

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΚΛΙΝΙΚΟΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΟΣ ΤΟΜΕΑΣ**

**ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗΣ ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑΣ**

**Διευθυντής: Καθηγητής Μιχαήλ Βουλγαρέλης**



**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΤΟΥ**

**ΚΩΣΤΑ Α. ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΥ**

**ΙΑΤΡΟΥ**

# «ΛΟΙΜΩΞΕΙΣ ΣΤΟΥΣ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ»

ΑΘΗΝΑ 2024

## Στοιχεία Διδακτορικής Διατριβής

**Θέμα:** Λοιμώξεις στους Ρευματολογικούς Ασθενείς

Ημερομηνία ορισμού της Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 05/04/2012

Ημερομηνία κατάθεσης θέματος : 25/07/2014

1η έκθεση προόδου: 08/03/2017

2η έκθεση προόδου: 22/12/17

3η έκθεση προόδου: 07/10/2020

**Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής:** Καθηγητής Γεράσιμος Δ. Σιάσος








## **Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:**

1. Καθηγητής Ν. Σύψας (επιβλέπων)
2. Καθηγητής Α. Τζιούφας
3. Επίκουρος Καθηγητής Δ. Πικάζης

**Μέλη Επταμελούς Εξεταστικής Επιτροπής:**

1. Καθηγητής Α. Τζιούφας
2. Καθηγητής Π. Βλαχογιαννόπουλος
3. Καθηγητής Μ. Βουλγαρέλης
4. Καθηγητής Ν. Σύψας (επιβλέπων)
5. Καθηγητής Μ. Σαμάρκος
6. Αν. Καθηγήτρια Μ. Ψυχογιού
7. Επίκουρος Καθηγητής Δ. Πικάζης

Ο ΟΡΚΟΣ ΤΟΥ ΙΠΠΟΚΡΑΤΟΥΣ

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΛΛΩΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ,  
ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ  
ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ  
ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ ἩΓΗΣΑΣΘΕ  
ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ  
Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΩΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ  
ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ἙΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ  
ΕΕΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,  
ΗΝ ΧΡΗΖΩΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ  
ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
ΛΟΙΠΗΣ ΑΡΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ  
ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ  
ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ἘΡ  
ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΜΙ  
ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ἘΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ  
ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ.  ΟΥ ΔΩΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ  
ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ  
ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ ὍΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ  
ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΩΣΩ.  ΑΓΝΩΣ Δ  
Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.  ΟΥ ΤΕΜΕΛ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ  
ΙΛΗΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
ΗΪΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ,  
ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ἘΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ  
ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΗΣ, Τ  
ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ  
ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.  Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,  
Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΪΗΣ ΚΑΤΑ Β  
ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Δ ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ  
ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ  
ΙΑΥΤΑ.  ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ  
Δ ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π  
ΔΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ ΠΑΡΑΒΑΙ  
ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΛΩ.



## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Η εκπόνηση της παρούσας διατριβής ολοκληρώθηκε κάτω από πολύ δύσκολες και αντίξοες συνθήκες που προκάλεσε η πανδημία Covid-19. Δεν θα γινόταν πραγματικότητα χωρίς την αμέριστη συμπαράσταση και κατανόηση, βοήθεια, καθοδήγηση, και επιστημονική γνώση που απλόχερα μου παρείχαν οι καθηγητές μου κ.κ. Ν. Σύψας και Α. Τζιούφας τους οποίους και ευχαριστώ θερμά.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω και τους υπόλοιπους καθηγητές της εφταμελούς κ.κ. Δ. Πικάζη, Π. Βλαχογιαννόπουλο, Μ. Βουλγαρέλη, Μ. Σαμάρκο, Μ. Ψυχογιού για όλη την υποστήριξη κατά τη διάρκεια της εκπαίδευσής μου στην Εσωτερική Παθολογία και τις Λοιμώξεις, τον καθηγητή Χ Μουτσόπουλο, τα μέλη ΔΕΠ και το υπόλοιπο προσωπικό της κλινικής και του εργαστηρίου της Παθολογικής Φυσιολογίας.

Ιδιαίτερες Ευχαριστίες στο Γ. Φραγκούλη, Δ. Ζιώγα και τη Β. Κορμπά.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω τη σύζυγο μου Στέλλα, που ακατάπαυστα τα τελευταία 25 χρόνια συμβαδίζει μαζί μου, δίνοντας μου κουράγιο και δύναμη να συνεχίσω το δύσκολο δρόμο του ιατρικού λειτουργήματος.

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

### ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

<b>Όνομα:</b>	Κώστας
<b>Όνομα Πατρός:</b>	Κωνσταντίνου
<b>Ημερομηνία Γεννήσεως:</b>	-
<b>Τόπος Γεννήσεως:</b>	Πάφος, Κύπρος
<b>Εθνικότητα:</b>	Ελληνική
<b>Διεύθυνση:</b>	-
<b>Τηλ. (Κινητό):</b>	-
<b>Ηλεκτρονική Διεύθυνση:</b>	<a href="mailto:csconstandin@yahoo.gr">csconstandin@yahoo.gr</a>

### ΠΑΡΟΥΣΑ ΘΕΣΗ

- I. Ιατρικός Λειτουργός 1<sup>ης</sup> τάξης στην ειδικότητα της Παθολογίας και Λοιμωξιολογίας στο Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας.
  1. Παθολογική Κλινική
  2. Μονάδα Λοιμώξεων
  
- II. Ιατρικός Λειτουργός 1ης τάξης στην ειδικότητα της Παθολογίας και Λοιμωξιολογίας στη Μονάδα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Ελέγχου Λοιμωδών Νοσημάτων των Ιατρικών Υπηρεσιών και Υπηρεσιών Δημόσιας Υγείας του Υπουργείου Υγείας της Κυπριακής Δημοκρατίας.

1. Αναπληρωματικό Μέλος (Alternate Member) στο Advisory Forum του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC) ως εκπρόσωπος της Κυπριακής Δημοκρατίας.
  2. Εθνικό Σημείο Επαφής (NFP) για Ετοιμότητα και Αντίδραση στο Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC)
  3. Εθνικό Σημείο Επαφής (NFP) για τον έλεγχο της Φυματίωσης στο Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC)
- III. Ειδικός Επιστήμονας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Κύπρου.

## **ΠΡΟΣΩΝΤΑ**

### **I. Εκπαίδευση-Τίτλοι Σπουδών**

- Ιούλιος 2017: **Τίτλος Εξειδίκευσης στη Λοιμωξιολογία**, ΓΝΑ «Λαϊκό», Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ
- Ιανουάριος 2015: **Τίτλος Ειδικότητας στην Εσωτερική Παθολογία**, ΓΝΑ «Λαϊκό», Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ
- Ιούνιος 2005: **Πτυχίο Ιατρικής**, Ιατρική Σχολή Αθηνών, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών (ΕΚΠΑ),  
Βαθμός: «**Λίαν Καλώς**»
- Ιούνιος 1993: **Απολυτήριο Λυκείου**, Λύκειο Κύκκου Πάφου  
Βαθμός: «**Άριστα**» (19.5/20)

### **II. Ιατρικά Πιστοποιητικά**

1. Advance Trauma Life Support (ATLS) Course (2008), National Association of Emergency Medical Technicians & American College of Surgeons –

Hellenic Chapter

2. Pre-Hospital Trauma Life Support (PHTLS) Course (2008), National Association of Emergency Medical Technicians & American College of Surgeons – Hellenic Chapter
3. Advance Life Support (ALS) Course (2006), European Resuscitation Council (Cyprus R.C.)

**III. Γλώσσες**

1. Ελληνικά (Μητρική Γλώσσα)
2. Αγγλικά (GCE O'Level, English Language Grade B (b); May/June 1992)

**IV. Γνώσεις Ηλεκτρονικών Υπολογιστών**

1. Λειτουργία λογισμικών Windows, Mac OS and Linux, Word Processing, Spreadsheet,
2. Συναρμολόγηση, Συντήρηση και Επισκευή Συστήματος Η/Υ

**V. Στρατιωτική Θητεία**

1. **Κυπριακή Εθνική Φρουρά** (7/1993 – 9/1995)
2. Ανθυπολοχαγός Πεζικού

**ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

- 4/2020 – σήμερα: **Ιατρικός Λειτουργός 1<sup>ης</sup> τάξης στην ειδικότητα της Παθολογίας και Λοιμωξιολογίας**, Παθολογική Κλινική/Μονάδα Λοιμώξεων και Κλινική/ΜΑΦ COVID19, Γενικό Νοσοκομείο Λευκωσίας,
- 9/2020 – σήμερα: **Ειδικός Επιστήμονας**, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Κύπρου.



- 2/2018 – σήμερα: **Ιατρικός Λειτουργός 1ης τάξης στην ειδικότητα της Παθολογίας και Λοιμωξιολογίας**, Μονάδα Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Ελέγχου Λοιμωδών Νοσημάτων, Ιατρικές Υπηρεσίες και Υπηρεσίες Δημόσιας Υγείας, Υπουργείο Υγείας, Κύπρος.
- 9/2021 – σήμερα: **Αναπληρωματικό Μέλος** στο Advisory Forum του Ευρωπαϊκού Κέντρου Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC) ως εκπρόσωπος της Κυπριακής Δημοκρατίας  
**Εθνικό Σημείο Επαφής (NFP)** για (1) Ετοιμότητα και Αντίδραση, (2) Φυματίωση, στο Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC)  
**Αναπληρωματικό Εθνικό Σημείο Επαφής (Alternate NFP)** για (1) Threat Detection, EWRS and IHR (2) για Ιογενείς Λοιμώξεις του Αναπνευστικού στο Ευρωπαϊκό Κέντρο Πρόληψης και Ελέγχου Νοσημάτων (ECDC)
- 8/2019 – 4/2020: **Υπεύθυνος-Συντονιστής** Μονάδας Επιδημιολογικής Επιτήρησης και Ελέγχου Λοιμωδών Νοσημάτων, Ιατρικές Υπηρεσίες και Υπηρεσίες Δημόσιας Υγείας, Υπουργείο Υγείας, Κύπρος.
- 2/2018 – 4/2020: **Ιατρικός Λειτουργός 1ης τάξης στην ειδικότητα της Παθολογίας και Λοιμωξιολογίας**, Παθολογική Κλινική και μονάδα Φυματίωσης Πνευμονολογικής Κλινικής, Νοσοκομείο Τροόδους, Κυπερούντα
- 1/2015 – 2/2018: **Επιστημονικός Συνεργάτης** Τμήμα Λοιμώξεων, ΓΝΑ «Λαϊκό», Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ  
Επιβλέπων: Καθηγητής Ν. Σύψας
- 9/2015-2/2018: **Συνεργαζόμενος Ιατρός -Ειδικός Παθολόγος**, Ιδιωτικό Νοσοκομείο «Ευρωκλινική Αθηνών»

- 7/2015 – 7/2017: **Εξειδικευόμενος Ιατρός στην Λοιμωξιολογία**, ΓΝΑ «Λαϊκό», Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ  
 Διευθυντής: Καθηγητής Α. Τζιούφας  
 Επιβλέπων: Καθηγητής Ν. Σύψας
- 1/2015 – 7/2015: **Παρατασιακός Ειδικευόμενος Παθολογίας**, ΓΝΑ «Λαϊκό», Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ  
 Διευθυντής: Καθηγητής Α. Τζιούφας
- 1/2010 – 1/2015: **Ειδικευόμενος Παθολογίας**, ΓΝΑ «Λαϊκό», Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ  
 Διευθυντής: Καθηγητής Χ. Μουτσόπουλος  
 Διευθυντής: Καθηγητής Α. Τζιούφας
- 6/2008 – 11/2009: **Ιατρός Επειγόντων Περιστατικών**, Τμήμα Ατυχημάτων και Επειγόντων Περιστατικών, Γενικό νοσοκομείο Πάφου
- 1/2008 – 6/2008: **Ιατρός Επειγόντων Περιστατικών και Πρωτοβάθμιας Φροντίδας**, Περιφερικό Νοσοκομείο Πόλεως Χρυσοχού
- 1/2007 – 9/2007: **Ιατρός Πρωτοβάθμιας Φροντίδας**, Τμήμα Εξωτερικών Ιατρείων Γενικής Ιατρικής, Γενικό Νοσοκομείο Πάφου και Κέντρο Υγείας Σαλαμιούς.
- 9/2005 – 3/2006: **Ιατρός Επί Εξάσκηση**, Παθολογική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πάφου.
- 3/2005 – 9/2006: **Ιατρός Επί Εξάσκηση**, Χειρουργική Κλινική, Γενικό Νοσοκομείο Πάφου.

#### **ΣΥΜΜΕΤΟΧΗ ΣΕ ΔΙΕΘΕΝΕΙΣ, ΕΘΝΙΚΕΣ ΚΑΙ ΤΟΠΙΚΕΣ ΕΠΙΤΡΟΠΕΣ**

- 8/2022 – σήμερα: Πρόεδρος της Εθνικής επιτροπής αντιμετώπισης της φυματίωσης

8/2020 – σήμερα:	Επιχειρησιακή Ομάδα Αντιμετώπισης της Πανδημίας COVID19 Οργανισμού Κρατικών Υπηρεσιών Υγείας (ΟΚΥπΥ)
6/2021 – σήμερα:	Τοπική Επιτροπή Λοιμώξεων Γενικού Νοσοκομείου Λευκωσίας
5/2020 – 12/2022:	EULAR Infection Prophylaxis and Screening Taskforce
5/2020 – 6/2021:	Ειδικός Σύμβουλος Υπουργού Υγείας σε Θέματα Δημόσιας Υγείας
3/2020 – σήμερα:	Συμβουλευτική Επιστημονική Επιτροπή για την Αντιμετώπιση/Παρακολούθησης της Πανδημίας COVID19 στην Κύπρο του Υπουργείου Υγείας
10/2019 – 2/2023:	Εθνική Επιτροπή Αντιβιοτικών Εθνική Συμβουλευτική Επιτροπή Εμβολιασμών
6/2023 - σήμερα	Κεντρική Επιτροπή Ελέγχου και Παρακολούθησης Ενδονοσοκομειακών Λοιμώξεων Υπουργείου Υγείας

## **ΙΔΙΟΤΗΤΑ ΜΕΛΟΥΣ**

1. Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών: Νο: 069888
2. Παγκύπριος Ιατρικός Σύλλογος: Νο: 4166
3. Κυπριακή Εταιρεία Παθολογίας
4. Κυπριακή Εταιρεία Κλινικής Μικροβιολογίας και Λοιμώξεων

## **ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

### **1. Διεθνείς πολυκεντρικές κλινικές μελέτες**

- a. *“A Phase IIIB/IV Study to Compare the Efficacy of Vancomycin Therapy to Extended Duration of Fidaxomicin Therapy in the Clinical Cure of Clostridium Difficile Infection (CDI) in an Older Population (EXTEND)”*, patient recruitment and management, data recording in electronic report form (eCRF)
- b. *“Anti-Influenza Hyperimmune Intravenous Immunoglobulin Clinical Outcome Study (INSIGHT 006: FLU-IVIG) (Phase 3)”*, patient recruitment and management, data recording in electronic report form (eCRF)

## **ΒΡΑΒΕΙΑ**

1. Βραβείο «καλύτερου ειδικευόμενου» για την χρονιά 2013, ΓΝΑ «Λαϊκό», Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ
2. Υποτροφία ΙΚΥ για σπουδές στην Ιατρική Σχολή βάση επίδοσης εισαγωγικών εξετάσεων (1995 – 1998)
3. Υποτροφία από Ίδρυμα Αρχιεπισκόπου Μακαρίου III (1995)
4. Βραβείο Πρωτεύσαντος Τελειόφοιτου κάθε τμήματος, Λύκειο Κύκκου Πάφου (1993)

## **ΔΙΔΑΚΤΙΚΗ ΕΜΠΕΙΡΙΑ**

1. Διδασκαλία φοιτητών Ιατρικής Σχολής (4<sup>ο</sup> και 6<sup>ο</sup> έτος) σε θέματα Λοιμώξεων (2020 – σήμερα)

2. Συμμετοχή στο πρόγραμμα εκπαίδευσης εξειδικευομένων ιατρών στη Λοιμωξιολογία
  - a. Παρουσίαση ενδιαφέροντων/σπάνιων λοιμωξιολογικών , ΓΝΑ «Λαϊκό», Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ (2015-2017)
  - b. Παρουσίαση επικαιροποιημένων οδηγιών στη αντιμετώπιση και θεραπεία λοιμωδών νόσων, ΓΝΑ «Λαϊκό», Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ (2015-2017)
3. Συμμετοχή στο πρόγραμμα εκπαίδευσης ειδικευομένων ιατρών στην Εσωτερική Παθολογία, ΓΝΑ «Λαϊκό», Κλινική Παθολογικής Φυσιολογίας, ΕΚΠΑ (2015-2017)
4. Διδασκαλία φοιτητών Ιατρικής Σχολής (Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή, Κλινική παθολογικής Φυσιολογίας), Διευθυντής: Καθηγητής Α. Τζιούφας
  - a. 3εις φοιτητές (εργαστηριακά μαθήματα παθοφυσιολογίας λοιμώξεων), (ακαδημαϊκά έτη 2014-2017)
  - b. 6εις φοιτητές (μαθήματα κλινικής εξέτασης επί κλίνης), (ακαδημαϊκά έτη 2014-2017)
  - c. 6εις φοιτητές (διαλέξεις σε θέματα λοιμωδών νοσημάτων), (ακαδημαϊκά έτη 2014-2017)
  - d. 6εις φοιτητές (ετήσια διάλεξη: «**Πυρετός Αγνώστου Αιτιολογίας**»), (ακαδημαϊκά έτη 2014-2017)

## ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ

1. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L, Atzeni F, Behrens GM, Bijlsma JW, Böhm P, Constantinou CA, Garcia-Diaz S, Kapetanovic

- MC, Lauper K, Luís M, Morel J, Nagy G, Polverino E, van Rompay J, Sebastiani M, Strangfeld A, de Thurah A, Galloway J, Hyrich KL. **2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases.** *Ann Rheum Dis.* 2022 Nov 3;ard-2022-223335.
2. Vallilas C, Zachou M, Dolkiras P, Sakellariou S, Constantinou CA, Flevari P, Anastasopoulou A, Androutsakos T. **Difficulties in Diagnosing and Treating Disseminated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Infection After Intravesical BCG Therapy in a Patient with Liver Cirrhosis: A Case Report.** *Am J Case Rep.* 2021 Oct 16;22:e933006.
  3. Constantinou CA, Ziogas D, Venetsanopoulou A, Gamaletsou M, Koutsogeorgopoulou L, Barbouni A, Tzioufas AG, Sipsas NV. **A clinical audit of pneumococcal vaccination among patients with autoimmune rheumatic diseases living in Greece: The power of awareness.** *Vaccine.* 2021 Mar 12;39(11):1593-1597.
  4. Ashiru-Oredope D, Hopkins S, Vasandani S, Umoh E, Oloyede O, Nilsson A, Kinsman J, Elsert L, Monnet DL, ECDCAntibioticSurvey Project Advisory Group (...Constantinou CA,...). **Healthcare workers' knowledge, attitudes and behaviours with respect to antibiotics, antibiotic use and antibiotic resistance across 30 EU/EEA countries in 2019.** *Euro Surveill.* 2021 Mar;26(12):1900633.
  5. Quattrocchi A, Mamais I, Tsioutis C, Christaki E, Constantinou C, Koliou M, Pana Z, Silvestros V, Theophanous F, Haralambous C, Stylianou A, Sotiriou S, Athanasiadou M, Kyprianou T, Demetriou A, Demetriou CA, Kolokotroni O, Gregoriou I, Paphitou N, Panos G, Kostrikis L, Karayiannis P, Petrikkos G, Agathangelou P, Mixides G, Siakallis G, Hadjihannas L, Palazis L, Vavlitou A, Matsentidou-Timiliotou C, Koukios D, Adamidi T, Frangopoulos F, Constantinou E,

Nikolopoulos G. **Extensive Testing and Public Health Interventions for the Control of COVID-19 in the Republic of Cyprus between March and May 2020.** *J Clin Med.* 2020 Nov 8;9(11):3598.

6. Constantinou CA, Fragoulis GE, Nikiphorou E. **Hidradenitis suppurativa: infection, autoimmunity, or both?** *Ther Adv Musculoskelet Dis.* 2019 Dec 30
7. Fragoulis GE, Constantinou CA, Sipsas NV, Hyrich KL, Nikiphorou E. **Tuberculosis in inflammatory arthritis. Are biologics the only culprits?** *The Lancet Rheumatology, Vol. 1, No. 3, e138–e140 November, 2019*
8. Davey RT Jr, Fernández-Cruz E, Markowitz N, Pett S, Babiker AG, Wentworth D, Khurana S, Engen N, Gordin F, Jain MK, Kan V, Polizzotto MN, Riska P, Ruxrungtham K, Temesgen Z, Lundgren J, Beigel JH, Lane HC, Neaton JD; INSIGHT FLU-IVIG Study Group (...Constantinou C,...). **Anti-influenza hyperimmune intravenous immunoglobulin for adults with influenza A or B infection (FLU-IVIG): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial.** *Lancet Respir Med.* 2019 Nov;7(11):951-963
9. Alexopoulos H, Akrivou S, Mastroyanni S, Antonopoulou M, Dinopoulos A, Giorgi M, Konstantinou K, Kouremenos E, Lariou M, Naoumis D, Pavlidou E, Pavlou E, Voudris K, Vlachoyiannopoulos P, Dalakas MC. **Postherpes simplex encephalitis: a case series of viral-triggered autoimmunity, synaptic autoantibodies and response to therapy.** *Ther Adv Neurol Disord.* 2018 Apr 23
10. Constantinou CA, Fragoulis GE, Gakiopoulou H, Tzioufas AG, Sipsas NV: **Autoimmune or Infectious Disease? That is the Question,** *Clin Exp Rheumatol* 2018 Mar 27

## ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΕΙΣ - ΠΟΣΤΕΡ

1. **Trends in Tuberculosis in Cyprus: analysis of surveillance data from 2011 to 2021.** A. Quattrocchi A, C. Constantinou, L. Hadjihannas, G. Siakallis, D. Alon-Ellenbogen, I. Mamais, V. Silvestros, A. Papandreou, C. Stavragi, C. Anaxagorou, C. Haralambous, G. Nikolopoulos, E. Constantinou. *European Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE) 22-24 November 2023, Barcelona, Spain.* Poster Presentation
2. **Έλκος Buruli (Buruli Ulcer): Περιγραφή πρώτης περίπτωσης μη σχετιζόμενης με ταξίδι, σε Κύπρο και Ευρώπη.** Ρ. Κωνσταντίνου, Ε. Τσιλιμπάκου, Χ. Φλούρου, Α. Τοφαρίδης, Λ. Χατζηχάνας, Χ. Αζίνα, Α. Αντωνιάδου, Κ. Κωνσταντίνου, *1ο Διεθνές Συνέδριο: «Επιδημιολογία, Πρόληψη & Θεραπεία των Λοιμώξεων μετά την Πανδημία. Διαχείριση της Κρίσης, 3-5 Νοεμβρίου 2023, Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα,* Αναρτημένη Ανακοίνωση
3. **Νόσος Hansen – Μια ξεχασμένη νόσος;** Φ. Παναγιώτου, Ρ. Κωνσταντίνου, Α. Τοφαρίδης, Κ. Κωνσταντίνου, Χ. Αζίνα, Α. Αντωνιάδου, Λ. Χατζηχάνας, *1ο Διεθνές Συνέδριο: «Επιδημιολογία, Πρόληψη & Θεραπεία των Λοιμώξεων μετά την Πανδημία. Διαχείριση της Κρίσης, 3-5 Νοεμβρίου 2023, Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα,* Προφορική Ανακοίνωση
4. **Increased risk of hospitalisation for COVID-19 patients infected with SARS-CoV-2 Alpha variant (B.1.1.7) in Cyprus, weeks 45/2020 - 10/2021 – update results up to week 23/2021.** Quattrocchi A, Haralambous C, Mamais I, Tsioutis C, Christaki E, Koliou M, Pana Z, Constantinou C, Hadjihannas L, Kostakis M, Siakallis G, Kypri C, Kostis A, Xenofontos E, Silvestros V, Theophanous F, Stylianos A, Sotiriou S, Denise Alexandrou D, Pieridou D, Karagiannis C, Mendris M, Papastergiou P, Marcou M, Alexandrou M, Athanasiadou M, Kyprianou T, Demetriou A, Demetriou C, Gregoriou I, Kalakouta O, Nikolopoulos G. *European*



*Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology (ESCAIDE), 16 and 19 November 2021, Online, ePoster*

