(2007) Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis *Mod Rheumatol* **17**:451-458
330. Kenneth Saag, Teng GG, Patkar NM, Anuntiyo J, Finney C, Curtis JR, Paulus HE, Mudano A, Pisu M, Elkins-Melton M, Outman R, Allison JJ, Suarez Almazor M, Bridges SL Jr, Chatham WW, Hochberg M, MacLean C, Mikuls T, Moreland LW, O'Dell J, Turkiewicz AM, Furst DE; American College of Rheumatology (2008) Biologic disease

- modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis *Arthritis Care and Research* **59**(6):762-784
331. Hirao M., Hashimoto J., Tsuboi H., Nampei A., Nakahara H., Yoshio N., Mima T., Yoshikawa H., Nishimoto N. (2009) Laboratory and Febrile features after joint surgery in patients with rheumatoid arthritis treated with tocilizumab *Ann Rheum Dis* **68**:654-657
 332. Momohara S., Hashimoto J., Tsuboi H., Miyahara H., Nakagawa N., Kaneko A., Kondo N., Matsuno H., Wada T., Nonaka T., Kanbe K., Taqaki H., Murasawa A., Matsubara T., Auquero T. (2012) Analysis of perioperative clinical features and complications after orthopaedic surgery in Rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab in a real world setting: results from the multicenter Tocilizumab in Perioperative Period (TOPP) study. *Mod Rheumatol* **23**(3):440-9
 333. Dweik M, Baethge BA, Duarte AG (2007) Coccidioidomycosis pneumonia in a non-endemic area associated with infliximab. *South Med. J* **100**(5):517-518
 334. Bergstrom L, Yocum DE, Ampel NM, Villanueva I, Lisse J, Gluck O, Tesser J, Posever J, Miller M, Araujo J, Kageyama DM, Berry M, Karl L, Yung CM (2004) Increased risk of coccidioidomycosis in patients treated with tumor necrosis factor alpha antagonists. *Arthritis Rheum* **50**(6): 1959-66
 335. Curtis J., Xie F., Chen L., Muntner P., Grijalva CG., Spettell CG., Fernandes J., McMahan RM., Baddley JW., Saag KG., Beukelman T., Delzell E., (2012) Use of a Disease Risk Score to Compare Serious Infections Associated with Anti-tumor Necrosis Factor Therapy among High-Versus Lower -risk Rheumatoid Arthritis Patients. *Arthritis Care Res* **64**(10):1480-9
 336. Maini RN, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Furst D, Weisman MH, St Clair EW, Keenan GF, van der Heijde D, Marsters PA, Lipsky PE; Anti-Tumor Necrosis Factor Trial in Rheumatoid Arthritis with Concomitant Therapy Study Group (2004) Sustained improvement over two years in physical function, structural damage and signs and symptoms among patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab and methotrexate. *Arthritis & Rheumatism* **50**(4):1051-1065
 337. Galgiani JN, Ampel NM, Blair JE, Catanzaro A, Johnson RH, Stevens DA, Williams PL; Infectious Diseases Society of America.(2005) Coccidioidomycoses. *Clin Infect Dis* **41**:1217–1223
 338. Zoulim F, Poynard T, Degos F, Slama A, El Hasnaoui A, Blin P, Mercier F, Deny P, Landais P, Parvaz P, Trepo C; Lamivir Study Group(2006) A prospective study of the evolution of lamivudine resistance mutations in patients with chronic hepatitis B treated with lamivudine *J Viral Hepat* **13**(4):278-288
 339. Urata Y., Uesato R., Tanaka D. (2011) Prevalence of reactivation of hepatitis B virus DNA replication in rheumatoid arthritis patients *Mod Rheumatol.* **21**(1):16-23
 340. Lok A., McMahon B.(2009) Practice Guidelines. Chronic hepatitis B 2009 update. *Hepatology* **50**(3):1-36