5. **SARS-CoV-2 reinfection in patients recovered from COVID-19 in the Republic of Cyprus.** A. Quattrocchi, I. Mamais, C. Tsioutis, E. Christaki, M. Koliou, Z.D. Pana, C. Constantinou, L. Hadjihannas, M. Kostakis, G. Siakallis, C. Kypri, A. Kostis, E. Xenofontos, C. Christodoulou, D. Koptides, J. Richter, V. Silvestros, F. Theophanous, C. Haralambous, A. Stylianiou, S. Sotiriou, D. Alexandrou, M. Athanasiadou, T. Kyprianou, A. Demetriou, C.A. Demetriou, I. Gregoriou, O. Kalakouta, G. Nikolopoulos. *31st European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID), 9 - 12 July 2021, Online, ePoster*
6. **Αξιολόγηση προγράμματος πολιτικής χρήσης «προστατευόμενων» αντιβιοτικών στα πλαίσια λειτουργίας της Ομάδας Επιτήρησης Κατανάλωσης και Ορθολογικής Χρήσης Αντιβιοτικών (ΟΕΚΟΧΑ) στο Γ.Ν.Α. «Λαϊκό»: αποτελέσματα 14 μηνών.** Α. Μαρκογιαννάκης, Κ. Βαγιανός, Ι. Παυλέας, Ε. Πλατά, Μ. Γκαμαλέτσου, Α. Αναστασοπούλου, Κ. Κωνσταντίνου, Α. Τόσκας, Μ. Σαμάρκος, Γ.Λ. Δαΐκος, Ν. Σύψας. *18ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων 2018 Αθήνα, Ελλάδα, 2-4 Μαρτίου 2018, Ελεύθερη Ανακοίνωση*
7. **Η ενεργοποίηση της Ομάδας Επιτήρησης Κατανάλωσης και Ορθολογικής Χρήσης Αντιβιοτικών (ΟΕΚΟΧΑ) στο Γ.Ν.Α. «Λαϊκό» και η εφαρμογή προγράμματος πολιτικής χρήσης αντιβιοτικών οδήγησε στην ταχεία μείωση της χρήσης των υπό επιτήρηση «προστατευόμενων» αντιβιοτικών: Αποτελέσματα δύο μηνών.** Α. Μαρκογιαννάκης, Κ. Βαγιανός, Ι. Παυλέας, Ε. Πλατά, Α. Αναστασοπούλου, Η. Καραΐσκος, Κ. Κωνσταντίνου, Τ. Μουσσούλη, Α. Τόσκας, Μ. Σαμάρκος, Γ.Λ. Δαΐκος, Ν. Σύψας. *17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Λοιμώξεων 2017 Αθήνα, Ελλάδα, 3-5 Μαρτίου 2017, Ελεύθερη Ανακοίνωση*
8. **The uptake of pneumococcal vaccination among outpatients with autoimmune**

**rheumatic diseases.** Constantinou C, Gamaletsou M, Sipsas N. *25<sup>th</sup> European Congress of Clinical Microbiology & Infectious Diseases (ECCMID) 2015, Copenhagen, Denmark 25 – 28 April 2015, Poster*

9. **Η συμβολή της διαθωρακικής και διοισοφάγειου ηχοκαρδιογραφίας στη διάγνωση και μελέτη των πρωτοπαθών ενδοκαρδιακών όγκων.** Κοντός Χ, Καραμπίνος Η, Κωνσταντίνου Κ, Στυλιανού Α, Μουτήρης Ι, Θεοχάρους Η, Καουτζιάνης Γ, Μαυρομμάτης Μ. *8ο Κοινό Κυπρο-Ελλαδικό Καρδιολογικό Συνέδριο, Λευκωσία, Κύπρος 21 - 22 Μαρτίου 2009, Poster*

## **ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΟΣ ΟΜΙΛΗΤΗΣ**

1. **Επιστημονική Διημερίδα, Μικροβιακή αντοχή και νοσοκομειακές λοιμώξεις: σοβαρές απειλές για τη δημόσια υγεία,** 8-9 Δεκεμβρίου 2023, Λευκωσία, «Εφαρμογή πολιτικών αποκλιμάκωσης αντιβιοτικών» ομιλητής: Κ. Κωνσταντίνου
2. **Ημερίδα ευαισθητοποίησης για τα αντιβιοτικά και τη μικροβιακή αντοχή,** Λευκωσία, 18 Νοεμβρίου 2023, «Εμβόλια έναντι Πνευμονιόκοκκου σε Ενήλικες» ομιλητής: Κ. Κωνσταντίνου
3. **Επιστημονική ημερίδα Κλινικής Μικροβιολογίας,** Λευκωσία, 18 Νοεμβρίου 2023, «Ο ρόλος του αντιβιογράμματος από την οπτική της κλινικής πράξης. Μικροβιακή αντοχή. Τί συμβαίνει στη Κύπρο» ομιλητής: Κ. Κωνσταντίνου
4. **1ο Διεθνές Συνέδριο: «Επιδημιολογία, Πρόληψη & Θεραπεία των Λοιμώξεων μετά την Πανδημία. Διαχείριση της Κρίσης,** 3-5 Νοεμβρίου 2023, Αλεξανδρούπολη, Ελλάδα, «Κλιματική αλλαγή και τροφιμογενείς/υδατογενείς λοιμώξεις», ομιλητής: Κ. Κωνσταντίνου
5. **Παγκόσμιο Συνέδριο Θαλασσαιμίας,** Λευκωσία, Κύπρος, 6-7 Οκτωβρίου 2023, «Θαλασσαιμία και Λοιμώξεις – Σπληνεκτομή», ομιλητής: Κ. Κωνσταντίνου

6. **Ημερίδα Καρδιοχειρουργικής, Τρέχουσα πρακτική και Νέες Εξελίξεις**, Λευκωσία, 30 Σεπτεμβρίου 2023, «*Κατευθυντήριες Οδηγίες ο ρόλος της Ομάδας ενδοκαρδίτιδας*» ομιλητής: Κ. Κωνσταντίνου
7. **Consultation on new action plan for refugee and migrant health in the WHO European region 2023-2030**, Λάρνακα, 25-26 Απριλίου 2023, «*Migrant health inside refugee camps and in Cyprus community*», ομιλητής: Κ. Κωνσταντίνου
8. **Επιστημονική Ημερίδα «Πανδημία COVID-19, παρόν και μέλλον»**, Λεμεσός, 25 Ιουνίου 2022, «*Εμβολιασμοί: ασφάλεια και αποτελεσματικότητα*», ομιλητής: Κ. Κωνσταντίνου
9. **Επιστημονική Ημερίδα «Η Υγεία στην Εποχή της Πανδημίας»**, Λευκωσία, 29 Σεπτεμβρίου 2021, *Panel 1: Covid-19: Πραγματική Διάσταση και Επιπτώσεις*, ομιλητές: Μιχάλης Χατζηπαντέλας, Υπουργός Υγείας  
Χρίστος Πέτρου, Αναπλ. Καθηγητής Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Λευκωσίας  
Κώστας Κωνσταντίνου, Λοιμωξιολόγος, ΓΝ Λευκωσίας  
Φίλιππος Πατσαλής, Πρώην Υπουργός Υγείας, Ιδρυτής NIPD Genetics
10. **Επιστημονική Ημερίδα «Ορθολογική χρήση Αντιβιοτικών»**, Λευκωσία, 7 Δεκεμβρίου 2019, «*Συνήθη λάθη στην συνταγογράφηση αντιμικροβιακών: “High priority conditions”*» ομιλητής: Κ. Κωνσταντίνου
11. **26ο Παγκύπριο Συνέδριο Νοσηλευτικής και Μαιευτικής**, Λεμεσός, 29-30 Νοεμβρίου 2019: «*Λοιμώδη Νοσήματα που Μεταδίδονται με Κουνούπια*» ομιλητής: Κ. Κωνσταντίνου
12. **5η Εκπαιδευτική Ημερίδα Περιφερειακού Νοσοκομείου Κυπερούντας**, Αγρός, Λεμεσός, 24 Μαΐου 2019, «*Πολυανθεκτική Φυματίωση*» ομιλητής: Κ. Κωνσταντίνου

13. **Επιστημονική Ημερίδα “Ευρωπαϊκή Ημέρα Ενημέρωσης και Ευαισθητοποίησης για την ορθολογική χρήση των Αντιβιοτικών”**, Λευκωσία, 15 Νοεμβρίου 2018, *«Ορθολογική χρήση Αντιβιοτικών στην Θεραπεία των Λοιμώξεων της Κοινότητας και του Νοσοκομείου: Παρουσίαση Περιστατικών»* ομιλητής: Κ. Κωνσταντίνου
14. **Τριήμερο Εκπαιδευτικό Σεμινάριο στις Λοιμώξεις**, Αθήνα 04-06 Νοεμβρίου 2016, Κ. Κωνσταντίνου, Ν. Σύψας. Παρουσίαση Περιστατικού
15. **27ο Πανελλήνιο Συνέδριο του AIDS**, Αθήνα 27-29 Νοεμβρίου 2015, Κ. Κωνσταντίνου, Ν. Σύψας. Παρουσίαση Περιστατικού
16. **16η Επιστημονική Συνάντηση Ρευματολόγων Βορειοδυτικής Ελλάδος**, Ιωάννινα 24-25 Ιανουαρίου 2014: *«Παθογένεση των επιπλοκών εγκυμοσύνης στο συστηματικό ερυθρεματώδη λύκο»*. ομιλητής: Κ. Κωνσταντίνου

## **ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Ελληνικά

Αγγλικά

### **ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

Βιβλιογραφία

### **I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

#### **1. ΕΜΒΟΛΙΑ**

1.1 Ιστορική Αναδρομή

2.2 Νοσήματα που προλαμβάνονται μέσω του εμβολιασμού

1.3 Ελληνικό εμβολιαστικό πρόγραμμα

1.4 Εμβολιασμοί στους Ρευματολογικούς ασθενείς

1.4.1 Αποτελεσματικότητα, ανοσογονικότητα και ασφάλεια των εμβολιασμών σε ρευματολογικούς ασθενείς: το παράδειγμα του πνευμονιοκοκκικού εμβολιασμού

1.4.1.1 Διαθέσιμα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια

1.4.1.2 Αποτελεσματικότητα και Ανοσογονικότητα του PPSV23 σε ασθενείς με APN

1.4.1.3 Συζευγμένα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια PCV7/PCV10/PCV13 σε ασθενείς με APN

1.1.4.4 Αποτελεσματικότητα και Ανοσογονικότητα των PCVs εμβολίων σε ασθενείς με APN

1.1.4.5 Διάρκεια προστασίας μετά από πνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό σε ασθενείς με APN

1.1.4.6 Ασφάλεια πνευμονιοκοκκικών εμβολίων σε ασθενείς με APN

1.1.4.7 Προτεινόμενο σχήμα πνευμονιοκοκκικού εμβολιασμού

Βιβλιογραφία

## **2. ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ**

2.1 Φυματίωση

2.1.1 Φυματίωση: ένα παγκόσμιο πρόβλημα και πως να το αντιμετωπίσουμε

2.1.1.1 Επιδημιολογία

2.1.1.2 Επιστημονικά επιτεύγματα στη μάχη κατά της φυματίωσης

2.1.1.3 Πρόληψη

2.1.1.3.1 Εμβολιασμός

2.1.1.3.2 Προληπτική χημειοθεραπεία

2.1.1.3.3 Διαγνωστικές δοκιμασίες

2.1.1.3.3 Οδηγίες χορήγησης προληπτική χημειοθεραπείας σε λανθάνουσα φυματίωση

2.1.2. Χημειοπροφύλαξη και APN

2.1.3. Φυματίωση και APN

2.1.4 Προληπτική Θεραπεία Λανθάνουσας Φυματίωσης σε ασθενείς με APN

βιβλιογραφία

## **II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

Σκοπός

## A. Κατάσταση Εμβολιασμού έναντι του πνευμονιοκόκκου σε ασθενείς με Αυτοάνοσα Ρευματολογικά Νοσήματα

### Περίληψη

#### 1. Εισαγωγή

#### 2. Ασθενείς και μεθοδολογία

##### 2.1. Σχεδιασμός μελέτης

##### 2.2. Υλικά: ερωτηματολόγιο

##### 2.3. Συλλογή δεδομένων και συμπλήρωση ερωτηματολογίων

#### 3. Αποτελέσματα

##### 3.1. Πληθυσμιακή μελέτη ασθενών με APN

##### 3.2. Γνώσεις των ασθενών με APN σχετικά με τον εμβολιασμό έναντι του πνευμονιοκόκκου

##### 3.3. Εμβολιασμός έναντι του πνευμονιοκόκκου στους ασθενείς με αυτοάνοση ρευματοπάθεια.

##### 3.4. Ιστορικό λοιμώξεων του αναπνευστικού στον υπό μελέτη πληθυσμό

##### 3.5. Παράμετροι που σχετίζονται με τον εμβολιασμό έναντι του πνευμονιοκόκκου

#### 4. Συζήτηση

#### 5. Συμπεράσματα

### Βιβλιογραφία

#### Δημοσίευση 1

## B. Φυματίωση και φλεγμονώδης αρθρίτιδα: είναι οι βιολογικοί παράγοντες ο μοναδικός ένοχος;

### Βιβλιογραφία

#### Δημοσίευση 2

## Συντομογραφίες

ΑΡΝ: Αυτοάνοσα Ρευματικά Νοσήματα

ΠΟΥ: παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

ΣΕΛ: Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος

ΡΑ: Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

ΕΡΕ-ΕΠΕΡΕ: Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία - Επαγγελματική Ένωση Ρευματολόγων  
Ελλάδος

AIIRDs: autoimmune inflammatory rheumatic diseases

EULAR: European Alliance of Associations for Rheumatology

DMARDs: disease modifying antirheumatic drugs

csDMARDs: conventional synthetic disease modifying antirheumatic drugs

bDMARDs: biologic disease modifying antirheumatic drugs

tsDMARDs: targeted synthetic disease modifying antirheumatic drugs

Covid-19: Coronavirus disease -19

mRNA: messenger RNA

HPV: human papillomavirus

PCV: pneumococcal conjugate vaccine

PPSV: pneumococcal polysaccharide vaccine

IPD: invasive pneumococcal disease

FDA: U.S. Food and Drug Administration



TST: tuberculin skin test

IGRA: Interferon Gamma Release Assay

PPD: purified protein derivative

HIV: human immunodeficiency virus

TB: Tuberculosis

LTBI: Latent tuberculosis infection

PJ: Pneumocystis jiroveci

HBV: hepatitis B virus

VZV: varicella-zoster virus

TMP/SMX: Trimethoprim and Sulfamethoxazole

MMF: Mycophenolate mofetil

CYC: Cyclophosphamide

AZA: Azathioprine

Anti-TNF: anti-Tumor Necrosis Factor

TNFi: Tumor Necrosis Factor inhibitors

RTX: Rituximab

ACR: American College of Rheumatology

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

### Ελληνικά

**Εισαγωγή:** Τα αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα (APN) είναι στενά συνδεδεμένα με τις λοιμώξεις. Αυτό καθιστά τον εμβολιασμό και την χημειοπροφύλαξη κεφαλαιώδους σημασίας για του ασθενείς με APN.

**Σκοπός:** Να διερευνήσει την εμβολιαστική κάλυψη για τον πνευμονιόκοκκο των ασθενών με APN στον Ελληνικό χώρο, καθώς και να αναδείξει τη σημασία της προφυλακτικής θεραπείας για λανθάνουσα φυματίωση σε ασθενείς με APN που λαμβάνουν διαφόρων ειδών ανοσοκατασταλτικής θεραπείας.

**Μέθοδος:** Διενεργήθηκε προοπτική μελέτη η οποία με βάση ερωτηματολόγιο που διανεμήθηκε στα εξωτερικά ρευματολογικά ιατρεία, εξέτασε την εμβολιαστική κάλυψη για τον πνευμονιόκοκκο σε ασθενείς με APN, καθώς και τους παράγοντες που επηρέασαν τον εμβολιασμό. Επίσης, παρουσιάστηκε η βιβλιογραφία σχετικά με τον κίνδυνο αναζωπύρωσης φυματίωσης σε ασθενείς με φλεγμονώδη αρθρίτιδα που λαμβάνουν αγωγή με κορτικοστεροειδή ή/και συνθετικά αντι-ρευματικά τροποποιητικά φάρμακα (DMARDs).

**Αποτελέσματα:** Μόνο οι μισοί από τους ασθενείς με APN είχαν εμβολιαστεί έναντι του πνευμονοκόκκου. Ασθενείς >65 ετών ήταν πιο πιθανό να έχουν εμβολιαστεί, ανεξάρτητα από συνυπάρχουσες συνοσηρότητες, το είδος του APN, ή τον τύπο θεραπείας. Ο κύριος λόγος μη εμβολιασμού ήταν η παράλειψη σύστασης από το θεράποντα ιατρό. Από την βιβλιογραφία σχετικά με τον κίνδυνο αναζωπύρωσης φυματίωσης, προέκυψε ότι αυτός υπάρχει και για τους APN ασθενείς που λαμβάνουν συνθετικά DMARD αλλά είναι μικρότερος σε σχέση με τη θεραπεία με βιολογικά DMARD. Όσον αφορά τη λήψη κορτικοστεροειδών τα δεδομένα είναι μη επαρκή.

**Συμπεράσματα:** Η ιατρική κοινότητα θα πρέπει να ενισχύσει την καμπάνια για τον εμβολιασμό έναντι του πνευμονιοκόκκου. Επίσης, έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί και σε APN ασθενείς που δεν λαμβάνουν θεραπεία με βιολογικά DMARD.

**Λέξεις κλειδιά:** εμβολιασμός, πνευμονιόκοκκος, φυματίωση, αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα.

## **Αγγλικά**

**Introduction:** autoimmune rheumatic diseases (ARD) are closely linked with infections. These makes vaccination and chemoprophylaxis of paramount importance for ARD patients

**Aim:** to examine vaccination uptake for pneumococcus ARD patients in Greece end to highlight the importance of prophylactic treatment for latent tuberculosis in ARD patients receiving various immunosuppressive treatment.

**Methods:** prospective study was conducted based on this questionnaire which was distributed in outpatients rheumatology clinics. It examined vaccination uptake for pneumococcus in ARD patients and the associating factors. Furthermore, the literature about the risk of latent tuberculosis reactivation in patients with inflammatory arthritis receiving treatment with glucocorticosteroids and or conventional DMARD was presented.

**Results:** only half of ARD patients were vaccinated against pneumococcus. Individuals of > 65 years old were more likely to be vaccinated irrespective of comorbidities type of ARD or type of treatment. Main reason for non-vaccination was not being offered from the treating physician. From the literature about the risk of latent tuberculosis reactivation it was shown the this is also evident for patients receiving conventional DMARD but it's lower compared to those being treated with biologics DMARD. Data about glucocorticosteroids were scarce.

**Conclusion:** medical community should enhance the campaign for vaccination against pneumococcus. Also screening for latent tuberculosis could be suggest in ARD patients who are not receiving treatment with biologic DMARD.

**Key words:** vaccination, pneumococcus, tuberculosis, autoimmune rheumatic diseases

## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Λοιμώξεις και Αυτοάνοσα Ρευματικά Νοσήματα (APN) συνδέονται στενά και με περισσότερο από ένα τρόπους. Η σύνδεση αυτή έγκειται σε τρία επίπεδα: (Α) Πολλές φορές, οι καταστάσεις αυτές εμφανίζουν κοινή κλινική και εν μέρει εργαστηριακή έκφραση (υψηλοί δείκτες φλεγμονής) και συνεπώς η διάκριση και η διαφορική διάγνωση των καταστάσεων αυτών αποτελούν πρόκληση για τον κλινικό ιατρό. (Β) Μικροβιακοί παράγοντες εμπλέκονται στους παθογενετικούς μηχανισμούς πολλών APN, και (Γ) Λόγω της δυσλειτουργίας του ανοσολογικού συστήματος και κυρίτερα των ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων που αυτοί οι ασθενείς λαμβάνουν, πολλές φορές η πορεία των APN επιπλέκεται με κοινές ή/και ευκαιριακές λοιμώξεις.[1-2]

Το τελευταίο αποτελεί ίσως την σημαντικότερη πτυχή της στενής σχέσης μεταξύ λοιμώξεων και APN, και απασχολεί τον κλινικό ιατρό. Τόσο τα γλυκοκορτικοειδή όσο και τα συμβατικά (conventional), τα συνθετικά (synthetic) ή βιολογικά (biologic) αντιρευματικά φάρμακα που τροποποιούν τη νόσο (disease modifying antirheumatic drugs -DMARDs) έχουν συσχετιστεί τόσο με κοινές όσο και με ευκαιριακές λοιμώξεις. Κοινές βακτηριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που προκαλούνται από τον πνευμονιόκοκκο, αποτελούν μείζονες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με APN. [3-5]

Επιπροσθέτως, οι νοσηλείες που σχετίζονται με αυτές τις καταστάσεις, αποτελούν ένα επιπρόσθετο βάρος, όσον αφορά το κόστος της νοσηλείας και της φαρμακευτικής αγωγής, για τα εθνικά συστήματα υγείας.

Στην προσπάθεια να μειωθεί οι επίπτωση των αυτών των λοιμώξεων έχουν αναπτυχθεί στρατηγικές προσυπτωματικού ελέγχου (screening) και προληπτικής θεραπείας/χημειοπροφύλαξης έναντι λοιμώξεων στους ρευματολογικούς ασθενείς που στοχεύουν σε μείωση των επισκέψεων της συγκεκριμένης ομάδας στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών, των εισαγωγών στο νοσοκομείο λόγω λοιμώξεων, και συνολικά του ποσοστού των διεισδυτικών λοιμώξεων μειώνοντας αναλογικά και την νοσηρότητα και θνησιμότητα που αποδίδεται σε αυτές. [6]

Χαρακτηριστικό παράδειγμα στρατηγικής πρόληψης αποτελεί ο εμβολιασμός έναντι συγκεκριμένων λοιμώξεων, με τον εμβολιασμό έναντι του Πνευμονιοκόκκου να αποτελεί αναπόσπαστο μέρος μιας τέτοιας στρατηγικής. Ωστόσο, στον πληθυσμό των ρευματολογικών ασθενών παρατηρείται μια μη βέλτιστη εμβολιαστική κάλυψη [7,8,9,10], εν μέρει λόγω του χαμηλού ποσοστού παραπομπής για εμβολιασμό από ρευματολόγους [11] και άλλους θεράποντες ιατρούς [12], υποδεικνύοντας ότι απαιτούνται περαιτέρω παρεμβάσεις για την ευαισθητοποίηση για τον εμβολιασμό μεταξύ της κοινότητας της ρευματολογίας και των εμπλεκόμενων επαγγελματιών υγείας. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας για ένα χαμηλό ποσοστό εμβολιασμού σχετίζεται με ανησυχίες σχετικά με την αποτελεσματικότητα, την ανοσογονικότητα και την ασφάλεια των εμβολιασμών, ένα σημαντικό ζήτημα που πρέπει να αντιμετωπιστεί από μελλοντικές μελέτες [9]. Ο σκεπτικισμός απέναντι στον εμβολιασμό, καταδείχθηκε ακόμα παραπάνω με δεδομένα που προέκυψαν κατά τη διάρκεια της πανδημίας με τον ιό SARS-CoV-2 και τις εμβολιαστικές ανάγκες έναντι αυτού. Από την άλλη μεριά, το τελευταίο θα μπορούσε να αποτελέσει και γεγονός που θα ενισχύσει τις προσπάθειες του ιατρικού κόσμου να καταδείξει τα οφέλη του εμβολιασμού.

Αντίστοιχα χαρακτηριστικό παράδειγμα στρατηγικής προσυμπτωμικού ελέγχου (screening) και χορήγησης προληπτικής θεραπείας στα άτομα με ρευματολογικά νοσήματα αποτελεί ο έλεγχος για φυματίωση. Η φυματίωση στο πλαίσιο των ρευματικών παθήσεων συχνά εκφράζεται με εξωπνευμονικές εκδηλώσεις, που οδηγούν σε καθυστερημένη διάγνωση και θεραπεία [13]. Η εξέταση για φυματίωση είναι απαραίτητη για ασθενείς που ξεκινούν θεραπεία με βιολογικά φάρμακα [14,15], ωστόσο ορισμένα ερωτήματα παραμένουν αναπάντητα. Για παράδειγμα: υπάρχουν διαφορές μεταξύ των βιολογικών παραγόντων και ποιος είναι ο κίνδυνος για νεότερα συνθετικά DMARDs όπως οι αναστολείς της κινάσης; Είναι οι βιολογικοί παράγοντες οι μοναδικοί ένοχοι ή συμβαίνουν επίσης τα συμβατικά DMARDs και τα γλυκοκορτικοειδή στην ανάπτυξη της φυματίωσης; Μπορεί να χρειαστεί πιο εντατικός έλεγχος για φυματίωση, δεδομένης της κοινωνικοοικονομικής αλλαγής που σημειώθηκε τα τελευταία χρόνια μαζί με τη γήρανση του πληθυσμού; Ποιά διαγνωστική δοκιμασία θα πρέπει να χρησιμοποιείται και κάθε πότε; [16]

Στόχος της παρούσας διατριβής είναι να διερευνήσει τη διεξόδυση των εμβολίων στου ασθενείς με APN, χρησιμοποιώντας ως παράδειγμα το εμβόλιο του πνευμονιοκόκκου, αλλά και να

συζητήσει τις πρακτικές χημειοπροφύλαξης στα νοσήματα αυτά, έχοντας ως οδηγό την πλέον συχνή ευκαιριακή λοίμωξη στα APN, τη φυματίωση.

#### Βιβλιογραφία

1. Weaver A, Troum O, Hooper M, et al. Rheumatoid arthritis disease activity and disability affect the risk of serious infection events in radius. *J Rheumatol* 2013;40:1275–81.
2. Danza A, Ruiz-Irastorza G. Infection risk in systemic lupus erythematosus patients: susceptibility factors and preventive strategies. *Lupus* 2013;22:1286–94.
3. Listing J, Gerhold K, Zink A. The risk of infections associated with rheumatoid arthritis, with its comorbidity and treatment. *Rheumatology* 2013;52:53–61.
4. Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review Informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2017;76:1101–36.
5. Germano V, Cattaruzza MS, Osborn J, et al. Infection risk in rheumatoid arthritis and spondyloarthropathy patients under treatment with DMARDs, corticosteroids and TNF- $\alpha$  antagonists. *J Transl Med* 2014;12:77.
6. Fernandez-Martinez S, Cortes X, Borrás-Blasco J, et al. Effectiveness of a systematic vaccination program in patients with autoimmune inflammatory disease treated with anti-TNF alpha drugs. *Expert Opin Biol Ther* 2016;16:1317–22.
7. Costello R, Winthrop KL, Pye SR, et al. Influenza and pneumococcal vaccination uptake in patients with rheumatoid arthritis treated with immunosuppressive therapy in the UK: a retrospective cohort study using data from the clinical practice research Datalink. *PLoS One* 2016;11:e0153848.
8. Sandler DS, Ruderman EM, Brown T, et al. Understanding vaccination rates and attitudes among patients with rheumatoid arthritis. *Am J Manag Care* 2016;22:161–7.

9. Nguyen M, Lindegaard H, Hendricks O, et al. Factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake among rheumatoid arthritis patients in Denmark invited to participate in a pneumococcal vaccine trial (Immunovax\_RA). *Scand J Rheumatol* 2017;46:446–53.
10. Hmamouchi I, Winthrop K, Launay O, et al. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: data from the International COMORA cohort. *Vaccine* 2015;33:1446–52.
11. Ng B, McBain L, Grainger R. Rheumatologists fail to advise people with RA to get immunised, which matters if you are under 65: an audit in a new Zealand rheumatology service. *N Z Med J* 2016;129:72–8.
12. Lawson EF, Trupin L, Yelin EH, et al. Reasons for failure to receive pneumococcal and influenza vaccinations among immunosuppressed patients with systemic lupus erythematosus. *Semin Arthritis Rheum* 2015;44:666–71.
13. Winthrop KL, Iseman M. Bedfellows: mycobacteria and rheumatoid arthritis in the era of biologic therapy. *Nat Rev Rheumatol* 2013;9:524–31.
14. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British society for rheumatology biologics register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 522–528.
15. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumornecrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098–104.
16. Fragoulis GE, Constantinou CA, Sipsas NV, et al. Tuberculosis in inflammatory arthritis. Are biologics the only culprits? *The Lancet Rheumatology*, Vol. 1, No. 3, 01.11.2019, p. e138-e140.

# **I. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



# 1. ΕΜΒΟΛΙΑ

## 1.1 Ιστορική Αναδρομή

Τα εμβόλια αποτελούν αδιαμφισβήτητα ένα από τα λαμπρότερα επιτεύγματα της ιατρικής επιστήμης έχοντας συμβάλει τα μέγιστα στην υγεία και επιμήκυνση του προσδόκιμου ζωής του ανθρώπου.

Η ιστορία των εμβολίων δεν ξεκίνησε στα τέλη του 18<sup>ου</sup> αιώνα, όπως συνήθως αναφέρεται διεθνώς, με το πρώτο καταγεγραμμένο από επιστημονικής σκοπιάς εμβολιασμό – η χρήση από τον Edward Jenner υλικού από φλύκταινες δαμαλίτιδας και ενοφθαλμισμός σε υγιές αγόρι για την μελλοντική προστασία του από την ευλογιά. Υπάρχουν στοιχεία ότι οι Κινέζοι χρησιμοποίησαν τον εμβολιασμό της ευλογιάς («variolation» όπως ονομάστηκε στη συνέχεια η συγκεκριμένη τεχνική) ήδη από το 1000 μ.Χ. Εφαρμόστηκε επίσης στην Αφρική και την Τουρκία, πριν εξαπλωθεί στην Ευρώπη και την Αμερική, ενώ αξίζει να σημειωθεί και η αναφορά των Ελλήνων Ιατρών Εμμανουήλ Τιμόνη και Ιάκωβου Πυλαρινού στον «ευλογιασμό» το 1714 στο Αγγλικό περιοδικό Philosophical Transactions [(Δελτ Α΄ Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2006, 53(4):347-351)]. Η επιτυχία του Έντουαρντ Τζένερ το 1796 με τη δημιουργία ικανοποιητικής ανοσίας έναντι της ευλογιάς μέσω του δαμαλισμού, συνέβαλε στην εξάπλωση της πρακτικής του. Η μέθοδος του υπέστη ιατρικές και τεχνολογικές αλλαγές τα επόμενα 200 χρόνια και τελικά οδήγησε στην εξάλειψη της ευλογιάς [1-3].

Το εμβόλιο λύσσας του Louis Pasteur το 1885 ήταν το επόμενο μεγάλο βήμα. Και μετά, στις αρχές του 19<sup>ου</sup> αιώνα και την ταχεία ανάπτυξη της βακτηριολογίας, οι εξελίξεις ακολούθησαν γρήγορα. Οι αντιτοξίνες και τα εμβόλια κατά της διφθερίτιδας, του τετάνου, του άνθρακα, της χολέρας, της πανώλης, του τυφοειδούς πυρετού, της φυματίωσης και πολλά άλλα αναπτύχθηκαν στη δεκαετία του 1930 [4].

Τα μέσα του 20ού αιώνα ήταν μια ενεργή εποχή για την έρευνα και ανάπτυξη εμβολίων. Οι μέθοδοι για την ανάπτυξη ιών στο εργαστήριο οδήγησαν σε γρήγορες ανακαλύψεις και καινοτομίες, συμπεριλαμβανομένης της δημιουργίας εμβολίων για την πολιομυελίτιδα. Οι

ερευνητές στόχευσαν και σε άλλες κοινές παιδικές ασθένειες όπως η ιλαρά, η παρωτίτιδα και η ερυθρά, και τα εμβόλια για αυτές τις ασθένειες μείωσαν σημαντικά την νοσηρότητα και την επίπτωση στην ανθρώπινη υγεία. [5, 6]

Πλέον τα προγράμματα εμβολισμών αποτελούν αναπόσπαστο κομμάτι κάθε στρατηγικής πρόληψης και ελέγχου λοιμωδών νοσημάτων παγκοσμίως. Αποτελεί ένα ασφαλή και αποτελεσματικό τρόπο για την πρόληψη ασθενειών και τη διάσωση ζωών. Σήμερα υπάρχουν διαθέσιμα εμβόλια για την προστασία από τουλάχιστον 20 ασθένειες, όπως η διφθερίτιδα, ο τέτανος, ο κοκκύτης, η γρίπη και η ιλαρά. Μαζί, αυτά τα εμβόλια σώζουν τη ζωή έως και 3 εκατομμυρίων ανθρώπων κάθε χρόνο [7].

Ο εμβολιασμός σήμερα είναι πιο επίκαιρος από ποτέ καθώς αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της προσπάθειας ανάσχεσης της πανδημίας Covid-19. Έχοντας συμπληρώσει πάνω από δύο χρόνια από την εμφάνιση και την ταυτοποίηση του ιού SARS-CoV-2 και του γονιδιώματός του, η επιστημονική κοινότητα επιδόθηκε σε ένα άνευ προηγουμένου αγώνα δρόμου για την όσο ταχύτερη ανάπτυξη αποτελεσματικών και ασφαλών εμβολίων έναντι της νόσου Covid-19. Μέχρι σήμερα έχουν αναπτυχθεί πάνω από 300 ερευνητικά προγράμματα υποψήφιων εμβολίων, 150 έχουν προχωρήσει σε κλινικές δοκιμές εκ των οποίων 40 σε μελέτες φάσης III, ενώ ήδη 10 έχουν πάρει κάποια έκκριση για χρήση είτε πλήρη είτε έκτακτη ή περιορισμένης χρήσης. Στο επίπεδο της Ευρωπαϊκής Ένωσης 8 εμβόλια έχουν ήδη πάρει έκτακτη άδεια χρήσης (Απρίλιος 2023) [8]. Αξίζει ίσως να σημειωθεί ότι η πανδημία αυτή υπήρξε αφορμή για την ανάπτυξη εμβολίων βασισμένη σε νέες τεχνολογίες (mRNA εμβόλια) [9].

## **1.2 Νοσήματα που προλαμβάνονται μέσω του εμβολιασμού**

Ως νοσήματα που προλαμβάνονται με τον εμβολιασμό ορίζονται οι νόσοι για τις οποίες υπάρχει διαθέσιμο αποτελεσματικό εμβόλιο. Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ) σήμερα διατίθενται για την πρόληψη ή τη συμβολή στην πρόληψη και τον έλεγχο πάνω από 20 εν δυνάμει θανατηφόρων λοιμωδών νόσων, (βλ. πιν. 1) [10, 11].

**Πίνακας 1. Νοσήματα που προλαμβάνονται με εμβολισμό**

Αιμόφιλος ινφλουέντζας τύπου β	Ιλαρά
Ανεμοβλογιά	Λοίμωξη από ιό εμπόλα
Άνθρακας	Λοίμωξη από τον ιό του θηλώματος
Γαστρεντερίτιδα από ροταιό	Κίτρινος πυρετός
Γρίπη	Κοκκύτης
Διφθερίτιδα	Λύσσα
Δάγγειος πυρετός	Μηνιγγιτιδοκοκκική νόσος
Εγκεφαλίτιδα από κρότωνες	Παρωτίτιδα
Ελονοσία	Πνευμονιοκοκκική νόσος
Έρπης ζωστήρας	Πολιομυελίτις
Ερυθρά	Τέτανος
Ηπατίτιδα Α	Τυφοειδής πυρετός
Ηπατίτιδα Β	Φυματίωση
Ηπατίτιδα Ε	Χολέρα
Ιαπωνική εγκεφαλίτιδα	COVID-19 (άδεια έκτακτης ανάγκης ΠΟΥ)

Χαρακτηριστικά μεταξύ του 2010 και του 2018, μειώθηκαν 23 εκατομμύρια θάνατοι μόνο από το εμβόλιο της ιλαράς. Πλέον ο αριθμός των βρεφών που εμβολιάζονται ετησίως - περισσότερο από 116 εκατομμύρια, ή το 86% όλων των βρεφών που γεννήθηκαν - έχει φτάσει στο υψηλότερο επίπεδο που έχει αναφερθεί ποτέ.

Από το 2010, 116 χώρες έχουν εισαγάγει εμβόλια που δεν είχαν χρησιμοποιήσει προηγουμένως, συμπεριλαμβανομένων εκείνων κατά των «μεγάλων δολοφόνων» όπως η πνευμονιοκοκκική πνευμονία, η διάρροια, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, ο τυφοειδής πυρετός, η χολέρα και η μηνιγγίτιδα.

Τα αποτελέσματα εξίσου εντυπωσιακά: Μεταξύ 2010 και 2017, η θνησιμότητα των παιδιών κάτω των 5 ετών μειώθηκε κατά 24%, ως αποτέλεσμα κυρίως των εμβολιαστικών προγραμμάτων. Αντίστοιχα δε σε χώρες που έχουν εισάγει στα εμβολιαστικά τους προγράμματα το εμβόλιο κατά

του ιού του ανθρώπινου θηλώματος (HPV), μετά από 5-8 χρόνια, παρατηρήθηκε μείωση του επιπολασμού στον καρκίνο καρκίνος που προκαλεί ο HPV κατά 83% μεταξύ των κοριτσιών ηλικίας 13-19, και στις προκαρκινικές αλλοιώσεις κατά 51% μεταξύ κοριτσιών ηλικίας 15-19 ετών.

Παρόλες τις επιτυχίες των εμβολιασμών οι προκλήσεις παραμένουν: η κλιματική αλλαγή μεταξύ 2030 και 2050 αναμένεται να προκαλέσει 60.000 επιπλέον θανάτους από ελονοσία ανά έτος. Αυτή η τάση μπορεί να αλλάξει κατά χρήση πιλοτικού εμβολίου κατά της ελονοσίας σε τρεις αφρικανικές χώρες. Εκτιμάται ότι η ευρεία χρήση του συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου (PCV) θα μπορούσε να μειώσει τον αριθμό των ημερών σχετικά με τα αντιβιοτικά για την πνευμονία στα παιδιά κάτω των 5 ετών κατά 47%, που ισοδυναμεί με 11,4 εκατομμύρια ημέρες με αντιβιοτικά ετησίως.

Τα εμβόλια λοιπόν είναι κρίσιμα για την πρόληψη και τον έλεγχο πολλών μεταδοτικών νοσημάτων και ως εκ τούτου στηρίζουν την τόσο την εθνική όσο και την παγκόσμια ασφάλεια της υγείας. Περιφερειακές εστίες (π.χ. νόσος από τον ιού Ebola), η πανδημία COVID-19 και η απειλή μελλοντικών πανδημιών (όπως με ένα νέο στέλεχος γρίπης) έχουν πιέσει και θα συνεχίσουν να πιέζουν ακόμη και τα πιο ανθεκτικά συστήματα υγείας [12].





### **1.3 Ελληνικό εμβολιαστικό πρόγραμμα**

Η Ελληνική Πολιτεία συντασσόμενη με τις σχετικές συστάσεις του ΠΟΥ εφάρμοσε από πολύ νωρίς το δικό της εμβολιαστικό πρόγραμμα. Αρχικά αφορούσε το γνωστό σε όλους Βιβλιάριο Υγείας του Παιδιού που υπενθυμίζει στους γονείς και στο τελευταίο χωριό της επικράτειας ότι πρέπει να φροντίσουν για τον εμβολιασμό του παιδιού τους. Το Βιβλιάριο Υγείας του Παιδιού καθιερώθηκε με Υπουργική Απόφαση το 1976 και έτυχε διαδοχικών ανανεώσεων μέχρι τις ημέρες μας. Τα παραπάνω συνέβησαν με την καθοδήγηση και ενεργό συμμετοχή της Εθνικής Επιτροπής Εμβολιασμών, η οποία συγκροτήθηκε με Υπουργική Απόφαση το 1991 με κύρια αποστολή να προτείνει και να χαράσσει προτεραιότητες και στόχους της Εθνικής Πολιτικής στον τομέα της

εμβολιαστικής κάλυψης του Ελληνικού πληθυσμού. Η επιτροπή, αποτελούμενη από επιστήμονες εγνωσμένης αξίας και εμπειρίας στο θέμα, λαμβάνει υπόψη της τα σύγχρονα επιστημονικά δεδομένα και τις οδηγίες του ΠΟΥ, της Ευρωπαϊκής Ένωσης και του Συμβουλίου της Ευρώπης συνεκτιμώντας πάντα τις οικονομικές παραμέτρους και τις συγκεκριμένες κοινωνικό-οικονομικές συνθήκες της χώρας. Η τελευταία ανασυγκρότηση της εν λόγω Επιτροπής έγινε τον Οκτώβριο του 2020 και ανέλαβε τη δύσκολη αποστολή να συμβάλει στην κατάρτιση του Εθνικού Επιχειρησιακού Σχεδίου Εμβολιασμού κατά της COVID-19. Επιπλέον συνεχίζει να διαμορφώνει και να επικαιροποιεί ανά 1-2 χρόνια το εμβολιαστικό πρόγραμμα τόσο των παιδιών όσο και των ενηλίκων (βλ. πιν 2-4)

**Πίνακας 2. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Παιδιών και Εφήβων, 2023**

Εμβόλιο ▼	Ηλικία	Ηλικία															
		Γέννηση	1 μηνός	2 μηνών	4 μηνών	6 μηνών	12 μηνών	15 μηνών	18 μηνών	19-23 μηνών	2-3 ετών	4-6 ετών	7-8 ετών	9-10 ετών	11-12 ετών	13-14 ετών	15-18 ετών
Ηπατίτιδας Β (HepB) <sup>1</sup>	- Έναρξη στη γέννηση - Έναρξη αργότερα	HepB	HepB	HepB	HepB	HepB, 3 ή 4 <sup>2</sup> δόσεις συνολικά			HepB								
Διφθερίτιδας, Τετανού, ακτιναρικό Κοκκίτη (DTaP <7 ετών, Tdap ≥7)			DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP	DTaP			DTaP	Tdap ή Tdap-IPV		Tdap ή Tdap-IPV	Tdap ή Tdap-IPV	
Πολιομυελίτιδας αδρανικοποιημένο (IPV) <sup>2</sup>			IPV	IPV	IPV				IPV	IPV	IPV						
Αιμόφιλου ινφλουέντζας τύπου b (Hib) <sup>2</sup>			Hib	Hib	Hib	Hib	Hib	Hib	Hib								
Πνευμονόκοκκου συζευγμένο (PCV) <sup>2</sup>			PCV	PCV	PCV	PCV	PCV	PCV	PCV								
Πνευμονόκοκκου πολυσακχαριδικό (PPSV23) <sup>2</sup>																	PPSV23
Μηνιγγιτιδόκοκκου οροομάδας C συζευγμένο (MCC) <sup>2</sup>						MCC 1 δόση											MCC, 1 δόση
Μηνιγγιτιδόκοκκου οροομάδων A,C,W135,Y συζευγμένο			Men ACW	Men ACW													MenACWY, 1 δόση
Μηνιγγιτιδόκοκκου οροομάδας B προτινικό (MenB-4C ή MenB-ΠHb) <sup>2</sup>																	MenB-4C ή MenB-ΠHb
Διαρρέας, Παρωτίτιδας, Ερυθράς (MMR) <sup>2</sup>						MMR 1 <sup>3</sup> δόση	VAR 1 <sup>3</sup> δόση				MMR 2 <sup>3</sup> δόση	VAR 2 <sup>3</sup> δόση					MMR
Ανεμελογιάς (VAR) <sup>2,2</sup>																	VAR
Ηπατίτιδας Α (HepA) <sup>2,1</sup>											HepA 2 δόσεις						HepA
Ιού ανθρώπινου θηλωμάτων (HPV) <sup>2,2</sup>																	HPV 2 δόσεις
																	HPV, 3 δόσεις
Φυματίωσης (BCG) <sup>2,1</sup>		BCG															
Γρίπη <sup>2,2</sup>																	Ετησίως σε ομάδες αυξημένου κινδύνου
Ρότα ιού (RV1 ή RV5) <sup>2,2</sup>			RV1 ή RV5	RV1 ή RV5	RV5												

\* Τα πολυδώνυμα εμβόλια πρέπει να προτιμώνται των ολιγοδώνυμων.  
 Συστήνονται για όλα τα άτομα με την ανάλογη ηλικία που δεν έχουν ένδειξη ανοσίας.  
 Συστήνονται σε άτομα που καθιστήθηκαν να εμβολιαστούν.  
 Συστήνονται σε άτομα που ανήκουν σε ομάδες αυξημένου κινδύνου (βλέπε ομάδες αυξημένου κινδύνου).  
 Δεν συστήνονται.

**Πίνακας 3. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων, ανά ηλικιακή ομάδα, 2023**

Εμβόλιο	Ηλικία	18 έως 26 ετών	27 έως 59 ετών	60 έως 64 ετών	65 έως 75 ετών	άνω των 75 ετών
<sup>[1]</sup> Γρίπης		1 δόση ετησίως		1 δόση ετησίως		
<sup>[2]</sup> Τέτανου, Διφθερίτιδας, Κοκκύτη (Td ή Tdap ή Tdap-IPV)		Αναμνηστική δόση 18 με 25 ετών με Tdap ή Tdap-IPV και στη συνέχεια Td ή Tdap κάθε 10 χρόνια				
<sup>[3]</sup> Ιλαράς, Παρωτίτιδας, Ερυθράς (MMR)		1-2 δόσεις ανάλογα με το ιστορικό εμβολιασμών (γεννηθέντες μετά το 1970)				
<sup>[4]</sup> Ανεμευλογιάς (VAR)		2 δόσεις (γεννηθέντες μετά το 1990)	2 δόσεις			
<sup>[5]</sup> Έρπητα ζωστήρα (ZVL)				1 δόση ZVL μεταξύ 60 και 75 ετών		
<sup>[6]</sup> Έρπητα ζωστήρα (RZV)		2 δόσεις RZV σε ανοσοκατασταλμένα άτομα με δύο ή περισσότερα επεισόδια έρπητα ζωστήρα		2 δόσεις RZV σε ανοσοκατασταλμένα άτομα		
<sup>[8]</sup> Ιού ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV)		3 δόσεις*				
<sup>[7]</sup> Πνευμονόκοκκου (PCV20)		1 δόση PCV20			1 δόση PCV20	
<sup>[9]</sup> Ηπατίτιδας Α (HepA)		2 δόσεις				
<sup>[9]</sup> Ηπατίτιδας Β (HepB)		3 ή 4 δόσεις <a href="#">δείτε σχόλιο</a>				
<sup>[10]</sup> Μηγγετιδόκοκκου οροσμάδων A,C,W135,Y συζευγμένο (MenACWY)		1, 2 ή 3 δόσεις <a href="#">δείτε σχόλιο</a>				
<sup>[11]</sup> Μηγγετιδόκοκκου οροσμάδας Β πρωτεϊνικό (MenB-4C ή MenB-FHbp)		2-3 δόσεις <a href="#">δείτε σχόλιο</a>				
<sup>[12]</sup> Αιμόφιλου ινφλουέντζας τύπου b συζευγμένο (Hib)		1-3 δόσεις ανάλογα με τις ενδείξεις <a href="#">δείτε σχόλιο</a>				

  Συστήνεται για ενήλικες που πληρούν το ηλικιακό κριτήριο  
  Συστήνεται για ενήλικες με συνυφασμένες ιατρικές καταστάσεις (ομάδες αυξημένου κινδύνου) ή άλλες ενδείξεις  
  Δεν συστήνεται

\* Συστήνεται μεταξύ 18 και 26 ετών, ανεξαρτήτως φύλου, σε συγκεκριμένες ομάδες αυξημένου κινδύνου.

**Πίνακας 4. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων, ανά νόσο ή άλλη ένδειξη, 2023**

Εμβόλιο	Κύηση ή λοχεία	Ανοσοκατασταλή (πλην HIV)	Λοίμωξη με HIV (CD4+ κύτταρα)		Ασπληνία, μόνιμη έλλειψη τελευτών κλασμάτων συμπληρώματος	Νέφρωση ανεπάρκεια τελικού σταδίου σε αιμοδιύλιση	Χρόνιες καρδιοπάθειες, πνευμονοπάθειες, κίρρωση, χρόνιας αλκοολισμού,	Χρόνιες παθήσεις του ήπατος	Σακχαρώδη διαβήτης	Υγιονομικό προσωπικό	MSM
			<200	≥200							
<sup>[1]</sup> Γρίπης											
<sup>[2]</sup> Tdap ή Tdap-IPV ή Td	1 δόση Tdap σε κάθε κύηση										
<sup>[3]</sup> MMR		Αντενδείκνυται									
<sup>[4]</sup> VAR		Αντενδείκνυται									
<sup>[5]</sup> HZV (ZVL)		Αντενδείκνυται									
<sup>[6]</sup> HZV (RZV)			2 δόσεις σε ηλικίες α) > 18 ετών με δύο ή περισσότερα επεισόδια έρπητα ζωστήρα, και β) > 60 ετών								
<sup>[8]</sup> HPV γυναίκες	Δεν συστήνεται <a href="#">δείτε σχόλιο</a>		3 δόσεις μέχρι την ηλικία των 26 ετών								
<sup>[8]</sup> HPV άνδρες			3 δόσεις μέχρι την ηλικία των 26 ετών								3 δόσεις μέχρι 26 ετών
<sup>[7]</sup> PCV20											1 δόση PCV20
<sup>[9]</sup> HepA			2 δόσεις	2 δόσεις		2 δόσεις		2 δόσεις	2 δόσεις		2 δόσεις
<sup>[9]</sup> HepB	3 δόσεις					3 ή 4 δόσεις <a href="#">δείτε σχόλιο</a>					
<sup>[10]</sup> MenACWY			1 ή	περισσότερες δόσεις ανάλογα		με τις ενδείξεις <a href="#">δείτε σχόλιο</a>					
<sup>[10]</sup> MenB			2-3 δόσεις <a href="#">δείτε σχόλιο</a>		2-3 δόσεις <a href="#">δείτε σχόλιο</a>						2-3 δόσεις ανάλογα με το εμβόλιο*
<sup>[12]</sup> Hib		Σε μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων χορηγούνται 3 δόσεις ανεξαρτήτως προηγηθέντος εμβολιασμού	1 δόση	1 δόση						1 δόση	

  Συστήνεται για ενήλικες που πληρούν το ηλικιακό κριτήριο και δεν έχουν αποδεικτικά προηγουμένου εμβολιασμού ή νόσους  
  Συστήνεται για ενήλικες με πρόσθετους παράγοντες κινδύνου ή άλλες ενδείξεις  
  Καθυστέρηση του εμβολιασμού έως την ολοκλήρωση της κύησης εάν ενδείκνυται το εμβόλιο  
  Αντενδείκνυται  
  Δεν συστήνεται

\* Συστήνεται για το προσωπικό μικροβιολογικών τμημάτων που είναι δυνατόν να εκτεθεί σε καλλυμένας μινιγγοκοκκούς

## **1.4 Εμβολιασμοί στους Ρευματολογικούς ασθενείς**

Οι εμβολιασμοί στους ρευματολογικούς ασθενείς όπως και στον υπόλοιπο πληθυσμό μειώνει την επίπτωση των λοιμώξεων μέσω πρόκλησης ή ενίσχυσης της ανοσίας στοχεύοντας σε μείωση των επισκέψεων της συγκεκριμένης ομάδας στα Τμήματα Επειγόντων Περιστατικών, των εισαγωγών στο νοσοκομείο, και συνολικά του ποσοστού των διεισδυτικών λοιμώξεων [13]. Γι' αυτό και αποτελούν προτεραιότητα για κάθε επιτροπή/οργανισμό που αναλαμβάνει να εκπονήσει μια στρατηγική εμβολιασμού είτε σε εθνικό επίπεδο είτε υπό μορφή συστάσεων επιστημονικών εταιρειών.