 341. Pyrpasopoulou A., Douma S., Vassiliadis T., Chatzimichalidou S., Triantafyllou A., Aslanidis S. (2011) Reactivation of chronic hepatitis B

- virus infection following Rituximab administration for rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* **31**(3):403-4
342. Dong H-J., Ni L-N., Sheng G-F., Song H-L., Xu J-Z., Ling Y., (2013) Risk of Hepatitis B Virus Reactivation in Non-Hodgkin Lymphoma Patients Receiving Rituximab-Chemotherapy: A Meta-analysis *J Clin Virol* <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcv.2013.03.010>
 343. Calabrese LH, Zein NN, Vassilopoulos D.(2006) Hepatitis B virus (HBV) reactivation with immunosuppressive therapy in rheumatic diseases: assessment and preventive strategies. *Ann Rheum Dis* **65**:983-989
 344. Saag KG., Teng GG., Patkar NM. ACR (2008) Recommendations for the use of Nonbiologic and Biologic Disease -Modifying Antirheumatic Drugs in Rheumatoid Arthritis. *Arthritis and Rheumatism* **59**:762-784
 345. Evens A., Jovanovic B., Su Y-C., Raisch D., Ganger D., Belknap S., Dai M-S., Chiu B-C., Fintel B., Cheng Y., Chuang S-S., Lee M-Y., Chen T-Y., Lin S-F., Kuo C-Y. (2011) Rituximab-associated hepatitis B virus(HBV) reactivation in lymphoproliferative diseases:meta-analysis and examination of FDA safety reports. *Ann of Oncology* **22**:1170-1180
 346. Yeo W., Chan T., Leung N., Lam W., Mo F., Chu M., Chan H., Hui E., Lei K., Mok T., Chan P. (2009) Hepatitis B reactivation in lymphoma patients with prior resolved hepatitis B undergoing anticancer therapy with or without rituximab. *Journal of clinical Oncology* **27**(4):605-611
 347. Hwang J. (2012) Hepatitis B management to prevent reactivation after chemotherapy: a review *Support Care Cancer* **20**(11):2999-3008
 348. EASL (2009) European Association for the Study of the Liver "EASL clinical practice guidelines:management of chronic hepatitis B" *Journal of Hepatology* **50**(2):227-242
 349. Mertz L., Blair J.(2007) Coccidioidomycosis in Rheumatology Patients Incidence and Potential Risk Factors. *Ann NY Acad Sci* **1111**:343-357
 350. Strangfeld A, Listing J, Herzer P, Liebhaber A, Rockwitz K, Richter C, Zink A (2009) Risk of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF-alpha agents. *JAMA* **301**(7):737-44.
 351. Choy E., Panayi G. (2001) Cytokine Pathways and Joint Inflammation in Rheumatoid Arthritis. *NEJM* **344**:907-916
 352. ΕΛΛΗΝΙΚΟ ΑΡΧΕΙΟ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΘΕΡΑΠΕΙΩΝ Ε.Π.Ε. Επικαιροποίηση των συστάσεων για τη χρήση των βιολογικών παραγόντων στη Ρευματοειδή αρθρίτιδα και τις σπονδυλοαρθρίτιδες 2009
 353. Netea MG, Radstake T, Joosten LA, van der Meer JW, Barrera P, Kullberg BJ (2003) Salmonella septicemia in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: association with decreased interferon-gamma production and Toll-like receptor 4 expression. *Arthritis Rheum* **48**(7):1853-7
 354. Horiuchi T., Mitoma H., Harashima S., Tsukamoto H., Shimoda T. (2010) Transmembrane TNF- α : Structure, function and Interaction with anti-TNF agents *Rheumatology* **49**(7): 1215-1228
 355. Swanson SJ, Snider C, Braden CR, Boxrud D, Wünschmann A, Rudroff JA, Lockett J, Smith KE(2007) Multidrug-Resistant Salmonella Enterica Serotype Typhimurium Associated with Pet Rodents. *NEJM* **356**:21-8