Το 2019 η Ευρωπαϊκή Ρευματολογική Εταιρεία επικαιροποίησε τις συστάσεις της σχετικά με τον εμβολιασμό των ρευματολογικών ασθενών [14]. Μεταξύ άλλων κατέληξε σε έξι βασικές αρχές και εννέα συγκεκριμένες συστάσεις:

### **Βασικές αρχές**

1. Η κατάσταση εμβολιασμού και ενδείξεις για περαιτέρω εμβολιασμό θα πρέπει να ελέγχονται από τους θεράποντες ρευματολόγους, ανά έτος.
2. Το πρόγραμμα εμβολιασμού θα πρέπει να εξηγείται στον ασθενή από τους θεράποντες ρευματολόγους, στη βάση της συναπόφασης και θα πρέπει να εφαρμόζεται σε συνεργασία με τη πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας.
3. Ο εμβολιασμός στα APN είναι προτιμότερο να γίνεται όταν το νόσημα είναι σε ύφεση
4. Ο εμβολιασμός καλό θα είναι να γίνεται πριν ο ασθενής λάβει ανοσοκατασταλτική αγωγή και ειδικότερα, φάρμακα έναντι των Β-λεμφοκυττάρων
5. Τα μη-ζώντα εμβόλια μπορούν να δοθούν σε ασθενείς με APN που λαμβάνουν αγωγή με γλυκοκορτικοειδή ή με DMARDs
6. Τα ζώντα εμβόλια θα μπορούσαν υπό συνθήκες να δοθούν σε ασθενείς με APN

### Συγκεκριμένες συστάσεις

1. Ο εμβολιασμός κατά της γρίπης πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη για την πλειονότητα των ασθενών με APN.
2. Ο πνευμονιοκοκκικός εμβολιασμός πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη για την πλειονότητα των ασθενών με APN.
3. Οι ασθενείς με APN πρέπει να λαμβάνουν εμβολιασμό με τοξοειδή τετάνου σύμφωνα με τις συστάσεις για τον γενικό πληθυσμό. Η παθητική ανοσοποίηση πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία εξάντλησης των Β κυττάρων.
4. Ο εμβολιασμός της ηπατίτιδας Α και της ηπατίτιδας Β πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς με APN σε κίνδυνο. Σε συγκεκριμένες περιπτώσεις ενδείκνυται αναμνηστική ή παθητική ανοσοποίηση.
5. Ο εμβολιασμός από έρπητα ζωστήρα μπορεί να εξεταστεί σε ασθενείς υψηλού κινδύνου με APN .
6. Ο εμβολιασμός κατά του κίτρινου πυρετού θα πρέπει γενικά να αποφεύγεται σε ασθενείς με APN.
7. Ασθενείς με AIIRD, ιδίως ασθενείς με ΣΕΛ, πρέπει να λαμβάνουν εμβολιασμούς κατά του HPV σύμφωνα με τις συστάσεις για τον γενικό πληθυσμό.
8. Το στενό οικογενειακό περιβάλλον ασθενών με APN θα πρέπει να ενθαρρύνονται να λαμβάνουν εμβόλια σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες, με εξαίρεση τα από του στόματος εμβόλια κατά της πολιομυελίτιδας.
9. Τα εμβόλια με εξασθενημένα ζωντανά πρέπει να αποφεύγονται κατά τους πρώτους 6 μήνες της ζωής σε νεογέννητα μητέρων που υποβάλλονται σε θεραπεία με βιολόγους κατά το δεύτερο μισό της εγκυμοσύνης.

Παραμένουν ωστόσο ερωτήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητα, ανοσογονικότητα και ασφάλεια των εμβολιασμών στην ομάδα αυτή καθώς ο εμβολιασμός μπορεί να είναι λιγότερο αποτελεσματικός σε υποομάδες ασθενών με APN ως αποτέλεσμα της ανοσοκαταστολής τους, ενώ δεν αποκλείεται να οδηγεί και σε έξαρση του υποκείμενου ρευματολογικού νοσήματος. Στην ανασκόπηση που έγινε στα πλαίσια της επικαιροποίησης των οδηγιών της EULAR ως



«αποτελεσματικότητα» του εμβολιασμού ορίστηκε η ικανότητα πρόληψης λοιμώξεων, ενώ «ανοσογονικότητα» του εμβολιασμού αναφέρεται στην ικανότητα του να προκαλέσει ειδική για το εμβόλιο χυμική ή/και κυτταρική ανοσογονική απάντηση. «Ασφάλεια» του εμβολιασμού στον πληθυσμό με APN καθορίστηκε από την εκτίμηση τόσο της εμφάνισης δυσμενών ανεπιθύμητων ενεργειών όσο και της επίδρασης στο υποκείμενο ρευματολογικό νόσημα [15].

#### **1.4.1 Αποτελεσματικότητα, ανοσογονικότητα και ασφάλεια των εμβολιασμών σε ρευματολογικούς ασθενείς: το παράδειγμα του πνευμονιοκοκκικού εμβολιασμού**

Οι βακτηριακές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που προκαλούνται από τον πνευμονιόκοκκο, αποτελούν μείζονες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας σε ασθενείς με APN. Η πνευμονιοκοκκική πνευμονία αποτελεί την πιο κοινή κλινική παρουσίαση της πνευμονιοκοκκικής νόσου, και αντίστοιχα ο πνευμονιόκοκκος αποτελεί τη συχνότερη αιτία της πνευμονίας της κοινότητας που χρήζει ενδονοσοκομειακής περίθαλψης στον ενήλικο πληθυσμό. Οι δε διηθητικές μορφές της πνευμονιοκοκκικής νόσου (μικροβαιμία, μηνιγγίτιδα) χαρακτηρίζονται από ακόμη δυσμενέστερη πρόγνωση.

Σήμερα διεθνώς συστήνεται επί του παρόντος σε όλα τα άτομα ηλικίας 65 ετών και άνω, καθώς και σε εκείνους που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή, συμπεριλαμβανομένης της μακροχρόνιας συστηματικής χορήγησης κορτικοστεροειδών, ανεξάρτητου ηλικίας [16-19]. Στις ΗΠΑ η συχνότητα εμφάνισης της διηθητικής πνευμονιοκοκκικής νόσου (IPD) στις μειώθηκε σημαντικά από 100/100 000 άτομα το 1998, σε 9/100 000 άτομα το 2015, μετά την εφαρμογή της νέας πολιτικής εμβολιασμού για την πνευμονιοκοκκική νόσο αναδεικνύοντας την αποτελεσματικότητα του εμβολιαστικού προγράμματος και την ορθότητα της πολιτικής. Κατ' επέκταση, ο εμβολιασμός κατά του πνευμονιόκοκκου θα πρέπει να συνιστάται στην πλειονότητα των ασθενών με APN [20, 21].

#### **1.4.1.1 Διαθέσιμα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια**

Σήμερα διατίθενται δύο ειδών πνευμονιοκοκκικά εμβόλια: το πολυσακχαριδικό PPSV23 και τα συζευγμένα PCV7/PCV10/PCV13. Πρόσφατα έχουν εγκριθεί και είναι διαθέσιμα, τα συζευγμένα PCV15/PCV20.

Το PPSV αποτελείται από μερικούς κεκαθαρμένους πνευμονιοκοκκικούς καψιδικούς πολυσακχαρίτες. Το PPSV23 είναι το πιο ευρέως διαθέσιμο σκεύασμα και περιέχει 23 πνευμονιοκοκκικούς πολυσακχαρίτες. Στο παρελθόν, αυτοί οι ορότυποι προκάλεσαν περίπου 85 έως 90% των περιπτώσεων πνευμονιοκοκκικής νόσου, αλλά τώρα προκαλούν μόνο περίπου 50 έως 60 % τέτοιων περιπτώσεων σε ενήλικες.

Αντίστοιχα το PCV αποτελείται από πνευμονιοκοκκικούς καψιδικούς πολυσακχαρίτες συνδεδεμένους (συζευγμένους) με μια πρωτεΐνη. Τα διαθέσιμα σκευάσματα περιέχουν ποικίλο αριθμό τύπων καψιδίων συζευγμένων με μια μη τοξική πρωτεΐνη που είναι σχεδόν ταυτόσημη με την τοξίνη της διφθερίτιδας. Τα βρέφη και τα πολύ μικρά παιδιά δεν ανταποκρίνονται στα αντιγόνα πολυσακχαρίτη, αλλά η σύνδεση με αυτήν την πρωτεΐνη επιτρέπει στο αναπτυσσόμενο ανοσοποιητικό σύστημα να αναγνωρίζει και να επεξεργάζεται αντιγόνα πολυσακχαριτών, οδηγώντας στην παραγωγή αντισωμάτων. Έτσι, το PCV είναι η κατάλληλη επιλογή για βρέφη και μικρά παιδιά. Το εμβόλιο όμως χρησιμοποιείται πλέον και σε ενήλικες με υψηλό κίνδυνο πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης ή επιπλοκών του. Το PCV13 περιέχει 13 τύπους κάψουλας και είναι η πιο ευρέως χρησιμοποιούμενη σύνθεση. Το PCV, το πρώτο διαθέσιμο σκεύασμα, περιέχει 7 τύπους κάψουλας και εξακολουθεί να χρησιμοποιείται σε ορισμένες περιοχές του κόσμου. Το PCV20, το οποίο περιέχει 20 τύπους κάψουλας, εγκρίθηκε από το FDA το 2021. Το PCV20 έχει πλέον ενσωματωθεί στα Εθνικά προγράμματα εμβολιασμού [18, 22].

Όσον αφορά το κύριο μηχανισμό δράσης τους το PPSV23 επάγει την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων έναντι του πνευμονιοκόκκου από τα Β λεμφοκύτταρα (χωρίς τη βοήθεια των Τ λεμφοκυττάρων) ενώ αντίθετα, το συζευγμένα εμβόλια (PCV) αφενός επάγουν την παραγωγή ειδικών αντισωμάτων με τη βοήθεια CD4+ Τ λεμφοκυττάρων και αφετέρου επάγει την παραγωγή ειδικών κυττάρων μνήμης που προσφέρουν μακροχρόνια προστασία (βλ σχήμα 1). Επίσης τα PCV διεγείρουν την ανοσία του βλεννογόνου, η οποία εξαλείφει τη ρινοφαρυγγική φορεία από

πνευμονικόκοκκο. Δεδομένου ότι τα βρέφη και τα νήπια είναι η κύρια δεξαμενή για τους πνευμονιόκοκκους στον πληθυσμό, η ευρεία χρήση του PCV σε αυτόν τον πληθυσμό έχει οδηγήσει σε δραματική μείωση της συχνότητας εμφάνισης νόσων που προκαλούνται από τους ορότυπους του εμβολίου στους ενήλικες [23-25].

Ορισμένα χαρακτηριστικά του PPSV23 μπορούν να περιορίσουν την ικανότητά του να παρέχει άμεση προστασία έναντι της διηθητικής πνευμονιοκοκκικής νόσου καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου ζωής στους ενήλικους. Αυτό το εμβόλιο αποτελείται από ελεύθερους πολυσακχαρίτες που προέρχονται από την κάψα επιφάνειας του βακτηρίου. Τέτοια ελεύθερα πολυσακχαριδικά αντιγόνα προκαλούν γενικά ανεξάρτητη ανοσοδιέγερση του T κυττάρου και είναι επομένως κακοί επαγωγείς της ανοσολογικής μνήμης. Το εμβόλιο μπορεί να επιτύχει τίτλους αντισωμάτων σε επαρκή επίπεδα και παρότι φαίνεται να διατηρούνται για 1-2 χρόνια, φθίνουν ουσιαστικά μετά από 5 χρόνια, όπως και η κλινική αποτελεσματικότητα του εμβολίου.

Από την άλλη μεριά, η σύζευξη του καψιδικού πολυσακχαρίτη προς ένα πρωτεϊνικό φορέα μετατρέπει τον πολυσακχαρίτη σε αντιγόνο εξαρτώμενο από το T-λεμφοκύτταρο. Τα συζευγμένα εμβόλια κατά του πνευμονιόκοκκου προκαλούν σημαντικά ενισχυμένη παραγωγή αντισωμάτων. Στα νήπια, τα συζευγμένα πολυσακχαριδικά εμβόλια κατά μικροβίων προκαλούν παραγωγή λειτουργικών αντισωμάτων ποσοτικά ανώτερη από αυτή που προκαλείται από ελεύθερους βακτηριακούς πολυσακχαρίτες. Στα παιδιά, οι ερευνητές έχουν δείξει ότι η σύζευξη ενός πολυσακχαριδικού αντιγόνου με μια πρωτεΐνη-φορέα διεγείρει τα B λεμφοκύτταρα προκαλώντας παραγωγή αντισωμάτων ή την εξέλιξη τους σε κύτταρα μνήμης.

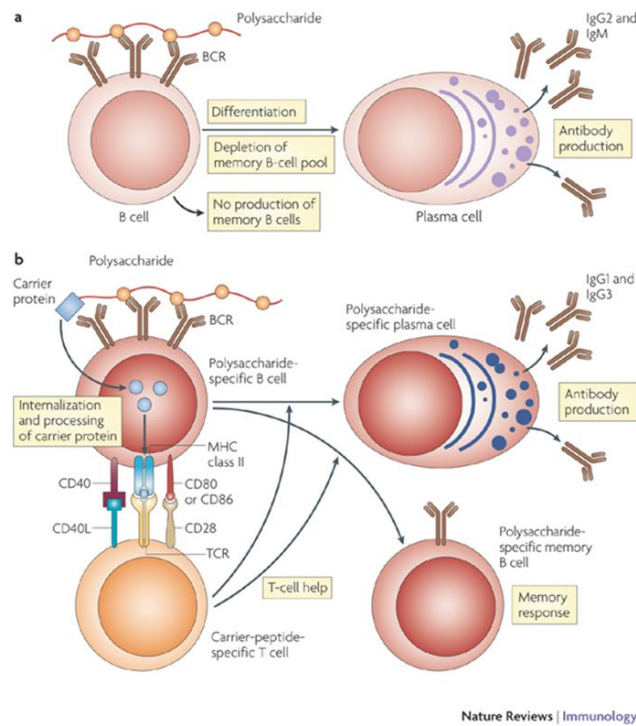
Το επταδύναμο συζευγμένο εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου (PCV7) έχει πάρει έγκριση για παιδιατρική χρήση στην Ελλάδα το 2009. Με την χορήγηση του έχει αποδειχθεί η μείωση όχι μόνο της επίπτωσης της διηθητικής πνευμονιοκοκκικής νόσου κατά > 90% σε εμβολιασμένα παιδιά, αλλά επίσης η μείωση της επίπτωσης της και σε μη εμβολιασμένα παιδιά και ενήλικες λόγω του φαινομένου της συλλογικής ανοσίας (“ herd effect” ) και της μείωσης της φορέας [CDC-2005, [26].

Πρόσφατα, ένα 13-δύναμο συζευγμένο εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου (PCV13) προτάθηκε για χρήση. Αποτελείται από 13 καψιδικούς πολυσακχαριδικούς ορότυπους του πνευμονιόκοκκου που ο καθένας είναι ανεξάρτητα συζευγμένος με μια μη τοξική πρωτεΐνη της διφθερίτιδας [cross-

reactive material (CRM) -197]. Μελέτες έχουν καταδείξει την ανοσογονικότητα και την ασφάλεια του εμβολίου μεταξύ ενηλίκων 50-64 ετών και > 70 ετών. Μια μεγάλη ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη του PCV13 που αφορά ηλικίες > 65 ετών με συμμετοχή σχεδόν 85000 ασθενών κατέδειξε ότι το PCV13 είχε σημαντική αποτελεσματικότητα για την πρόληψη τόσο της πνευμονίας από κοινότητα και της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου σε ενήλικες ηλικίας 65 ετών και άνω, και η αποτελεσματικότητα παρέμεινε για τουλάχιστον 4 χρόνια. Στον πληθυσμό βάσει του πρωτοκόλλου, η αποτελεσματικότητα του εμβολίου ήταν 46% για την πρόληψη ενός πρώτου επεισοδίου πνευμονίας που αποκτήθηκε από την κοινότητα τύπου εμβολίου, 45% για την πρόληψη της μη βακτηριακής και μη επεμβατικής πνευμονίας που αποκτήθηκε από την κοινότητα και 75% για την πρόληψη της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου. Όλα τα αποτελέσματα αφορούσαν για πνευμονιοκοκκική νόσο που προκαλείται από τους 13 ορότυπους που περιέχονται στο εμβόλιο. Στις 24 Φεβρουαρίου 2010, η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ (FDA) ενέκρινε το 13-δύναμο συζευγμένο εμβόλιο κατά του πνευμονιοκόκκου (PCV13) για χρήση σε παιδιά, και πρόσφατα σε ενήλικες. Στην Ελλάδα, σήμερα, το PCV13 συστήνεται σε όλα τα ενήλικα άτομα και περιλαμβάνεται στο εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμού.

Συνολικά, έχουν εντοπιστεί > 90 ορολογικά διακριτοί ορότυποι πνευμονιοκόκκου. Είναι σαφές ότι ένα μόνο εμβόλιο δεν μπορεί να περιέχει αυτόν τον μεγάλο αριθμό συστατικών. Τα διαθέσιμα εμβόλια επιλέγουν καψίδια πολυσακχαριτών από ορότυπους που συνήθως προκαλούν την πνευμονιοκοκκική νόσο.

### Σχήμα 1. Ανοσολογική απάντηση στα πολυσακχαριδικά (PPSV) και συζευγμένα με πρωτεΐνη (PSV) εμβόλια



**(A)** πολυσακχαρίτες από το καψίδιο του βακτηριδίου διεγείρουν τα Β - κύτταρα συνδεόμενοι με τους BCR υποδοχείς οδηγώντας σε παραγωγή ανοσοσφαιρινών

**(B)** Η σύζευξη του καψιδικού πολυσακχαρίτη προς ένα πρωτεϊνικό φορέα μετατρέπει τον πολυσακχαρίτη σε αντιγόνο εξαρτώμενο από το T - λεμφοκύτταρο διεγείροντας είτε την επιπλέον παραγωγή ανοσοσφαιρινών από τα ειδικά Β - κύτταρα, είτε την διαφοροποίησή τους σε κύτταρα μνήμης

#### 1.4.1.2 Αποτελεσματικότητα και Ανοσογονικότητα του PPSV23 σε ασθενείς με APN

Η αποτελεσματικότητα του πολυσακχαριδικού PPSV23 δεν είναι αποδεδειγμένη σε όλες τις ομάδες που συστήνεται ο εμβολιασμός. Τα αποτελέσματα από την Cochrane μετανάλυση τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών υποστηρίζουν τη χρήση του PPSV23 σε κατά τα άλλα υγιείς ενήλικες για την προστασία έναντι της διηθητικής πνευμονιοκοκκικής νόσου (IPD), αλλά σε ασθενείς με χρόνια νόσο η απόδειξη της αποτελεσματικότητας του ήταν λιγότερο ισχυρή [27]. Αντιστοίχως δεν παρήγαγε ανοσία στα παιδιά κάτω των 2 ετών και είχε περιορισμένη αποτελεσματικότητα στη μείωση της μη βακτηριαμικής πνευμονίας.

Η ανοσογονικότητα του PPSV23 αποτελεί επίσης θέμα υπό συζήτηση [28, 29]. Έχει παρατηρηθεί ότι ο εμβολιασμός με PPSV23 σε γενικώς υγιή άτομα επάγει σημαντικά την αύξηση των αντισωμάτων, που παραμένουν σε υψηλότερα επίπεδα σε σύγκριση με μη εμβολιασμένα άτομα

σε μια περίοδο 5 ετών [28]. Ωστόσο έχει αναφερθεί μειωμένη ανταπόκριση σε ορισμένες ομάδες όπως σε ηλικιωμένα ή ανοσοκατασταλμένα άτομα [29-31].

Από τη δεκαετία του 1980, οι ανοσοαποκρίσεις των ασθενών με APN που εμβολιάστηκαν με πολυσακχαριδικά εμβόλια έχουν δοκιμαστεί σε μερικές μικρές μελέτες που έχουν αξιολογηθεί από τους Elkayam και συνεργάτες [32]. Γενικά, ο μέσος τίτλος αντισωμάτων στον 1 μήνα έως τον 1 χρόνο μετά τον εμβολιασμό ήταν ίσος ή και ελαφρώς μειωμένος σε ασθενείς που λάμβαναν συμβατικούς ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες ή /και κορτικοστεροειδή, σε σύγκριση με τα άτομα ελέγχου. Σε μια πιο λεπτομερή έρευνα που έγινε από την ίδια ερευνητική ομάδα, αναδείχθηκαν παρόμοιες γεωμετρικές μέσες τιμές τίτλων μεταξύ των ασθενών ανεξάρτητα από τη θεραπεία. Στο 33% των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) και στο 21% των ασθενών με συστηματικό ερυθηματώδη λύκο (ΣΕΛ) έδειξε μόνο ελάχιστη ή και πιθανόν μη-προστατευτική απόκριση στο εμβόλιο [33].

Η επίδραση της θεραπείας με πρεδνιζολόνη μελετήθηκε καλύτερα σε μη APN όπως σε ασθενείς με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια ή άσθμα όπου η χορήγηση κορτικοστεροειδών δε φαίνεται να επηρεάζει την ανοσοαπόκριση προς το πολυσακχαριδικό εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου [34] (Πίνακας 5). Παρόμοια αποτελέσματα έχουν παρατηρηθεί και σε μελέτες στις οποίες χορηγούνται κορτικοειδή σε μέτριες δόσεις, όπως αυτές που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία της ΡΑ. Από την άλλη μεριά, παρατηρήθηκε ότι η χορήγηση κορτικοστεροειδών σε υψηλότερους τίτλους  $\geq 10$  mg πρεδνιζολόνης ημερησίως, σε ασθενείς με συστηματικά APN (π.χ αγγειίτιδες) συσχετίστηκε με αποτυχία στην ανοσιακή απόκριση μετά από εμβολιασμό με PPSV, αλλά και με ταχύτερη ελάττωση του τίτλου των ειδικών αντισωμάτων στους 12 μήνες μετά τον εμβολιασμό.

Δεν υπάρχουν μελέτες της επίδρασης της κυκλοσπορίνης σε ασθενείς με αυτοάνοσα νοσήματα και χρόνια ανοσοκαταστολή. Ωστόσο, σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία κυκλοσπορίνης μετά από μεταμόσχευση καρδιάς δεν παρατηρήθηκε εξασθενημένη ανοσοαπόκριση στο πολυσακχαριδικό εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου [35].

Σε ασθενείς με ΡΑ υπό αγωγή με κλασσικά συνθετικά αντιρευματικά φάρμακα που τροποποιούν τη νόσο (csDMARDs) και συγκεκριμένα με μεθοτραξάτη (MTX), η αντισωματική απάντηση βρέθηκε να είναι κατά 64% ελαττωμένη μετά από εμβολιασμό (Πίνακας 5). Σε μελέτη στην οποία

συμπεριελήφθησαν ασθενείς με RA που εμβολιάστηκαν με PPSV23, το 20-25% ανταποκρίθηκε σε  $\geq 6$  ορότυπους από τους 12 που ελέγχθηκαν. Τα αποτελέσματα φαίνεται να είναι διαφοροποιημένα σε ασθενείς με ΣΕΛ που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία (μυκοφαινολικό-MMF, κυκλοφωσφαμίδη-CYC, AZA). Σε μια πρόσφατα δημοσιευμένη μελέτη, εξετάστηκε η ανοσογονικότητα του PPSV23 σε ασθενείς με ΣΕΛ, με ή χωρίς ανοσοκατασταλτική θεραπεία. Ανταπόκριση όσον αφορά την ορομετατροπή παρατηρήθηκε στο 36% και 42% στις ομάδες των ανοσοκατασταλμένων και μη-ανοσοκατασταλμένων ασθενών αντίστοιχα. Όσον αφορά τον τετραπλάσιασμό του τίτλου των αντισωμάτων, τα αντίστοιχα ποσοστά ήταν 25% και 34.6%. Οι διαφορές ήταν μη στατιστικά σημαντικές.

Η είσοδος των βιολογικών παραγόντων στην θεραπεία των ρευματικών παθήσεων ώθησε στη διενέργεια αρκετών ερευνών για την μελέτη της επίδρασης των παραγόντων αυτών στην αποτελεσματικότητα /ανοσοαπόκριση του εμβολίου κατά του πνευμονιόκοκκου. Οι Elkayam και συνεργάτες μελέτησαν την απόκριση των αντισωμάτων ένα 1 μήνα μετά τον εμβολιασμό κατά του πνευμονιόκοκκου σε 16 ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με μεθοτρεξάτη και etanercept ή infliximab, σε σύγκριση με 17 ασθενείς που έλαβαν μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη [36]. Στους ασθενείς που ελάμβαναν anti-TNF παράγοντες, παρατηρήθηκε μια τάση για χαμηλότερες αποκρίσεις προς τα περισσότερα αντιγόνα που ελέγχθηκαν, ενώ 31% των ασθενών αυτών είχαν πτωχή απόκριση σε σύγκριση με το 18% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη. Οι Karetanovic και συνεργάτες σύγκριναν τις αποκρίσεις στο 23F και 6B πνευμονιοκοκκικό αντιγόνο σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ελάμβαναν μόνο μεθοτρεξάτη με εκείνους τους ασθενείς που έλαβαν συνδυασμένη θεραπεία με προσθήκη anti-TNF παράγοντα [30]. Οι τίτλοι των αντισωμάτων στους ασθενείς που ελάμβαναν θεραπεία με anti -TNF παράγοντα ή συνδυασμό anti -TNF παράγοντα και DMARD πλην μεθοτρεξάτης ήταν παρόμοιοι με αυτούς των υγιών ατόμων της ομάδας ελέγχου αλλά ήταν σημαντικά αυξημένοι σε σχέση με τους ασθενείς που ελάμβαναν μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη. Περισσότερες από 2-φορές αύξηση στους τίτλους έναντι των 2 αντιγόνων παρατηρήθηκε σε ~ 50% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με anti-TNF και σε 40% στην ομάδα ελέγχου, αλλά σε μόνο 15% των ασθενών που έλαβαν μονοθεραπεία με μεθοτρεξάτη [30]. Η ανοσοαπόκριση στα 5 από τα 23 αντιγόνα του πολυσακχαριδικού εμβολίου ερευνήθηκε από τον Mease και συνεργάτες σε 184 ασθενείς με ψωριασική αρθρίτιδα που ελάμβαναν αγωγή με μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με etanercept [37].

Περίπου 20% των ασθενών από κάθε ομάδα δεν ανέδειξε διπλασιασμό του τίτλου των αντισωμάτων εναντίον οποιουδήποτε από τα αντιγόνα. Αναδρομική ανάλυση ανέδειξε ότι η θεραπεία με μεθοτρεξάτη και η μεγάλη ηλικία, αποτελούν ανεξάρτητα παράγοντα για εξασθενημένη ανοσοαπόκριση, όχι όμως και η θεραπεία με etanercept. Από την άλλη πλευρά, οι Visvanathan και συνεργάτες απέτυχαν να δείξουν κάποια διαφορά στην ανοσοαπόκριση μεταξύ ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα που ελάμβαναν μεθοτρεξάτη ως μονοθεραπεία και ασθενών που ελάμβαναν μεθοτρεξάτη σε συνδυασμό με infliximab, αλλά σημείωσε τη μειωμένη ανοσοαπόκριση στους ασθενείς αυτούς σε σχέση με την μονάδα ελέγχου. Στην ίδια μελέτη, το 80 - 85 % των ασθενών ανταποκρίθηκαν τουλάχιστον σε ένα πνευμονιοκοκκικό αντιγόνο, αλλά μόνο το 20 -25 % των ασθενών ανταποκρίθηκαν σε 6 αντιγόνα [38]. Ο Kaine και συνεργάτες διερεύνησε τις αποκρίσεις στο εμβόλιο κατά του πνευμονιόκοκκου σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λάμβαναν συμβατικούς DMARDs παράγοντες με adalimumab ή με εικονικό φάρμακο. Αυτή η μελέτη διαπίστωσε παρόμοια ποσοστά απόκρισης 37.4 % των ασθενών για την ομάδα των ασθενών που λάμβανε θεραπεία και 40.4 % για την ομάδα του εικονικού φαρμάκου, καθώς επίσης και προστατευτικούς τίτλους αντισωμάτων στο 85.9 % και 81.7 % των ασθενών, αντίστοιχα [39].

Το rituximab (RTX), ένα μονοκλωνικό αντίσωμα έναντι του υποδοχέα CD20, έχει πάρει έγκριση για χρήση σε διάφορα APN όπως RA, ΣΕΛ, συστηματικές αγγειίτιδες κ.α. Η χορήγησή του έχει ως αποτέλεσμα τη μακροχρόνια καταστολή/ μείωση των B λεμφοκυττάρων στην κυτταρική επιφάνεια των οποίων εκφράζεται ο υποδοχέας CD20. Γι' αυτό μια μειωμένη παραγωγή αντισωμάτων μετά από εμβολιασμό θα ήταν αναμενόμενη, όπως και έχει καταγραφεί σε ασθενείς με λέμφωμα που έλαβαν θεραπεία με rituximab. Τα προκαταρκτικά στοιχεία δεν έδειξαν μείωση σε προϋπάρχοντες τίτλους αντισωμάτων έναντι αντιγόνων του πνευμονιόκοκκου σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με rituximab κατά τη διάρκεια 24 εβδομάδων [40]. Αντίστοιχα σε ασθενείς με RA υπό αγωγή με RTX, τα επίπεδα των ειδικών IgG αντισωμάτων μετά από εμβολιασμό με PPSV23 φάνηκαν να επηρεάζονται, με το φαινόμενο να είναι εντονότερο στους ασθενείς που εμβολιάστηκαν 6 μήνες μετά σε σύγκριση με αυτούς που εμβολιάστηκαν 6 ημέρες πριν τη χορήγηση RTX. Ο αριθμός των κύκλων της θεραπείας καθώς και προηγούμενη θεραπεία με anti-TNF παράγοντες δεν επηρέασε την ανοσιακή απάντηση. Σε μια άλλη μελέτη μελετήθηκαν οι ανοσιακές αποκρίσεις σε διάφορα αντιγόνα, περιλαμβανομένου του εμβολίου PPSV23, ασθενών



με RA που λάμβαναν συνδυασμό RTX και MTX σε σύγκριση με ασθενείς σε μονοθεραπεία με MTX. Το 57% της ομάδας που λάμβανε συνδυασμό παρουσίασε διπλασιασμό του τίτλου των ειδικών IgG αντισωμάτων σε τουλάχιστον έναν ορότυπο του εμβολίου, με το αντίστοιχο ποσοστό να είναι 82% σε ασθενείς που λάμβαναν μόνο MTX.

**Πίνακας 5. Επίδραση ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων στην ανοσογονικότητα των εμβολίων πνευμονιόκοκκου και γρίπης**

**Table 6** Influence of disease-modifying antirheumatic drugs on influenza and pneumococcal vaccine efficacy and immunogenicity

	Efficacy	Immunogenicity	LoE Immunogenicity	
			Influenza	Pneumococcal
MTX	No data	Adequate for influenza/reduced for pneumococcal	2a	2b
Other cs-DMARD	No data	Only for HCQ Adequate	4	4
Anti-TNF $\alpha$	No data	Adequate	2a	2b
B cell depletion	No data	Reduced	2a	2b
Belimumab	No data	Pneumococcal: preserved	–	2b
Tocilizumab	No data	Preserved	2b	2b
Abatacept	No data	Controversial Probably mildly reduced	4	4
Tofacitinib	No data	Adequate for influenza, reduced for pneumococcal	2b	2b
Glucocorticoids ( $\pm$ other IS)	No data	Adequate for influenza, mildly reduced in high doses GC for pneumococcal	4	2b

cs-DMARD, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; GC, glucocorticoids; HCQ, hydroxychloroquine; IS, immunosuppressives; LoE, level of evidence; MTX, methotrexate; TNF, tumour necrosis factor.

Rondaan C, et al. RMD Open 2019;5:e001035. doi:10.1136/rmdopen-2019-001035

#### **1.1.4.3 Αποτελεσματικότητα και Ανοσογονικότητα των PCVs εμβολίων σε ασθενείς με APN**

Οι διαθέσιμες μελέτες σχετικά με την ανοσολογική απόκριση του εμβολίου αυτού σε ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή για αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα παραμένουν μη επαρκείς για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Τα δεδομένα που συγκρίνουν το PCV7 με το PPV23 σε ενήλικες με αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα είναι λίγα και ασαφή. Ερευνητές ανέφεραν αντισωματική απάντηση μετά από εμβολιασμό κατά του πνευμονιόκοκκου με PCV7 σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ) και σπονδυλοαρθροπάθειες [41]. Η ίδια ομάδα έδειξε ότι το PCV7 προκαλεί παρόμοια αντισωματική απάντηση με το PPV23 σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική αγωγή [42]. Σε άλλη μελέτη ο εμβολιασμός με PCV7 έτεινε να μειώσει τον κίνδυνο πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης σε ασθενείς με ΡΑ και Σπονδυλοαρθροπάθειες. Σε αυτήν την κοορτή, εμφανίστηκε μια άμεση συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων ειδικών IgG μετά τον εμβολιασμό και του κινδύνου πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων: περισσότερες ισχυρές αποκρίσεις αντισωμάτων μετά τον εμβολιασμό με PCV7 συσχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο σοβαρού πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης.

#### **1.1.4.4 Διάρκεια προστασίας μετά από πνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό σε ασθενείς με APN**

Σημαντικά ερωτήματα αποτελούν η διάρκεια των προστατευτικών τίτλων αντισωμάτων μετά από εμβολιασμό κατά του πνευμονιόκοκκου στους ασθενείς που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτική θεραπεία και τότε αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να επανεμβολιαστούν. Ο McDonald και συνεργάτες παρακολούθησε ασθενείς με ΣΕΛ έως και 3 χρόνια μετά τον εμβολιασμό και βρήκε μείωση των τίτλων σε βαθμό που θεωρήθηκαν ότι δεν είναι πλέον προστατευτικοί σε 8 από τους 19 ασθενείς που ελέγχθηκαν [43]. Ωστόσο, παρόμοιες μειώσεις σε τίτλους παρατηρήθηκαν και σε υγιή άτομα [31].

Το θέμα του επανεμβολιασμού, θέμα διαφωνίας ακόμη και για υγιείς πληθυσμούς, παραμένει ασαφές για τους ανοσοκατασταλμένους ασθενείς. Τρεις μελέτες αξιολόγησαν τη στρατηγική με διαδοχικό εμβολιασμό με ενίσχυση PCV-PPSV (prime-boost). Σε ΣΕΛ, ο συνδυασμός PCV7 και

PPSV23 δεν ήταν περισσότερο ανοσογόνος από το PPSV23 μόνο [44]. Μια άλλη τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη αξιολόγησε την ανοσιακή απόκριση στο PCV13 ακολουθούμενο από PPSV23 μετά από 16–24 εβδομάδες σε ασθενείς με PA, με έναν από τους βραχίονες της μελέτης να συμπεριλαμβάνει και την επιλογή των δύο δόσεων PCV13. Αυτή η μελέτη έδειξε επαρκή ανταπόκριση στους ασθενείς με PA (87% και 94% σε βιολογικά και συμβατικά συνθετικά DMARDs, αντίστοιχα), χωρίς πρόσθετο αποτέλεσμα των δύο ενέσεων PCV13 [45]. Μια πρόσθετη μελέτη αμφισβήτησε τη μακροπρόθεσμη ανοσογονικότητα της στρατηγικής διαδοχικού εμβολιασμού ενίσχυσης χρησιμοποιώντας PCV13 και PPSV23, παρουσιάζοντας μειωμένα επίπεδα λειτουργικών αντισωμάτων 2 χρόνια μετά τον εμβολιασμό [46].

#### **1.1.4.5 Ασφάλεια πνευμονιοκοκκικών εμβολίων σε ασθενείς με APN**

Όσον αφορά την ασφάλεια δεν φαίνεται να υπάρχουν προβλήματα μετά τον πνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό με στα περισσότερα από τα APN αναφέρθηκαν, ανεξάρτητα από τον τύπο του εμβολίου. Αντιθέτως, τα δεδομένα από τη μελέτη b-CONFIDENT σε ασθενείς με περιοδικό σύνδρομο σχετιζόμενο με κρυοπυρίνη (CAPS) και από μια σειρά περιπτώσεων, επτά ασθενείς με CAPS έδειξαν ότι το PPSV23 μπορεί να προκαλέσει σοβαρές τοπικές και συστηματικές αντιδράσεις (πυρετός, πονοκέφαλος, μηνιγγισμός, ναυτία) που να απαιτούν νοσηλεία [47]. Όλα τα συμπτώματα επιλύθηκαν εντός περιόδου 3-17 ημερών.

Όσον αφορά τα υποκείμενα APN και τυχόν πυροδότηση εξάρσεων, τα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια έχουν αποδειχτεί ασφαλή, καθώς δεν επηρεάζουν την ενεργότητα της υποκείμενης νόσου [15].

#### **1.1.4.6 Προτεινόμενο σχήμα πνευμονιοκοκκικού εμβολιασμού**

Έως το 2022 συστήνονταν ο διαδοχικός με ενίσχυση πνευμονοκοκκικός εμβολιασμός (prime-boost strategy) που αποτελείται από εμβολιασμό και με τα δύο διαθέσιμα εμβόλια αρχικά με PCV13 και ακολούθως PPSV23, (με ένα διάστημα τουλάχιστον 8 εβδομάδων μεταξύ των δύο εμβολιασμών) σε μικρά παιδιά, ενήλικες άνω των 65 ετών αν και ασθενείς 19-64 ετών που διατρέχουν κίνδυνο πνευμονιοκοκκικής νόσου. Αυτό βασιζόταν κυρίως σε γνωμοδότηση εμπειρογνομόνων και σε μελέτες που έχουν γίνει στον γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με τον HIV που έδειξαν αυξημένη ανοσιακή απόκριση μετά από συνδυασμένο εμβολιασμό [21, 48, 49].

Η σύσταση αυτή περιλαμβάνεται και στο εθνικό εμβολιαστικό πρόγραμμα της Ελλάδας ενώ παρόμοιες συστάσεις για τους ασθενείς με APN έχουν υιοθετηθεί από τη EULAR και τις σχετικές επιστημονικές εταιρίες EPE & ΕΠΕΡΕ [22, 50] (Πίνακας 6).

Από το Φεβρουάριο του 2023 το Εθνικό Πρόγραμμα εμβολιασμού ενηλίκων έχει επικαιροποιηθεί περιλαμβάνοντας πλέον το συζευγμένο 20-δύναμο εμβόλιο του πνευμονιοκοκκού (Πίνακας 3) [22], σύμφωνα με το οποίο για ενήλικες  $\geq 65$  ετών: συνιστάται η διενέργεια μιας δόσης συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου PCV20. Μετά τον εμβολιασμό με PCV20 δεν συνιστάται να ακολουθήσει η χορήγηση PPSV23. Σε άτομα που έχουν λάβει μόνο μια δόση PCV13 συνιστάται να λάβουν μια δόση PCV20 τουλάχιστον 1 χρόνο μετά για να ολοκληρώσουν τον εμβολιασμό τους κατά του πνευμονιοκοκκού. Σε άτομα που έχει τυχόν προηγηθεί το PPSV23, ακολουθεί το PCV20 ένα έτος αργότερα. Τέλος, σε άτομα που έχουν λάβει και το PCV13 και το PPSV23 δεν συνιστάται να ακολουθήσει η χορήγηση του PCV20. Για άτομα ηλικίας 18 ως 64 ετών με υποκείμενα νοσήματα έχουν υιοθετηθεί οι ακόλουθες συστάσεις: σε άτομα με ανοσοκαταστολή, διαφυγή ENY, κοχλιακό εμφύτευμα, χρόνια καρδιοπάθεια (εξαιρείται η υπέρταση), χρόνια ηπατική νόσο, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, χρόνια πνευμονοπάθεια, σακχαρώδη διαβήτη, αλκοολισμό ή που είναι καπνιστές, πρέπει να διενεργείται μια δόση συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου PCV20. Μετά τον εμβολιασμό με PCV20 δεν συνιστάται να ακολουθήσει η χορήγηση PPSV23. Σε άτομα με ανοσοκαταστολή\* ή διαφυγή ENY ή κοχλιακό εμφύτευμα, που έχουν εμβολιαστεί με PCV13 και PPSV23 συνιστάται να ακολουθήσει μια δόση PCV20 το τουλάχιστον 5 χρόνια μετά την

τελευταία δόση πνευμονιοκοκκικού εμβολίου. Σε άτομα με χρόνια καρδιοπάθεια (εξαιρείται η υπέρταση), χρόνια ηπατική νόσο, χρόνια νεφρική ανεπάρκεια, χρόνια πνευμονοπάθεια, σακχαρώδη διαβήτη, αλκοολισμό ή που είναι καπνιστές, που έχουν λάβει μια δόση PCV13 ή PPSV23 διενεργείται μια δόση συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου PCV20 ένα έτος αργότερα. Το σύνολο των ασθενών με APN περιλαμβάνεται στα άτομα με ανοσοκαταστολή.

**Πίνακας 6. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων, ενδείξεις χορήγησης PCV13 και PPSV23, 2020-2021**

▼ Ιατρική ένδειξη	Ηλικία Εμβόλιο ▶ ▼ Υποκείμενη ιατρική κατάσταση	19 έως και 64 ετών			65 ετών και άνω	
		PCV13	PPSV23	Επαναληπτική δόση	PCV13	PPSV23
		Συστήνεται	Συστήνεται		Συστήνεται	Συστήνεται
Καμία	Καμία από τις παρακάτω				NAI	NAI ≥ 1 χρόνο μετά το PCV13
Ανοσοπαρή άτομα	Αλκοολισμός	NAI Εφ' όσον δεν έχει γίνει πριν	NAI ≥ 1 χρόνο μετά το PCV13			NAI ≥ 1 χρόνο μετά το PCV13 ≥ 5 χρόνια μετά από οποιαδήποτε δόση PPSV23 σε ηλικία < 65 ετών
	Χρόνιες καρδιοπάθειες					
	Χρόνια ηπατική νόσος					
	Χρόνια πνευμονοπάθεια					
	Κάπνισμα					
Σακχαρώδης διαβήτης						
Ανοσοπαρή άτομα	Καθλακό εμφύτευμα	NAI	NAI ≥ 8 εβδ. μετά το PCV13		NAI Εφ' όσον δεν έχει γίνει πριν	NAI ≥ 8 εβδ. μετά το PCV13 ≥ 5 χρόνια μετά από οποιαδήποτε δόση PPSV23 σε ηλικία < 65 ετών
	Διαφυγή ΕΝΥ					
Άτομα με ανατομική ή λειτουργική ασπληνία	Συγγενής ή επίκτητη ασπληνία Δρεπανοκυτταρική νόσος ή άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες					
Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς	Χρόνια νεφρική ανεπάρκεια	NAI	NAI ≥ 8 εβδ. μετά το PCV13	NAI ≥ 5 χρόνια μετά την πρώτη δόση του PPSV23	NAI Εφ' όσον δεν έχει γίνει πριν	NAI ≥ 8 εβδ. μετά το PCV13 ≥ 5 χρόνια μετά από οποιαδήποτε δόση PPSV23 σε ηλικία < 65 ετών
	Συγγενείς ή επίκτητες ανοσοανεπάρκειες (π.χ. έλλειψη IgG2)					
	Κακοήθειες νεοπλασίες					
	HIV λοίμωξη					
	Νόσος Hodgkin					
	Ιατρογενής ανοσοκαταστολή					
	Λευχαιμία					
	Λέμφωμα					
	Πολλαπλούν μυέλωμα					
	Νεφρικό σύνδρομο					
Μεταμόσχευση συμπαγούς οργάνου						

## **2. ΠΡΟΦΥΛΑΚΤΙΚΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ - ΧΗΜΕΙΟΠΡΟΦΥΛΑΞΗ**

### **2.1 Φυματίωση**

#### **2.1.1 Φυματίωση: ένα παγκόσμιο πρόβλημα και πως να το αντιμετωπίσουμε**

Το 1993 ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας, κήρυξε τη φυματίωση για πρώτη φορά κατάσταση έκτακτης ανάγκης για την παγκόσμια υγεία και μέχρι σήμερα παραμένει μία από τις 10 συχνότερες αιτίες θανάτου παγκοσμίως. Πλέον θεωρείται η πρώτη αιτία θανάτου από λοιμογόνο παράγοντα ξεπερνώντας ακόμη και τη λοίμωξη από HIV/AIDS. Υπολογίζεται συνολικά το ένα τέταρτο του παγκόσμιου πληθυσμού να έχει ήδη μολυνθεί από τη φυματίωση παρότι ένα μικρό ποσοστό θα αναπτύξει ενεργό νόσο [51].

Η φυματίωση μπορεί να μολύνει οποιανδήποτε και οπουδήποτε αλλά φαίνεται να αφορά κυρίως ενήλικες, άνδρες συχνότερα από γυναίκες, με 30 χώρες να καταγράφουν > 90% των ενεργών μολύνσεων κάθε χρόνο παγκοσμίως. Είναι μία νόσος των φτωχών (κυρίως αφορά χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος) και δυστυχώς οι νοσούντες από φυματίωση συχνά βιώνουν οικονομική εξαθλίωση, περιθωριοποίηση, στιγματισμό και διακρίσεις [52].

Πλέον θεωρείται μια νόσος και ιάσιμη και αποτρέψιμη. Περίπου το 85% των ανθρώπων που αναπτύσσουν ενεργό νόσο μπορούν να αντιμετωπιστούν επιτυχώς με την κλασική τετραπλή αντιφυματική αγωγή διάρκειας 6 μηνών. Η θεραπεία έχει και το πρόσθετο όφελος περιορισμού της μετάδοσης της λοίμωξης. Από το 2000, η θεραπεία αυτή έχει αποτρέψει περισσότερα από 60 εκατομμύρια θανάτους, παρόλο που δυστυχώς πολλά εκατομμύρια άτομα δεν μπόρεσαν να τύχουν διάγνωσης και ανάλογης φροντίδας αφού η πρόσβαση σε υπηρεσίες υγείας εξακολουθεί να υπολείπεται.

### 2.1.1.1 Επιδημιολογία

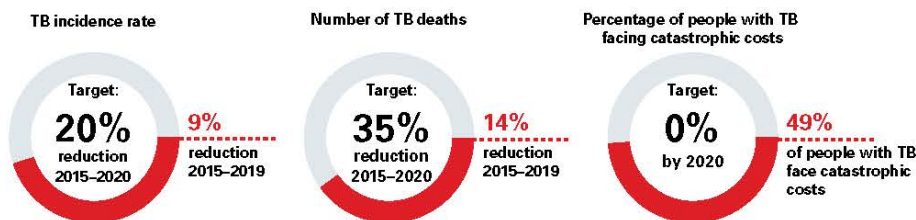
Σε παγκόσμιο επίπεδο, εκτιμάται ότι το 2019 δέκα εκατομμύρια άτομα νόσησαν με φυματίωση, αριθμός που μειώνεται με αργό ρυθμό τα τελευταία χρόνια. Καταγράφηκαν περίπου 1,2 εκατομμύρια θάνατοι από φυματίωση σε HIV-αρνητικά άτομα το 2019 (μείωση από 1,7 εκατομμύρια το 2000) και επιπλέον 208.000 θάνατοι σε άτομα θετικά στον ιό HIV (μείωση από 678.000 το 2000) [53]. Ο ρυθμός μείωσης παραμένει μακριά από τους στόχους του προγράμματος του ΠΟΥ «Global End TB» (Πίνακας 7).

**Πίνακας 7. Στόχοι του Προγράμματος «Global End TB» του ΠΟΥ (WHO, Global Tuberculosis Report 2020)**

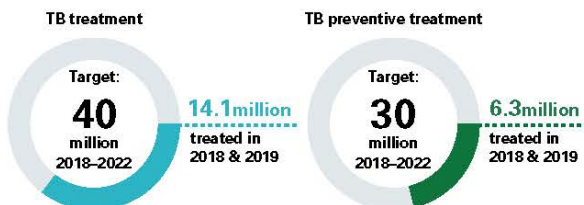
#### Overview of progress towards global TB targets

The centre of each circle shows the target, the colour coding illustrates the progress made and the text to the right of each circle quantifies the status of progress (by the end of 2019, except for funding).

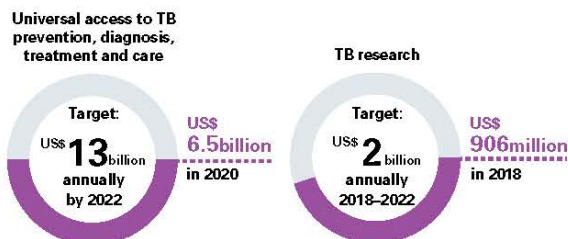
#### a) SDGs and End TB Strategy: targets for reductions in the TB incidence rate, TB deaths and catastrophic costs



#### b) UN high-level meeting on TB: targets for the number of people provided with TB treatment and TB preventive treatment



#### c) UN high-level meeting on TB: targets for increased funding



Για το 2019 οι άνδρες (ηλικίας  $\geq 15$  ετών) αντιπροσώπευαν το 56% των ατόμων που νόσησαν, οι γυναίκες αντιπροσώπευαν το 32% και παιδιά (ηλικίας  $< 15$  ετών) το 12%. Γεωγραφικά τα περισσότερα άτομα προέρχονται από χώρες της Νοτιοανατολικής Ασίας (44%), της Αφρικής (25%) και τον Δυτικό Ειρηνικό (18%), με μικρότερα ποσοστά στην Ανατολική Μεσόγειο (8,2%), την Αμερική (2,9%) και Ευρώπη (2,5%). Οκτώ χώρες αντιπροσώπευαν για τα δύο τρίτα του παγκόσμιου συνόλου: Ινδία (26%), Ινδονησία (8,5%), Κίνα (8,4%), Φιλιππίνες (6,0%), Πακιστάν (5,7%), Νιγηρία (4,4%), Μπαγκλαντές (3,6%) και Νότια Αφρική (3,6%). Οι άλλες 22 άλλες χώρες στη λίστα των 30 του ΠΟΥ με το υψηλότερο φορτίο φυματίωσης αντιπροσώπευαν το 21% του παγκόσμιου συνόλου.

Η ανθεκτική φυματίωση εξακολουθεί να παραμένει απειλή για τη δημόσια υγεία. Παγκοσμίως το 2019, σχεδόν μισό εκατομμύριο άνθρωποι ανέπτυξαν ανθεκτική στη ριφαμπικίνη φυματίωση (RR-TB), εκ των οποίων το 78% είχε πολυανθεκτική φυματίωση (MDR-TB) [54]. Όπως υποδηλώνεται από διάφορα επιδημιολογικά μοντέλα, η συχνότητα της ανθεκτικής φυματίωσης θα συνεχίσει να αυξάνει στην απουσία τεχνικών ταχείας διάγνωσης και ειδικής θεραπείας. Επί του παρόντος, ο επιπολασμός της ανθεκτικής φυματίωσης αυξάνεται σε πολλές χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Ρωσίας, Μυανμάρ, Κίνας και Νότιας Αφρική.

### **2.1.1.2 Επιστημονικά επιτεύγματα στη μάχη κατά της φυματίωσης**

Στην προσπάθεια καταπολέμησης της φυματίωσης έχει επιτευχθεί μικρή αλλά σημαντική πρόοδος. Για τη διάγνωση της ενεργού νόσου γρήγορα μοριακά τεστ, τεχνικές ανίχνευσης μοριακής αντοχής στα αντιφυματικά και ολικής αλληλούχισης του γονιδιώματος σε κλινικά δείγματα χρησιμοποιούνται όλο και περισσότερο. Για τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης αναπτύχθηκαν μέθοδοι ανίχνευσης ιντερφερόνης- $\gamma$  (IGRAs) [55]. Για τη θεραπεία πρόοδος επιτεύχθηκε όχι τόσο στα κλασσικά αντιφυματικά φάρμακα όσο σε νέες προτεινόμενες αγωγές για την ανθεκτική φυματίωση: Ο ΠΟΥ προτείνει πλέον αγωγή με φάρμακα αποκλειστικά από το



στόμα [56] και οι ATS/CDC/ERS/IDSA νέο πιο απλοποιημένο μικρότερης διάρκειας σχήμα 3 φαρμάκων προσδοκώντας σε καλύτερη συμμόρφωση [57]. Η betaquilline συστατικό φάρμακο και των δύο σχημάτων εγκρίθηκε το 2012 και αποτελεί το πρώτο φάρμακο που παρασκευάστηκε για τη φυματίωση μετά από 40 χρόνια [58]. Παραμένει δυστυχώς το πρόβλημα της πρόσβασης της πλειονότητας των ασθενών σε αυτά τα επιτεύγματα.

### **2.1.1.3 Πρόληψη**

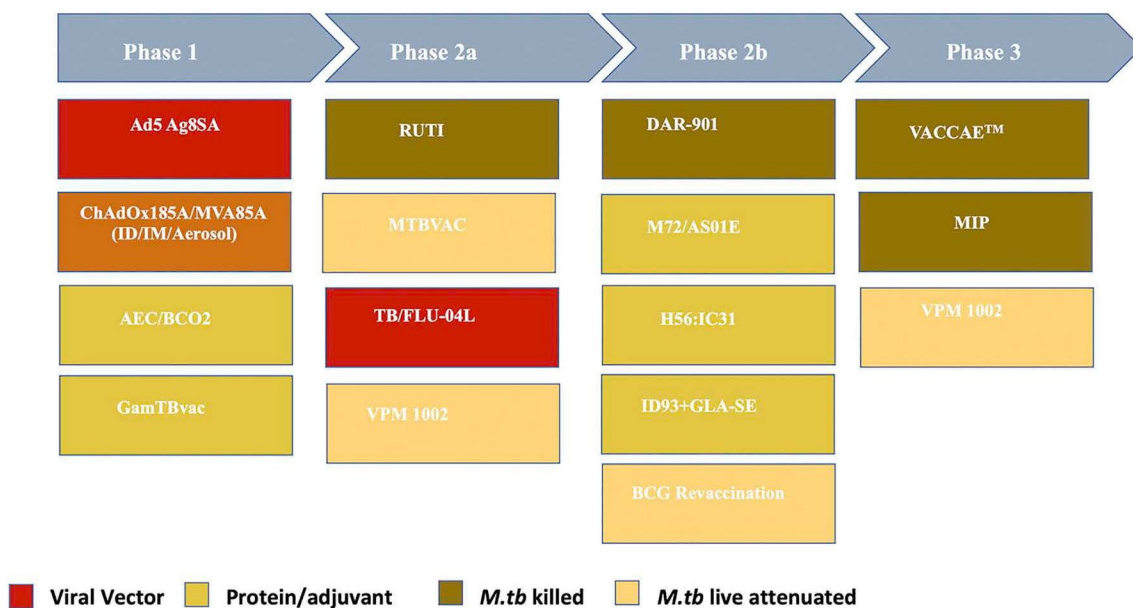
Οι κύριες προσπάθειες των υπηρεσιών δημόσιας υγείας για την πρόληψη της φυματίωσης διαχρονικά επικεντρώθηκαν στην ανοσοποίηση μέσω εμβολιασμού και στην προληπτική θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης μέσω προγραμμάτων προσυμπτωματικού ελέγχου σε ειδικές ομάδες πληθυσμού.

#### **2.1.1.3.1 Εμβολιασμός**

Το εμβόλιο (bacille Calmette–Guérin) ανακαλύφθηκε πριν 100 χρόνια από τους Calmette και Guerin στο ινστιτούτο Παστέρ στο Παρίσι, και έχει χορηγηθεί περισσότερο από κάθε άλλο εμβόλιο παγκοσμίως. Είναι γνωστό ότι προστατεύει τα παιδιά κυρίως από βαριές και διηθητικές μορφές της φυματίωσης (πχ μηνιγγίτιδα), μειώνει τη μετάδοση κατά 30%, και ίσως να παρέχει κάποια προστασία στους ενήλικες. Γενικά, το εμβόλιο δεν θεωρείται να είναι αρκετά ανοσογόνο για να προκαλέσει μακροχρόνια ανοσία, καθότι η προστασία εξασθενεί στην πάροδο του χρόνου (10-20 έτη μετά τον εμβολιασμό) στη χρονική στιγμή που ένα ενήλικο άτομο βρίσκεται στο μέγιστο κίνδυνο έκθεσης στη λοίμωξη [59]. Έτσι απέτυχε να θέσει υπό έλεγχο την εξάπλωση της νόσου κάνοντας ποιο επιτακτική από ποτέ την ανάγκη για ανάπτυξη καινούργιων εμβολίων. Όντως σήμερα, μετά από σχεδόν έναν αιώνα από την ανάπτυξη του εμβολίου BCG πλησιάζουμε

προς ένα μεγάλο αριθμό πιθανών υποψηφίων εμβολίων που βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια κλινικών δοκιμών. (Σχήμα 2). Πρόσφατα μια μελέτη φάσης ΙΙβ ενός νέου υποψηφίου εμβολίου γνωστού ως M72 / AS01E (GlaxoSmithKline, Λονδίνο, Ηνωμένο Βασίλειο) βρέθηκε να παρέχει περισσότερο από 50% προστασία, και έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματικό τόσο σε ενήλικες όσο και παιδιά, συμπεριλαμβανομένων εκείνων που ζουν με HIV [60, 61].

**Σχήμα 2. Εν εξελίξει κλινικές μελέτες υποψηφίων εμβολίων κατά της φυματίωσης**



### **2.1.1.3.2 Προληπτική θεραπεία**

Η πρόληψη της ενεργού φυματίωσης μέσω της προληπτικής θεραπείας αποτελεί τη δεδομένη στιγμή το αποτελεσματικότερο και πιο κρίσιμο συστατικό της στρατηγικής προς εξάλειψη της φυματίωσης. Τα υπάρχοντα θεραπευτικά σχήματα φαίνεται να επιτυγχάνουν αποτελεσματικότητα

που κυμαίνεται μεταξύ 60-90% [62]. Όμως το όποιο όφελος που προκύπτει από αυτή τη θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνει υπόψιν το σχετικό κίνδυνο από ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τα χορηγούμενα αντιφυματικά φάρμακα [63, 64]. Δυστυχώς μαζικοί έλεγχοι για λανθάνουσα φυματίωση και χορήγησης προληπτικής θεραπείας δεν αποτελεί εφικτή επιλογή γιατί καταρχήν οι διαθέσιμες δοκιμές ελέγχου για τον εντοπισμό ατόμων με λανθάνουσα φυματίωση είναι ατελείς, κυρίως τα χορηγούμενα φάρμακα εμπεριέχουν τον κίνδυνο σοβαρών και δυνητικά θανατηφόρων ανεπιθύμητων ενεργειών, έχουν υψηλό κόστος και τελικώς δεν έχει αποδειχτεί πλήρως τος όφελος μιας τέτοιας πολιτικής από άποψη δημόσιας υγείας. Αντιθέτως σε επιλεγμένες ομάδες του πληθυσμού όπου ο κίνδυνος εξέλιξης της λανθάνουσας φυματίωσης σε ενεργό νόσο υπερβαίνει σημαντικά του γενικού πληθυσμού, το όφελος από τη χορήγηση προληπτικής θεραπείας υπερβαίνει τους όποιους κινδύνους ανεπιθύμητων ενεργειών [62, 65, 66]. Συνεπώς ένα ολοκληρωμένο πρόγραμμα για προληπτική θεραπεία πρέπει να περιλαμβάνει καταρχήν καθορισμό των ομάδων του πληθυσμού που θα λάβει τη θεραπεία, επιλογή του διαγνωστικού ελέγχου, και επιλογή του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος που θα χορηγηθεί και να εξασφαλίζεται ότι τα άτομα που ξεκινήσουν τη θεραπεία θα την ολοκληρώσουν χωρίς ή με ελάχιστο κίνδυνο ανεπιθύμητων ενεργειών όντας υπό παρακολούθηση και αξιολόγηση κατά τη διάρκεια της θεραπείας.

Σε ότι αφορά την επιλογή της φαρμακευτικής αγωγής για την προληπτική θεραπεία τα τελευταία χρόνια έχουν δοκιμαστεί επιτυχώς νέες αγωγές με κύριο χαρακτηριστικό τους τη συντομότερη διάρκεια. Έτσι συγκρινόμενο με το κλασικό σχήμα με ισονιαζίδη διάρκειας 6 ή 9 μηνών, ένα τετράμηνο σχήμα με ριφαμπικίνη δοκιμάστηκε τόσο σε ενήλικες όσο και σε παιδιά και βρέθηκε να είναι εξίσου αποτελεσματικό [67]. Αυτό το σχήμα πέραν της συντομότερης διάρκειας έχει το πρόσθετο πλεονέκτημα της μονοθεραπείας με ένα γνωστό φαρμακοδυναμικά και φαρμακοκινητικά φάρμακο με γνωστά τα δεδομένα ασφαλείας σε όλες της πληθυσμιακές ομάδες. Στον αντίποδα, η επιλογή αυτή ενέχει πάντα τις ανησυχίες για την ανάπτυξη αντοχής στα φάρμακα όταν χρησιμοποιείται ένα αριθμητικά φάρμακο σε ασθενείς με μη διαγνωσμένη ενεργή φυματίωση. Άλλα συντομότερα σχήματα έχουν ως κυριο χαρακτηριστικό τη χρήση της ριφαπεντίνης [68]. Ένα τρίμηνο σχήμα με συνδυασμό υψηλής εβδομαδιαίας δόσης ισονιαζίδης με ριφαπεντίνη (12 συνολικά δόσεις) φαίνεται να είναι ασφαλές και μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε παιδιά από 2 ετών και άνω. Επίσης προκαταρκτικά στοιχεία φαίνεται να δείχνουν ότι σχήμα

καθημερινής ισονιαζίδης και ριφαπεντίνης μπορεί να είναι εξίσου αποτελεσματική με 9 μήνες ημερησίως ισονιαζίδης σε ενήλικες που ζουν με τον ιό HIV [69].

Και τα δύο σχήματα με βάση τη ριφαπεντίνη θα μπορούσαν ουσιαστικά να μειώσουν σημαντικά τη διάρκεια της προληπτικής θεραπείας οδηγώντας σε καλύτερα αποτελέσματα μέσω της αύξησης του ποσοστού τήρησης και ολοκλήρωσης της αγωγής. Ο ΠΟΥ συνιστά ένα από τα τέσσερα θεραπευτικά σχήματα για την προληπτική θεραπεία της λανθάνουσας φυματίωσης:

- καθημερινά ισονιαζίδη για 6 έως 9 μήνες,
- καθημερινά ριφαμπικίνη για 4 μήνες,
- καθημερινά ισονιαζίδη και ριφαμπικίνη για 3 μήνες ή
- εβδομαδιαία ισονιαζίδη και ριφαπεντίνη για 12 εβδομάδες.

Σε ότι αφορά την πολυανθεκτική φυματίωση τα πράγματα περιπλέκονται. Παλαιότερα άτομα που είχαν εκτεθεί σε ανθεκτική στη ριφαμπικίνη φυματίωση είχαν λίγες θεραπευτικές επιλογές. Όμως σε μια συστηματική ανασκόπηση με κύριο ερώτημα αν οι στενές επαφές ασθενών με πολυανθεκτική φυματίωση (και άρα υποτιθέμενη πολυανθεκτική λανθάνουσα φυματίωση) θα πρέπει να λάβουν ή όχι προφυλακτική θεραπεία, διαπιστώθηκε μείωση κατά 90% της εκτιμώμενης πολυανθεκτικής φυματίωσης χορηγώντας προφυλακτική θεραπεία [70]. Σχήματα που έχουν χρησιμοποιηθεί είναι βασισμένα σε μεγάλο βαθμό σε μια φθοριοκινολόνη (λεβοφλοξασίνη ή μοξιφλοξασίνη) με ή χωρίς άλλο παράγοντα [71]. Επίσης η προφυλακτική θεραπεία με βάση τη φθοριοκινολόνη φαίνεται να οδηγεί σε μείωση της θνητότητας, σε βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και ταυτόχρονα να είναι οικονομικά συμφέρουσα για το σύστημα υγείας [72].

Αυτά τα ευρήματα οδήγησαν τον ΠΟΥ να συστήσει τη προφυλακτική θεραπεία σε άτομα που εκτέθηκαν σε πολυανθεκτικές μορφές φυματίωσης σχήματα επιλεγμένα βάσει του προτύπου αντοχής της γνωστής επαφής. Στο παρόν στάδιο για τις περιπτώσεις αυτές βρίσκονται εν εξελίξει κλινικές μελέτες υπό τον ΠΟΥ, φαρμάκων όπως η λεβοφλοξασίνη και η δελαμανίδη με τα αποτελέσματα να αναμένονται σύντομα [73].

### **2.1.1.3.3 Διαγνωστικές δοκιμασίες**

Για τη διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης σήμερα χρησιμοποιούνται δύο κύριες διαγνωστικές προσεγγίσεις και περιλαμβάνονται στις οδηγίες του ΠΟΥ: η δερματική αντίδραση στη φυματίνη (TST) και οι μέθοδοι ανίχνευσης ιντερφερόνης-γ (IGRAs) [74]. Και οι δύο εξετάσεις μετρούν την ευαισθητοποίηση του ανοσοποιητικού (υπερευαισθησία τύπου IV ή καθυστερημένου τύπου) σε αντιγόνα μυκοβακτηριδιακών πρωτεϊνών μετά από μόλυνση από το *Mycobacterium tuberculosis*. Με τη δοκιμασία TST μετράται η καθυστερημένη αντίδραση υπερευαισθησίας στην έκθεση σε κεκαθαρισμένο παράγωγο πρωτεΐνης (PPD) του μυκοβακτηριδίου, οι δε IGRAs μετρούν την ποσότητα ιντερφερόνης-γ που απελευθερώνεται *in vitro* από λευκά αιμοσφαίρια όταν αναμιγνύεται με αντιγόνα του *Mycobacterium tuberculosis* (QuantiFERON-TB Gold In-Tube) ή τον αριθμό των T-λεμφοκυττάρων που παράγουν ιντερφερόνη-γ (T-SPOT.TB). Η διάγνωση της λανθάνουσας φυματίωσης πρέπει να συμπληρωθεί από αποκλεισμό της ενεργού νόσου, μέσω κλινικής αξιολόγησης, ακτινογραφίας θώρακος και εξέτασης πτυέλων ή άλλου κατάλληλου δείγματος εάν πρόκειται για συμπτωματικό άτομο.

Αν και οι IGRAs έχουν υψηλότερη ειδικότητα από την κλασική TST (>95% έναντι 70-80%) καμία δοκιμή δεν μπορεί να διακρίνει τη λανθάνουσα από την ενεργό φυματίωση. Επίσης και οι δύο δοκιμές φαίνεται να έχουν χαμηλή ευαισθησία στην ιδιαίτερη ομάδα των ανοσοκατασταλμένων ατόμων [75]. Μελέτες έδειξαν ότι τόσο τόσο η TST όσο και οι IGRAs έχουν χαμηλή προγνωστική αξία όσον αφορά την εξέλιξη από λανθάνουσα σε ενεργό νόσο [76, 77]. Επομένως δεν υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις ότι η μία προσέγγιση υπερέχει της άλλης, και οι δύο μπορούν να επιλεγούν προς χρήση αλλά μόνο σε εκείνα τα άτομα που έχουν αυξημένο κίνδυνο εξέλιξης από λανθάνουσα σε ενεργό νόσο.

### **2.1.1.3.3 Οδηγίες χορήγησης προληπτικής θεραπείας σε λανθάνουσα φυματίωση**

Το 2020 ο ΠΟΥ επικαιροποίησε τις οδηγίες του σχετικά με τη χορήγηση προληπτικής χημειοθεραπείας στη λανθάνουσα φυματίωση [73] σημειώνοντας 18 σημεία:

A) Προσδιορισμός πληθυσμών για έλεγχο λανθάνουσας φυματίωσης και προληπτική θεραπεία

#### Άτομα που ζουν με τον ιό HIV

1. Οι ενήλικες και οι έφηβοι που ζουν με τον ιό HIV που είναι απίθανο να έχουν ενεργή φυματίωση πρέπει να λαμβάνουν προληπτική θεραπεία φυματίωσης ως μέρος μιας ολοκληρωμένης θεραπευτικής προσέγγισης για τον ιό HIV. Η θεραπεία πρέπει επίσης να δοθεί σε όσους λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία, σε έγκυες γυναίκες και σε εκείνες που είχαν προηγουμένως λάβει θεραπεία για φυματίωση, ανεξάρτητα από το βαθμό ανοσοκαταστολής, ακόμη και αν ο έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση δεν είναι διαθέσιμος.
2. Βρέφη ηλικίας <12 μηνών που ζουν με τον ιό HIV και έρχονται σε επαφή με άτομο με φυματίωση και είναι απίθανο να έχουν ενεργή φυματίωση μετά από κατάλληλη κλινική αξιολόγηση ή σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες θα πρέπει να λαμβάνουν προληπτική θεραπεία φυματίωσης.
3. Σε παιδιά ηλικίας  $\geq 12$  μηνών που ζουν με τον ιό HIV και θεωρούνται απίθανο να έχουν ενεργό φυματίωση μετά από κατάλληλη κλινική αξιολόγηση ή σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες, θα πρέπει να προσφέρεται προληπτική θεραπεία φυματίωσης ως μέρος ενός ολοκληρωμένου πακέτου πρόληψης και φροντίδας του HIV εάν ζουν σε περιοχή με υψηλό επιπολασμό φυματίωσης, ανεξάρτητα αν είχαν επαφή με άτομο με φυματίωση.
4. Όλα τα παιδιά που ζουν με τον ιό HIV και έχουν ολοκληρώσει επιτυχώς τη θεραπεία για τη νόσο της φυματίωσης μπορούν να λάβουν προληπτική θεραπεία φυματίωσης.

#### Οικιακές επαφές (ανεξάρτητα από την κατάσταση του HIV)

5. Σε παιδιά ηλικίας <5 ετών που είναι επαφές στο νοικοκυριό ατόμων με βακτηριολογικά επιβεβαιωμένη πνευμονική φυματίωση και τα οποία διαπιστώνεται ότι δεν έχουν ενεργό φυματίωση μετά από κατάλληλη κλινική αξιολόγηση ή σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες

θα πρέπει να λαμβάνεται προληπτική θεραπεία φυματίωσης, ακόμη και αν ο έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση δεν είναι διαθέσιμος.

6. Σε παιδιά ηλικίας  $\geq 5$  ετών, εφήβους και ενήλικες που είναι οικιακές επαφές ατόμων με βακτηριολογικά επιβεβαιωμένη πνευμονική φυματίωση, τα οποία διαπιστώνεται ότι δεν έχουν ενεργή φυματίωση με κατάλληλη κλινική αξιολόγηση ή σύμφωνα με τις εθνικές οδηγίες, μπορεί να χορηγηθεί προληπτική θεραπεία φυματίωσης.
7. Σε επιλεγμένες υψηλού κινδύνου οικιακές επαφές ασθενών με φυματίωση ανθεκτική σε πολλά φάρμακα, η προληπτική θεραπεία μπορεί να εξεταστεί βάσει εξατομικευμένης αξιολόγησης κινδύνου και ορθής κλινικής αιτιολόγησης.

#### Άλλα άτομα σε κίνδυνο

8. Άτομα που ξεκινούν θεραπεία με αντι-TNF παράγοντες ή αιμοκαθέρονται ή προετοιμάζονται για μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων ή αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή που πάσχουν από πνευμοκονίαση θα πρέπει να ελέγχονται συστηματικά και να υποβάλλονται σε θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση.
9. Η συστηματική εξέταση και θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση δύναται να εξεταστεί για κρατούμενους, εργαζόμενους στον τομέα της υγείας, μετανάστες από χώρες με υψηλό επιπολασμό φυματίωσης, άστεγους και άτομα που χρησιμοποιούν ναρκωτικά.
10. Δεν συνιστάται συστηματικός έλεγχος και θεραπεία για λανθάνουσα φυματίωση σε άτομα με διαβήτη, άτομα με κατάχρηση αλκοόλ, καπνιστές και λιποβαρή άτομα, εκτός εάν ανήκουν και σε άλλες ομάδες κινδύνου που περιλαμβάνονται στις παραπάνω συστάσεις.

#### B) Αλγόριθμοι για αποκλεισμό της ενεργού νόσου της φυματίωσης

11. Οι ενήλικες και οι έφηβοι που ζουν με τον ιό HIV πρέπει να εξετάζονται για φυματίωση σύμφωνα με κλινικό αλγόριθμο. Εκείνοι που δεν αναφέρουν κανένα από τα σχετικά συμπτώματα της ενεργού νόσου όπως πρόσφατος βήχας, πυρετός, απώλεια βάρους ή νυχτερινές εφιδρώσεις είναι απίθανο να έχουν ενεργό φυματίωση και πρέπει να τους προσφέρεται προληπτική θεραπεία, ανεξάρτητα από τη χορήγηση ή μη αντιρετροϊκής θεραπείας.

12. Ενήλικες και έφηβοι που ζουν με HIV και εξετάζονται για φυματίωση σύμφωνα με κλινικό αλγόριθμο και που αναφέρουν οποιοδήποτε από τα σχετικά συμπτώματα όπως πρόσφατος βήχας, πυρετός, απώλεια βάρους ή νυχτερινούς ιδρώτες μπορεί να έχουν ενεργό φυματίωση και πρέπει να αξιολογούνται για φυματίωση και άλλες ασθένειες και να προσφέρεται προληπτική θεραπεία εάν αποκλείεται η ενεργός φυματίωση.
13. Ακτινογραφία θώρακα μπορεί να προσφέρεται σε άτομα που ζουν με τον ιό HIV και σε αντιρετροϊκή αγωγή, και προληπτική θεραπεία να χορηγείται σε άτομα που δεν έχουν παθολογικά ακτινογραφικά ευρήματα.
14. Βρέφη και παιδιά που ζουν με τον ιό HIV και έχουν ανεπαρκή αύξηση βάρους, πυρετό ή πρόσφατο βήχα ή που έχουν ιστορικό επαφής με άτομο με φυματίωση θα πρέπει να αξιολογούνται για φυματίωση και άλλες ασθένειες που προκαλούν τέτοια συμπτώματα. Εάν η νόσος της φυματίωσης αποκλείεται μετά από κατάλληλη κλινική αξιολόγηση ή σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες γραμμές, στα παιδιά αυτά πρέπει να προσφέρεται προληπτική θεραπεία για τη φυματίωση, ανεξάρτητα από την ηλικία τους.
15. Η απουσία σχετικών συμπτωμάτων της φυματίωσης και η απουσία παθολογικών ακτινογραφιών θώρακος μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον αποκλεισμό της ενεργού νόσου της φυματίωσης μεταξύ των αρνητικών σε HIV νοικοκυριών ηλικίας  $\geq 5$  ετών και άλλες ομάδες κινδύνου πριν από την προληπτική θεραπεία.

Γ) Διαγνωστικός έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση.

16. Μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε δοκιμή δέρματος φυματίνης (TST) είτε δοκιμασία απελευθέρωσης ιντερφερόνης-γάμμα (IGRA) για δοκιμή για LTBI.

Δ) Επιλογές φαρμακευτικής αγωγής για προληπτική θεραπεία φυματίωσης

17. Συνιστώνται οι ακόλουθες επιλογές για τη θεραπεία του LTBI ανεξάρτητα από την κατάσταση του HIV:
  - 6 ή 9 μήνες ημερήσιας ισονιαζίδης ή
  - 3 μήνες ημερήσιας ισονιαζίδης και ριφαμπικίνης ή
  - 3 μήνες εβδομαδιαίας ριφαπεντίνης και ισονιαζίδης ή
  - 3 μήνες ημερήσιας ριφαπεντίνης και ισονιαζίδης ή



- 4 μήνες ημερήσιας ριφαμπικίνης ως μονοθεραπεία μπορεί να προσφερθεί ως εναλλακτική λύση.

18. Σε ρυθμίσεις με υψηλή μετάδοση φυματίωσης, ενήλικες και έφηβοι που ζουν με τον ιό HIV που έχουν άγνωστο ή θετικό έλεγχο για λανθάνουσα φυματίωση και είναι απίθανο να έχουν ενεργή νόσο θα πρέπει να λάβουν ισονιαζίδη καθημερινά για 36 μήνες τουλάχιστον. Η χορήγηση προφυλακτικής θεραπείας προσφέρεται ανεξάρτητα από το βαθμό ανοσοκαταστολής, το ιστορικό προηγούμενης θεραπείας της φυματίωσης και εγκυμοσύνης, και αφορά καταστάσεις με υψηλό επιπολασμό φυματίωσης όπως ορίζεται από τις εθνικές αρχές.

### **2.1.2. Χημειοπροφύλαξη και APN**

Υπάρχει στενή σχέση μεταξύ των APN και των λοιμώξεων. Αυτό αφορά διάφορες πτυχές συμπεριλαμβανομένης της απορρύθμισης του ανοσοποιητικού συστήματος και του επακόλουθου κινδύνου μόλυνσης. Επίσης είναι ευρέως γνωστό ότι οι λοιμώξεις σχετίζονται με σημαντική νοσηρότητα και θνησιμότητα. Έχουν επίσης σημαντικό κόστος για τα συστήματα υγειονομικής περίθαλψης λόγω πρόσθετης θεραπείας και νοσηλείας, καθώς και την ανάγκη προσωρινής διακοπής της θεραπείας για το υποκείμενο APN. Έτσι οι θεράποντες κλινικοί γιατροί που ασχολούνται με τα APN, καλούνται να είναι προσεκτικοί όταν συνταγογραφούν ανοσοκατασταλτική θεραπεία και ακολουθώντας μια διαδικασία διαλογής να εντοπίζουν τους ασθενείς για τους οποίους πιθανόν να πρέπει να ληφθούν μέτρα για την πρόληψη λοιμώξεων [75, 78]. Έως το 2022 δεν υπήρχαν σχετικές συστάσεις από τη ρευματολογική κοινότητα. Αρκετοί λόγοι φαίνεται να οδήγησαν σε αυτό το γεγονός όπως:

1. Επιδημιολογικές διαφορές μεταξύ χωρών / περιοχών.

Για παράδειγμα, η φυματίωση (TB) είναι πιο διαδεδομένη σε ορισμένες περιοχές. Οι αντίστοιχες οδηγίες σε αυτές τις περιοχές υποδηλώνουν χημειοπροφύλαξη της φυματίωσης σε ασθενείς που ξεκινούν με αντιρευματικά φάρμακα που τροποποιούν τη βιολογική νόσο (bDMARDs), ανεξάρτητα από τα αποτελέσματα διαλογής [79].

## 2. Ευρύ φάσμα θεραπειών και συναφής κίνδυνος διαφορικής λοίμωξης.

Για παράδειγμα, η κυκλοφωσφαμίδη συνδέεται με υψηλό κίνδυνο για pneumocystis jirovecii (PJ) και συνιστάται προφυλακτική θεραπεία με τριμεθοπρίμη / σουλφαμεθοξαζόλη (TMP / SMX) . Για άλλα φάρμακα, όπως το rituximab ή τα στεροειδή υψηλών δόσεων, αν και έχει αναγνωριστεί ότι υπάρχει αυξημένος κίνδυνος μόλυνσης από PJ, αυτό δεν είναι καλά καθορισμένο και συζητείται εάν αυτοί οι ασθενείς θα μπορούσαν να επωφεληθούν από προφύλαξη [75, 80].

Ομοίως, ο έλεγχος της φυματίωσης είναι απαραίτητος για ασθενείς που ξεκινούν αντι-TNF θεραπείες, αλλά φαίνεται ότι, τουλάχιστον για τη ρευματοειδή αρθρίτιδα, ο κίνδυνος αυξάνεται ακόμη και για τους ασθενείς μη εκτεθειμένους σε βιολογική θεραπεία [81]. Δεν είναι καλά καθορισμένο εάν και πόσα άλλα ανοσοκατασταλτικά (π.χ. κυκλοφωσφαμίδη), νεότερα βιολογικά DMARDs (π.χ. αντι-IL-17) και γλυκοκορτικοειδή αυξάνουν επίσης τον κίνδυνο φυματίωσης [82].

Πιο πρόσφατα, ο πιθανός κίνδυνος του ιού της ανεμευλογιάς ζωστήρα (VZV) που επισημάνθηκε με τους αναστολείς JAK έχει προσθέσει περισσότερη σύγχυση παρά έλυσε τα υπάρχοντα ερωτήματα. Οι πρόσφατες συστάσεις EULAR υποδηλώνουν τον εμβολιασμό για ασθενείς υψηλού κινδύνου και ταυτόχρονα τον έλεγχο ασθενών με αβέβαιη έκθεση στον ιό για την αποφυγή πρωτογενούς λοίμωξης μετά τον εμβολιασμό [14].

Επιπλέον, η θεραπεία του ιού της ηπατίτιδας Β (HBV) συχνά παραβλέπεται<sup>11</sup> και οι συστάσεις για τον έλεγχο του HBV είναι ελλιπείς ή διαφορούμενες (είτε όλοι οι ασθενείς με ARD που ξεκινούν τη θεραπεία είτε περιορίζονται σε αυτούς που ξεκινούν θεραπευτικές αγωγές με υψηλό κίνδυνο επανενεργοποίησης HBV [83, 84].

Σε εκείνους που έχουν λοίμωξη, δεν υπάρχει σαφής συναίνεση για το εάν οι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία (και αν ναι, για πόσο καιρό) με αντιϊκά φάρμακα.

Ο έλεγχος για άλλες χρόνιες ιογενείς λοιμώξεις, όπως η ηπατίτιδα C και ο ιός ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας προτείνονται από ορισμένους αλλά όχι από όλους τους οργανισμούς.

## 3. Η ετερογένεια για κλινικούς λόγους σχετικά με τις στρατηγικές διαλογής και πρόληψης που ακολουθούνται σε διαφορετικές APN

Για παράδειγμα, συνιστάται προφύλαξη με TMP / SMX σε ασθενείς με αγγειίτιδα που σχετίζεται με συστηματικές αγγειίτιδες που λαμβάνουν κυκλοφωσφαμίδη, αλλά αυτό δεν συμβαίνει για ασθενείς με Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο [85, 86]. Αυτό θα μπορούσε να αντικατοπτρίζει διαφορές στην ένταση της χορηγηθείσας ανοσοκατασταλτικής θεραπείας, ή ανοσορυθμιστικές επιδράσεις του TMP / SMX στις αγγειίτιδες.

Η EULAR αναγνωρίζοντας το κενό στη ύπαρξη συγκεντρωμένων κατευθυντήριων οδηγιών για πρωτοσυμπτωματικό έλεγχο/διαλογή και προφύλαξη για πρόληψη των λοιμώξεων σε APN, οργάνωσε ομάδα εργασίας με στόχο τη δημιουργία τέτοιων οδηγιών στην οποία ο συγγραφέας συμμετέχει (Task Force for EULAR recommendations for screening and prophylaxis for opportunistic and chronic infectious diseases). Οι οδηγίες αυτές δημοσιεύτηκαν στο κύριο περιοδικό της EULAR [78].

### **2.1.3. Φυματίωση και APN**

Στη σημερινή εποχή σχέση μεταξύ της φυματίωσης και των APN (κυρίως της PA) είναι πλέον τεκμηριωμένη και οφείλεται κυρίως στις ανοσοκατασταλτικές θεραπείες που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία τους και κυρίως στους βιολογικούς παράγοντες με κύριο εκφραστή τους αναστολείς του TNF (TNFi) [82].

Φυσικά σύμφωνα με έρευνες που διεξήχθη σε ασθενείς με PA, ακόμη και εκείνοι που δεν έχουν χρησιμοποιήσει ποτέ TNFi έχουν κίνδυνο φυματίωσης δύο έως δέκα φορές μεγαλύτερο σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό [75]. Σε παρόμοια μελέτη στη Σουηδία, καταδείχθηκε ότι ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα (RA) που δεν εκτέθηκαν σε βιολογικούς παράγοντες είχαν τετραπλάσιο αυξημένο κίνδυνο φυματίωσης σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό, σημειώνοντας ότι ο κίνδυνος φυματίωσης είναι ανεξάρτητος από τη χρήση των TNFi και ότι πιθανώς σχετίζεται με τη διαταραχή του ανοσολογικού συστήματος από το ίδιο το υποκείμενο νόσημα ή/και τη χρήση άλλων φαρμάκων όπως τα κορτικοστεροειδή [87].

Σε κάθε περίπτωση, η χρήση των TNFi σχετίζεται με κίνδυνο φυματίωσης 2 έως 30 φορές μεγαλύτερο, ανάλογα με το φάρμακο που χρησιμοποιήθηκε και τον τόπο μελέτης. Είναι γνωστό ότι ο TNF παίζει κρίσιμο ρόλο στην απόκριση του ξενιστή σε λοίμωξη (και δη στη φυματίωση), δεδομένου ότι επηρεάζει τη μετανάστευση των κυττάρων στη μολυσματική εστία, προωθώντας το σχηματισμό κοκκιώματος ώστε να περιορίσει την εξέλιξη της νόσου, καθώς και την αύξηση της φαγοκυτταρικής ικανότητας των μακροφάγων και τη θανάτωση των φαγοκυτταρωμένων βακτηρίων. Επιπλέον, ο TNF είναι υπεύθυνος για τη διατήρηση της δομικής ακεραιότητας του κοκκιώματος. Έτσι, η χρήση ανταγωνιστών TNF επιτρέπει την επανέναρξη του μυκοβακτηριδιακού πολλαπλασιασμού εντός του κοκκιώματος, με αποτέλεσμα ακόμη και τη δομική διάσπασή του [88, 89].

#### **2.1.4 Προληπτική Θεραπεία Λανθάνουσας Φυματίωσης σε ασθενείς με APN**

Τόσο ο ΠΟΥ και εθνικοί οργανισμοί δημόσιας υγείας όσο και επιστημονικές εταιρίες συνιστούν τη συστηματική διαλογή και χορήγηση προφυλακτικής αγωγής για λανθάνουσα φυματίωση σε ασθενείς με APN που πιθανόν να λάβουν αγωγή με TNFi, ανεξαρτήτως της ύπαρξης άλλων παραγόντων κινδύνου για φυματίωση [73, 78, 90].

Ως διαγνωστική δοκιμασία μπορούν να χρησιμοποιηθούν τόσο η TST όσο και οι IGRAs, αν και υπάρχει προτίμηση στις IGRAs σε περιπτώσεις με ιστορικό εμβολιασμού με BCG [75, 78].

Σε περίπτωση θετικής δοκιμασίας πρέπει να γίνει αποκλεισμός ενεργού φυματίωσης και επί αρνητικού αποτελέσματος να προσφερθεί προληπτική αγωγή πριν από την έναρξη των TNFi.

Η αγωγή μπορεί να είναι μία εκ τω συνιστομένων σχημάτων για τη Λανθάνουσα φυματίωση και περιεγράφηκαν πιο πάνω

Οι οδηγίες του 2012 από το Αμερικάνικο Κολλεγίο Ρευματολογίας (ACR) [91] για τη θεραπεία της PA αναφέρουν χαρακτηριστικά :

1. Συνιστάται έλεγχος για τον εντοπισμό λανθάνουσας φυματίωσης σε όλους τους ασθενείς που πιθανόν να λάβουν θεραπεία με βιολόγους παράγοντες, ανεξάρτητα από την παρουσία παραγόντων κινδύνου για λανθάνουσα φυματίωση.
2. Ως δοκιμασία διαλογής συνιστάται είτε η TST είτε οι IGRAs . Προτιμάται η χρήση των IGRAs από τη TST σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως λάβει εμβολιασμό Bacillus-Calmette-Guérin (BCG), λόγω υψηλού ποσοστού ψευδώς θετικών αποτελεσμάτων με TST
3. Σε ασθενείς με PA και θετικό αρχικό ή επαναλαμβανόμενο TST ή IGRA θα πρέπει να διενεργηθεί ακτινογραφία θώρακα και επί παθολογικών ευρημάτων επακόλουθη εξέταση πτυέλων για έλεγχο της παρουσίας ενεργού φυματίωσης.
4. Οι ασθενείς με RA με αρνητικό έλεγχο TST ή IGRA μπορεί να μην χρειάζονται περαιτέρω έλεγχο ελλείψει παραγόντων κινδύνου και / ή κλινικής υποψίας για φυματίωση. Δεδομένου όμως ότι οι ασθενείς με PA μπορεί να έχουν ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα TST ή IGRA λόγω ανοσοκαταστολής, αρνητικό TST ή IGRA δεν πρέπει να ερμηνεύεται ως αποκλεισμός να έχει τελικά ο ασθενής λανθάνουσα φυματίωση. Κατά συνέπεια, σε ανοσοκατασταλμένους ασθενείς με PA και παράγοντες κινδύνου για λανθάνουσα φυματίωση και αρνητική αρχική δοκιμασία διαλογής, συνιστάται να εξεταστεί το ενδεχόμενο επανάληψης TST ή IGRA 1-3 εβδομάδες μετά τον αρχικό αρνητικό έλεγχο.
5. Εάν ο ασθενής με PA έχει ενεργό ή λανθάνουσα φυματίωση με βάση τα αποτελέσματα των εξετάσεων, συνιστάται η έναρξη της κατάλληλης θεραπείας κατά της φυματίωσης και πιθανή παραπομπής σε ειδικό.
6. Η θεραπευτική αγωγή με βιολόγους παράγοντες μπορεί να ξεκινήσει ή να συνεχιστεί κατά περίπτωση μετά από 1 μήνα αγωγής για λανθάνουσα φυματίωση φάρμακα και μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας της ενεργού φυματίωσης.
7. Συνιστώνται ετήσιες δοκιμές σε ασθενείς με PA που ζουν, ταξιδεύουν ή εργάζονται σε περιοχές όπου η έκθεση στη φυματίωση είναι πιθανή ενώ συνεχίζουν τη θεραπεία με βιολόγους παράγοντες.
8. Οι ασθενείς με θετικές TST ή IGRA αναμένεται να παραμείνουν θετικοί για αυτές τις εξετάσεις ακόμη και μετά από επιτυχημένη θεραπεία της φυματίωσης. Αυτοί οι ασθενείς χρειάζονται παρακολούθηση κλινικών συμπτωμάτων σχετικών με επανανεργοποίηση της φυματίωσης, καθώς η επανάληψη των δοκιμασιών δεν θα προσφέρουν επιπλέον βοήθεια διαγνωστικά στη διερεύνηση πιθανής υποτροπής της φυματίωσης.

Στις οδηγίες του 2022 της EULAR, αναφέρεται ότι όλοι οι ασθενείς με APN που θα ξεκινήσουν θεραπεία με βιολογικά ή στοχευμένα συνθετικά DMARD θα πρέπει να ελεγχθούν για λανθάνουσα φυματίωση. Ο έλεγχος αυτός, αναλόγως και των συνυπάρχοντων παραγόντων κινδύνου, θα μπορούσε να γίνει και σε άτομα που λαμβάνουν κορτικοστεροειδή σε δόσεις πάνω από 15mg πρεδνισολόνης ή ανάλογου για πάνω από 2-4 εβδομάδες ή/και σε ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με μεθοτρεξάτη ή λεφλουνομίδη. Ως δοκιμασία ελέγχου, προκρίνεται η IGRA έναντι της TST, αφού η πρώτη φαίνεται να επηρεάζεται λιγότερο από τυχόν ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή/και από προηγούμενο εμβολιασμό. Σε υψηλή υποψία για ύπαρξη λανθάνουσας φυματίωσης, θα μπορούσαν να πραγματοποιηθούν και οι 2 δοκιμασίες με την IGRA να προηγείται της TST. Όσον αφορά το θεραπευτικό σχήμα προφύλαξης για λανθάνουσα φυματίωση, αυτό επαφίεται στις Εθνικές οδηγίες, δεδομένων της πολυμορφίας των θεραπευτικών επιλογών αλλά και της γεωεπιδημιολογίας του νοσήματος [78].

### **Βιβλιογραφία γενικού μέρους**

1. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2014 Aug 26; 111(34):12283-12287.
2. Arita I. Standardization of smallpox vaccines and the eradication programme--a WHO perspective. *Dev Biol Stand*. 1999; 100:31-37.
3. Baxby D. Edward Jenner's inquiry after 200 years. *BMJ*. 1999 Feb 6; 318(7180):390.
4. Artenstein AW. Vaccinology in Context: The Historical Burden of Infectious Diseases. In: Artenstein AW, ed. *Vaccines: A Biography*; 2010:1-7.
5. Rappuoli R, Mandl CW, Black S, De Gregorio E. Vaccines for the twenty-first century society. *Nat Rev Immunol*. 2011 Nov 4; 11(12):865-872.

6. A brief history of vaccination. [cited 21/4/2023]; Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/history-of-vaccination/a-brief-history-of-vaccination>
7. Vaccines and Immunization. [cited 21/4/2023]; Available from: [https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1)
8. COVID-19 vaccines. [cited 21/4/2023]; Available from: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/covid-19-vaccines>
9. Pushparajah D, Jimenez S, Wong S, Alattas H, Nafissi N, Slavcev RA. Advances in gene-based vaccine platforms to address the COVID-19 pandemic. *Adv Drug Deliv Rev.* 2021 Mar; 170:113-141.
10. Immunization Agenda 2030: A Global Strategy To Leave No One Behind. [cited 21/4/2023]; Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/immunization-agenda-2030-a-global-strategy-to-leave-no-one-behind>
11. WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. 2023 [cited 6/5/2023]; Available from: <https://www.who.int/teams/immunization-vaccines-and-biologicals/diseases>
12. Grant GB, Desai S, Dumolard L, Kretsinger K, Reef SE. Progress Toward Rubella and Congenital Rubella Syndrome Control and Elimination - Worldwide, 2000-2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Oct 4; 68(39):855-859.
13. Fernandez-Martinez S, Cortes X, Borrás-Blasco J, Gracia-Perez A, Castera ME. Effectiveness of a systematic vaccination program in patients with autoimmune inflammatory disease treated with anti-TNF alpha drugs. *Expert Opin Biol Ther.* 2016 Nov; 16(11):1317-1322.
14. Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis.* 2020 Jan; 79(1):39-52.
15. Rondaan C, Furer V, Heijstek MW, Agmon-Levin N, Bijl M, Breedveld FC, et al. Efficacy, immunogenicity and safety of vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases: a systematic literature review for the 2019 update of EULAR recommendations. *RMD Open.* 2019; 5(2):e001035.
16. Υπουργείο υγείας ΕΔ. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων 2023. 2023 [cited 06/05/2023]; Available from: <https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/emboliasmoi/ethniko-programma-emboliasmwn-epe-enhlikwn/11251-ethniko-programma-emboliasmwn-enhlikwn-2023>

17. Centers for Disease C, Prevention. Use of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine for adults with immunocompromising conditions: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012 Oct 12; 61(40):816-819.
18. Kobayashi M, Farrar JL, Gierke R, Britton A, Childs L, Leidner AJ, et al. Use of 15-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 20-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine Among U.S. Adults: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2022 Jan 28; 71(4):109-117.
19. Matanock A, Lee G, Gierke R, Kobayashi M, Leidner A, Pilishvili T. Use of 13-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccine and 23-Valent Pneumococcal Polysaccharide Vaccine Among Adults Aged  $\geq 65$  Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2019 Nov 22; 68(46):1069-1075.
20. Vinogradova Y, Hippisley-Cox J, Coupland C. Identification of new risk factors for pneumonia: population-based case-control study. *Br J Gen Pract.* 2009 Oct; 59(567):e329-338.
21. Greenberg RN, Gurtman A, Frenck RW, Strout C, Jansen KU, Trammel J, et al. Sequential administration of 13-valent pneumococcal conjugate vaccine and 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine in pneumococcal vaccine-naive adults 60-64 years of age. *Vaccine.* 2014 Apr 25; 32(20):2364-2374.
22. Σκεπτικό ένταξης στο Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών των Ενηλίκων του 20δύναμου συζευγμένου πνευμονιοκοκκικού εμβολίου. 2023 [cited 06/05/2023]; Available from: <https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/emboliasmoi/ethniko-programma-emboliasmwn-epe-enhlikwn/11251-ethniko-programma-emboliasmwn-enhlikwn-2023>
23. CDC. <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html>. 2023 [cited 06/05/2023]; Available from: <https://www.cdc.gov/pneumococcal/surveillance.html>
24. Camara J, Marimon JM, Cercenado E, Larrosa N, Quesada MD, Fontanals D, et al. Decrease of invasive pneumococcal disease (IPD) in adults after introduction of pneumococcal 13-valent conjugate vaccine in Spain. *PLoS One.* 2017; 12(4):e0175224.



25. Davis SM, Deloria-Knoll M, Kassa HT, O'Brien KL. Impact of pneumococcal conjugate vaccines on nasopharyngeal carriage and invasive disease among unvaccinated people: review of evidence on indirect effects. *Vaccine*. 2013 Dec 17; 32(1):133-145.
26. Lexau CA, Lynfield R, Danila R, Pilishvili T, Facklam R, Farley MM, et al. Changing epidemiology of invasive pneumococcal disease among older adults in the era of pediatric pneumococcal conjugate vaccine. *JAMA*. 2005 Oct 26; 294(16):2043-2051.
27. Moberley SA, Holden J, Tatham DP, Andrews RM. Vaccines for preventing pneumococcal infection in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Jan 23(1):CD000422.
28. Musher DM, Manof SB, Liss C, McFetridge RD, Marchese RD, Bushnell B, et al. Safety and antibody response, including antibody persistence for 5 years, after primary vaccination or revaccination with pneumococcal polysaccharide vaccine in middle-aged and older adults. *J Infect Dis*. 2010 Feb 15; 201(4):516-524.
29. Sankilampi U, Honkanen PO, Bloigu A, Leinonen M. Persistence of antibodies to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in the elderly. *J Infect Dis*. 1997 Oct; 176(4):1100-1104.
30. Kapetanovic MC, Saxne T, Sjöholm A, Truedsson L, Jonsson G, Geborek P. Influence of methotrexate, TNF blockers and prednisolone on antibody responses to pneumococcal polysaccharide vaccine in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2006 Jan; 45(1):106-111.
31. Sankilampi U, Isoaho R, Bloigu A, Kivela SL, Leinonen M. Effect of age, sex and smoking habits on pneumococcal antibodies in an elderly population. *Int J Epidemiol*. 1997 Apr; 26(2):420-427.
32. Elkayam O, Ablin J, Caspi D. Safety and efficacy of vaccination against streptococcus pneumonia in patients with rheumatic diseases. *Autoimmun Rev*. 2007 Apr; 6(5):312-314.
33. Elkayam O, Paran D, Caspi D, Litinsky I, Yaron M, Charboneau D, et al. Immunogenicity and safety of pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus. *Clin Infect Dis*. 2002 Jan 15; 34(2):147-153.
34. de Roux A, Schmidt N, Rose M, Zielen S, Pletz M, Lode H. Immunogenicity of the pneumococcal polysaccharide vaccine in COPD patients. The effect of systemic steroids. *Respir Med*. 2004 Dec; 98(12):1187-1194.

35. Dengler TJ, Strnad N, Buhring I, Zimmermann R, Girgsdies O, Kubler WE, et al. Differential immune response to influenza and pneumococcal vaccination in immunosuppressed patients after heart transplantation. *Transplantation*. 1998 Nov 27; 66(10):1340-1347.
36. Elkayam O, Caspi D, Reitblatt T, Charboneau D, Rubins JB. The effect of tumor necrosis factor blockade on the response to pneumococcal vaccination in patients with rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Semin Arthritis Rheum*. 2004 Feb; 33(4):283-288.
37. Mease PJ, Ritchlin CT, Martin RW, Gottlieb AB, Baumgartner SW, Burge DJ, et al. Pneumococcal vaccine response in psoriatic arthritis patients during treatment with etanercept. *J Rheumatol*. 2004 Jul; 31(7):1356-1361.
38. Visvanathan S, Keenan GF, Baker DG, Levinson AI, Wagner CL. Response to pneumococcal vaccine in patients with early rheumatoid arthritis receiving infliximab plus methotrexate or methotrexate alone. *J Rheumatol*. 2007 May; 34(5):952-957.
39. Kaine JL, Kivitz AJ, Birbara C, Luo AY. Immune responses following administration of influenza and pneumococcal vaccines to patients with rheumatoid arthritis receiving adalimumab. *J Rheumatol*. 2007 Feb; 34(2):272-279.
40. Emery P, Fleischmann R, Filipowicz-Sosnowska A, Schechtman J, Szczepanski L, Kavanaugh A, et al. The efficacy and safety of rituximab in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate treatment: results of a phase IIB randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging trial. *Arthritis Rheum*. 2006 May; 54(5):1390-1400.
41. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, Truedsson L, Saxne T, Geborek P. Antibody response is reduced following vaccination with 7-valent conjugate pneumococcal vaccine in adult methotrexate-treated patients with established arthritis, but not those treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2011 Dec; 63(12):3723-3732.
42. Kapetanovic MC, Roseman C, Jonsson G, Truedsson L. 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*. 2011 Dec; 30(12):1555-1561.
43. McDonald E, Jarrett MP, Schiffman G, Grayzel AI. Persistence of pneumococcal antibodies after immunization in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1984 Jun; 11(3):306-308.

44. Grabar S, Groh M, Bahuaud M, Le Guern V, Costedoat-Chalumeau N, Mathian A, et al. Pneumococcal vaccination in patients with systemic lupus erythematosus: A multicenter placebo-controlled randomized double-blind study. *Vaccine*. 2017 Sep 5; 35(37):4877-4885.
45. Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, Jorgensen CS, Kantso B, Friis-Moller N. Initial Serological Response after Prime-boost Pneumococcal Vaccination in Rheumatoid Arthritis Patients: Results of a Randomized Controlled Trial. *J Rheumatol*. 2017 Dec; 44(12):1794-1803.
46. Bahuaud M, Beaudouin-Bazire C, Husson M, Molto A, Launay O, Batteux F, et al. Immunogenicity and persistence of a prime-boost re-vaccination strategy for pneumococcal vaccines in patients with rheumatoid arthritis. *Hum Vaccin Immunother*. 2018 Jun 3; 14(6):1464-1470.
47. Walker UA, Hoffman HM, Williams R, Kuemmerle-Deschner J, Hawkins PN. Brief Report: Severe Inflammation Following Vaccination Against *Streptococcus pneumoniae* in Patients With Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes. *Arthritis Rheumatol*. 2016 Feb; 68(2):516-520.
48. Jackson LA, Gurtman A, van Cleeff M, Frencck RW, Treanor J, Jansen KU, et al. Influence of initial vaccination with 13-valent pneumococcal conjugate vaccine or 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine on anti-pneumococcal responses following subsequent pneumococcal vaccination in adults 50 years and older. *Vaccine*. 2013 Aug 2; 31(35):3594-3602.
49. Lesprit P, Pedrono G, Molina JM, Goujard C, Girard PM, Sarrazin N, et al. Immunological efficacy of a prime-boost pneumococcal vaccination in HIV-infected adults. *AIDS*. 2007 Nov 30; 21(18):2425-2434.
50. Εταιρεία ΕΡ. Ελληνική Ρευματολογική Εταιρεία - Εμβολιασμοί. 2023 [cited 06/05/2023]; Available from: <https://ere.gr/971>
51. Korenromp EL, Bierrenbach AL, Williams BG, Dye C. The measurement and estimation of tuberculosis mortality. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2009 Mar; 13(3):283-303.
52. Duarte R, Lonnroth K, Carvalho C, Lima F, Carvalho ACC, Munoz-Torrico M, et al. Tuberculosis, social determinants and co-morbidities (including HIV). *Pulmonology*. 2018 Mar-Apr; 24(2):115-119.
53. Sulis G, Roggi A, Matteelli A, Raviglione MC. Tuberculosis: epidemiology and control. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2014; 6(1):e2014070.

54. Tiberi S, Zumla A, Migliori GB. Multidrug and Extensively Drug-resistant Tuberculosis: Epidemiology, Clinical Features, Management and Treatment. *Infect Dis Clin North Am*. 2019 Dec; 33(4):1063-1085.
55. Goletti D, Delogu G, Matteelli A, Migliori GB. The role of IGRA in the diagnosis of tuberculosis infection, differentiating from active tuberculosis, and decision making for initiating treatment or preventive therapy of tuberculosis infection. *Int J Infect Dis*. 2022 Nov; 124 Suppl 1:S12-S19.
56. Mirzayev F, Viney K, Linh NN, Gonzalez-Angulo L, Gegia M, Jaramillo E, et al. World Health Organization recommendations on the treatment of drug-resistant tuberculosis, 2020 update. *Eur Respir J*. 2021 Jun; 57(6).
57. Nahid P, Mase SR, Migliori GB, Sotgiu G, Bothamley GH, Brozek JL, et al. Treatment of Drug-Resistant Tuberculosis. An Official ATS/CDC/ERS/IDSA Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Nov 15; 200(10):e93-e142.
58. Singh B. Bedaquiline in Drug-Resistant Tuberculosis: A Mini-Review. *Curr Mol Pharmacol*. 2023; 16(3):243-253.
59. Ahmed A, Rakshit S, Adiga V, Dias M, Dwarkanath P, D'Souza G, et al. A century of BCG: Impact on tuberculosis control and beyond. *Immunol Rev*. 2021 May; 301(1):98-121.
60. Ji Z, Jian M, Chen T, Luo L, Li L, Dai X, et al. Immunogenicity and Safety of the M72/AS01(E) Candidate Vaccine Against Tuberculosis: A Meta-Analysis. *Front Immunol*. 2019; 10:2089.
61. Schragger LK, Vekemens J, Drager N, Lewinsohn DM, Olesen OF. The status of tuberculosis vaccine development. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar; 20(3):e28-e37.
62. Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, Raviglione M. Latent Mycobacterium tuberculosis infection. *N Engl J Med*. 2015 May 28; 372(22):2127-2135.
63. Hirsch-Moverman Y, Daftary A, Franks J, Colson PW. Adherence to treatment for latent tuberculosis infection: systematic review of studies in the US and Canada. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2008 Nov; 12(11):1235-1254.
64. Kopanoff DE, Snider DE, Jr., Caras GJ. Isoniazid-related hepatitis: a U.S. Public Health Service cooperative surveillance study. *Am Rev Respir Dis*. 1978 Jun; 117(6):991-1001.

65. Force USPST, Bibbins-Domingo K, Grossman DC, Curry SJ, Bauman L, Davidson KW, et al. Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA*. 2016 Sep 6; 316(9):962-969.
66. *Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management*. Geneva; 2018.
67. Sotgiu G, Centis R, D'Ambrosio L, Migliori GB. Tuberculosis treatment and drug regimens. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015 Jan 8; 5(5):a017822.
68. Winters N, Belknap R, Benedetti A, Borisov A, Campbell JR, Chaisson RE, et al. Completion, safety, and efficacy of tuberculosis preventive treatment regimens containing rifampicin or rifapentine: an individual patient data network meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2023 Mar 23.
69. Lai WA, Brethour K, D'Silva O, Chaisson RE, Zwering AA. Cost-effectiveness of 3-months isoniazid and rifapentine compared to 9-months isoniazid for latent tuberculosis infection: a systematic review. *BMC Public Health*. 2022 Dec 7; 22(1):2292.
70. Marks SM, Mase SR, Morris SB. Systematic Review, Meta-analysis, and Cost-effectiveness of Treatment of Latent Tuberculosis to Reduce Progression to Multidrug-Resistant Tuberculosis. *Clin Infect Dis*. 2017 Jun 15; 64(12):1670-1677.
71. Bamrah S, Brostrom R, Dorina F, Setik L, Song R, Kawamura LM, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, Federated States of Micronesia, 2009-2012. *Int J Tuberc Lung Dis*. 2014 Aug; 18(8):912-918.
72. Holland DP, Sanders GD, Hamilton CD, Stout JE. Strategies for treating latent multiple-drug resistant tuberculosis: a decision analysis. *PLoS One*. 2012; 7(1):e30194.
73. Organization WH. Module I: Prevention. *WHO consolidated guidelines on tuberculosis 2020*.
74. Ayubi E, Doosti-Irani A, Mostafavi E. Do the tuberculin skin test and the QuantiFERON-TB Gold in-tube test agree in detecting latent tuberculosis among high-risk contacts? A systematic review and meta-analysis. *Epidemiol Health*. 2015; 37:e2015043.
75. Fragoulis GE, Dey M, Zhao S, Schoones J, Courvoisier D, Galloway J, et al. Systematic literature review informing the 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of

chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *RMD Open*. 2022 Nov; 8(2).

76. Abubakar I, Drobniowski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, et al. Prognostic value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2018 Oct; 18(10):1077-1087.

77. Kik SV, Franken WP, Mensen M, Cobelens FG, Kamphorst M, Arend SM, et al. Predictive value for progression to tuberculosis by IGRA and TST in immigrant contacts. *Eur Respir J*. 2010 Jun; 35(6):1346-1353.

78. Fragoulis GE, Nikiphorou E, Dey M, Zhao SS, Courvoisier DS, Arnaud L, et al. 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis*. 2022 Nov 3.

79. Misra DP, Sharma A, Agarwal V. Rheumatology science and practice in India. *Rheumatol Int*. 2018 Sep; 38(9):1587-1600.

80. Winthrop KL, Baddley JW. Pneumocystis and glucocorticoid use: to prophylax or not to prophylax (and when?); that is the question. *Ann Rheum Dis*. 2018 May; 77(5):631-633.

81. Fragoulis GE, Constantinou CA, Sipsas NV, Hyrich KL, Nikiphorou E. Tuberculosis in inflammatory arthritis: are biological therapies the only culprits? *Lancet Rheumatology*. 2019; 1(3):138-140.

82. Evangelatos G, Koulouri V, Iliopoulos A, Fragoulis GE. Tuberculosis and targeted synthetic or biologic DMARDs, beyond tumor necrosis factor inhibitors. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2020; 12:1759720X20930116.

83. European Association for the Study of the Liver. Electronic address eee, European Association for the Study of the L. EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *J Hepatol*. 2017 Aug; 67(2):370-398.

84. Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT, American Gastroenterological Association I. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology*. 2015 Jan; 148(1):215-219; quiz e216-217.

85. Fanouriakis A, Kostopoulou M, Alunno A, Aringer M, Bajema I, Boletis JN, et al. 2019 update of the EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis*. 2019 Jun; 78(6):736-745.
86. Hellmich B, Sanchez-Alamo B, Schirmer JH, Berti A, Blockmans D, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of ANCA-associated vasculitis: 2022 update. *Ann Rheum Dis*. 2023 Mar 16.
87. Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, Bruchfeld J, Feltelius N, Askling J, et al. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis*. 2015 Jun; 74(6):1212-1217.
88. Dorhoi A, Kaufmann SH. Tumor necrosis factor alpha in mycobacterial infection. *Semin Immunol*. 2014 Jun; 26(3):203-209.
89. Fernandez-Ruiz M, Aguado JM. Risk of infection associated with anti-TNF-alpha therapy. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2018 Dec; 16(12):939-956.
90. Fraenkel L, Bathon JM, England BR, St Clair EW, Arayssi T, Carandang K, et al. 2021 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2021 Jul; 73(7):924-939.
91. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 May; 64(5):625-639.

## **II. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**



## Σκοπός

Στόχος της παρούσας διατριβής είναι να διερευνήσει τη διείσδυση των εμβολίων στους ασθενείς με APN, χρησιμοποιώντας ως παράδειγμα το εμβόλιο του πνευμονιοκόκκου, αλλά και να συζητήσει τις πρακτικές χημειοπροφύλαξης στα νοσήματα αυτά, έχοντας ως οδηγό την πλέον συχνή ευκαιριακή λοίμωξη στα APN, τη φυματίωση.

Στα πλαίσια της διδακτορικής εργασίας διενεργήθηκε μελέτη με στόχο τον έλεγχο της εμβολιαστικής κάλυψης έναντι του πνευμονιόκοκκου στον ιδιαίτερο πληθυσμό των ασθενών με αυτοάνοσα ρευματικά νοσήματα στον Ελληνικό χώρο, που παρακολουθούνται από τα τακτικά ρευματολογικά ιατρεία Τριτοβάθμιου Νοσοκομείου στην Αθήνα.

## Α. Κατάσταση Εμβολιασμού έναντι του πνευμονιοκόκκου σε ασθενείς με Αυτοάνοσα Ρευματολογικά Νοσήματα

### Περίληψη

**Εισαγωγή:** οι ασθενείς με αυτοάνοση ρευματικά νοσήματα (APN) παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο πνευμονιοκοκκικών λοιμώξεων και ως εκ τούτου θα πρέπει να εμβολιάζονται έναντι του *Streptococcus pneumoniae*. Τα δεδομένα για τον δείκτη εμβολιασμού έναντι του πνευμονιόκοκκου μεταξύ των ασθενών με (APN) στη Νότια Ευρώπη, είναι λιγοστά. Στην παρούσα μελέτη παρέχουμε εκτίμηση για τον δείκτη πνευμονιοκοκκικού εμβολιασμού σε ασθενείς με APN στην Ελλάδα, αξιολογούμε τις γνώσεις των ασθενών αναφορικά με τον εμβολιασμό, και προσπαθούμε να ταυτοποιήσουμε τους παράγοντες εκείνους που επηρεάζουν τη χρήση του εμβολίου.

**Μέθοδοι:** μεταξύ Οκτωβρίου 2015 και Σεπτεμβρίου 2016, δόθηκε ένα δομημένο ερωτηματολόγιο σε όλους τους ασθενείς με αυτοάνοση ρευματοπάθεια που επισκέφθηκαν το εξωτερικό ιατρείο της κλινικής μας. Η έρευνα συμπεριέλαβε παραμέτρους που αφορούσαν τα δημογραφικά δεδομένα των ασθενών, υποκείμενη αυτοάνοση ρευματοπάθεια και ανοσοκατασταλτική αγωγή,

λοιπές συννοσηρότητες, τύπο εμβολίου, και γνώσεις αναφορικά με τον κίνδυνο λοίμωξης και την αναγκαιότητα εμβολιασμού. Διενεργήθη μονομεταβλητή και πολυμεταβλητή ανάλυση για αξιολόγηση της συσχέτισης αυτών των παραμέτρων συγκριτικά με τη χρήση του εμβολίου.

Αποτελέσματα: συνολικά 395 ασθενείς με αυτοάνοση ρευματοπάθεια (30.13% ηλικίας >65 ετών και 78.99% γυναίκες) συμμετείχαν στην έρευνα. Η συχνότερη αυτοάνοση νόσος ήταν η ρευματοειδής αρθρίτιδα (43.04%), 40.51% των ασθενών ελάμβαναν βιολογικούς παράγοντες και 44.56% στεροειδή. Ο δείκτης εμβολιασμού έναντι του πνευμονιόκοκκου ήταν 49.37%, με το 45.06% των ασθενών να έχει εμβολιαστεί τα τελευταία 5 χρόνια και μόλις το 8.21% εξ' αυτών να έχει λάβει δεύτερο εμβόλιο, όπως αυτό ορίζεται από τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες. Η απόφαση για εμβολιασμό καθορίστηκε σημαντικά από την ηλικία του ασθενούς (>65 έτη) ( $p<0.001$ ) και τη γνώση των λόγων για την αναγκαιότητα εμβολιασμού ( $p<0.001$ ), αλλά ήταν ανεξάρτητη από την παρουσία συννοσηροτήτων, τον τύπο αυτοάνοσης ρευματοπάθειας ή τη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες. Ο κύριος λόγος απουσίας εμβολιασμού ήταν η παράλειψη σύστασης από τον θεράποντα ιατρό (82.50%).

**Συμπεράσματα:** στη σειρά ασθενών μας με APN, ο δείκτης εμβολιασμού έναντι του πνευμονιόκοκκου ήταν ελλιπής. Η κατανόηση της σημασίας του εμβολιασμού από τον ασθενή και η σύσταση για εμβολιασμό από τον θεράπων ιατρό, δύναται να βελτιστοποιήσει τη χρήση των εμβολίων και τα σχετιζόμενα με αυτά κλινικά οφέλη, μεταξύ των ασθενών με APN

## **1. Εισαγωγή**

Οι ασθενείς με αυτοάνοση ρευματοπάθεια, όπως Ρευματοειδής Αρθρίτιδα (ΡΑ) και Συστηματικό Ερυθηματώδη Λύκο (ΣΕΛ), παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό [1]. Για παράδειγμα, οι ασθενείς με ΡΑ παρουσιάζουν 2 φορές υψηλότερο κίνδυνο για λοίμωξη σε σχέση με την υγιή ομάδα ελέγχου, συμπεριλαμβανομένου λοιμώξεων που χρήζουν νοσηλείας [2,3]. Παρομοίως, μεταξύ των ασθενών με ΣΕΛ, οι σοβαρές λοιμώξεις παραμένουν η κυριότερη αιτία θανάτου [4], με αναφερόμενη αύξηση κατά 11 φορές κατά τη

χρονική περίοδο 1997 με 2011 [5]. Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος έχει αποδοθεί σε διάφορους παράγοντες οι οποίοι περιλαμβάνουν τη χρήση ανοσοκατασταλτικής αγωγής, και ειδικά τους νεότερους βιολογικούς παράγοντες, την ενεργότητα της νόσου και την λειτουργική διαταραχή του ανοσοποιητικού συστήματος [6-9].

Οι διεισδυτικές λοιμώξεις από *Streptococcus pneumoniae*, κυρίως πνευμονία αλλά και βακτηραιμία και μηνιγγίτιδα, παρατηρούνται συχνά μεταξύ των ασθενών με αυτοάνοση ρευματοπάθεια [10-11]. Συγκεκριμένα, η ΡΑ έχει αναγνωριστεί ως ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου για πνευμονιοκοκκική πνευμονία [12]. Για τον λόγο αυτό, ο εμβολιασμός έναντι του πνευμονιόκοκκου συνιστάται για ασθενείς με αυτοάνοση ρευματοπάθεια. Και τα δύο διαθέσιμα πνευμονιοκοκκικά εμβόλια, τόσο το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό (PPV23) όσο και το 13-δύναμο συζευγμένο (PCV-13), έχουν συμπεριληφθεί στις εμβολιαστικές συστάσεις από τις εθνικές επιτροπές και επιστημονικές εταιρείες, σχεδόν σε παγκόσμιο επίπεδο [13-16].

Παρά την καθολική ομοφωνία και τη μακροχρόνια ισχύ των εμβολιαστικών συστάσεων έναντι του πνευμονιόκοκκου, πληθώρα μελετών έχουν δείξει ότι ο εμβολιαστικός δείκτης παραμένει χαμηλός μεταξύ των ασθενών με αυτοάνοση ρευματοπάθεια [17-21]. Για την Ελλάδα, η Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμού συστήνει τον εμβολιασμό ενηλίκων με υποκείμενη αυτοάνοση ρευματοπάθεια, τόσο με το 23-δύναμο (PPV23) όσο και με το 13-δύναμο (PCV13) εμβόλιο (εμβολιαστικό πρόγραμμα ενηλίκων, αναθεώρηση 2018-19, Εθνική Επιτροπή Εμβολιασμού). Επί του παρόντος, στην Ελλάδα δεν υπάρχουν δεδομένα αναφορικά με τον δείκτη πνευμονιοκοκκικού εμβολιασμού για ενήλικες με αυτοάνοση ρευματοπάθεια. Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι ο υπολογισμός του δείκτη εμβολιασμού μεταξύ ασθενών με αυτοάνοση ρευματοπάθεια, η αξιολόγηση των γνώσεων σχετικά με την αναγκαιότητα της προφύλαξης μέσω εμβολιασμού, και η ταυτοποίηση των παραγόντων εκείνων που καθορίζουν την απόφαση για εμβολιασμό.

## **2. Ασθενείς και μεθοδολογία**

### **2.1. Σχεδιασμός μελέτης**

Η εργασία αυτή αφορά συγχρονική μελέτη βασιζόμενη σε ερωτηματολόγιο που διεξήχθη σε τριτοβάθμιο νοσηλευτήριο πανεπιστημιακού νοσοκομείου των Αθηνών, στην Ελλάδα. Μεταξύ Οκτωβρίου 2015 και Σεπτεμβρίου 2016, όλοι οι διαδοχικοί ασθενείς που προσήλθαν το πρωινό της Δευτέρας στο εξωτερικό ρευματολογικό ιατρείο του νοσηλευτηρίου μας συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη. Πρέπει να σημειωθεί η λειτουργία ρευματολογικού ιατρείου σε καθημερινή βάση, ωστόσο υπήρχε πρόσβαση αποκλειστικά σε όσα διεξάγονταν κάθε Δευτέρα. Η καταγραφή διήρκησε 12 μήνες μέχρι και την ολοκλήρωση του προκαθορισμένου αριθμού των απαιτούμενων ασθενών. Δύο ερευνητές (ΚΚ και ΑΒ), πήραν συνέντευξη από τους παρεβρισκόμενους ασθενείς στο εξωτερικό ρευματολογικό ιατρείο και τους προέτρεψαν να συμμετάσχουν στη μελέτη. Δεν υπήρχαν κριτήρια αποκλεισμού, πέραν από τους παιδιατρικούς ασθενείς, καθότι στο νοσηλευτήριό μας εξυπηρετείται αποκλειστικά ενήλικος πληθυσμός. Προ της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου, οι συμμετέχοντες έτυχαν ενημέρωσης από τους ερευνητές αναφορικά με τον σκοπό της μελέτης ενώ παρείχαν ενυπόγραφη έντυπη συγκατάθεση. Με το πέρας της συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων, οι ερευνητές μετέφεραν τα δεδομένα σε μια βάση δεδομένων, συμπεριλαμβανομένων πληροφοριών από τα ιατρικά αρχεία των συμμετεχόντων. Η μελέτη έλαβε έγκριση από την επιτροπή ηθικής και δεοντολογίας του Γενικού Νοσοκομείου Αθηνών «Λαϊκό» (απόφαση 367/24 – Ιούνιος – 2014).

### **2.2. Υλικά: ερωτηματολόγιο**

Ο σχεδιασμός του ερωτηματολογίου έγινε με τη συνδρομή έμπειρων στατιστικολόγων με τους ερευνητές να διεξάγουν δοκιμαστικές συνεντεύξεις σε 20 ασθενείς με APN προς διασφάλιση της εγκυρότητας αυτού. Το ερωτηματολόγιο επαναξιολογήθηκε στα αρχικά στάδια της μελέτης,

ωστόσο δεν κρίθηκαν απαραίτητες τυχόν τροποποιήσεις και ως εκ τούτου υιοθετήθηκε στην παρούσα μορφή. Απαρτίζεται από 3 ενότητες: την ενότητα των δημογραφικών δεδομένων και προδιαθεσικών παραγόντων, την ενότητα που αφορά την ενημέρωση και το ιστορικό εμβολιασμού και τέλος την ενότητα που αφορά το ιστορικό πνευμονιοκοκκικής νόσου. Το ερωτηματολόγιο παρείχε πληροφορίες για την ηλικία, το φύλο, την υποκείμενη αυτοάνοση νόσο, την φαρμακευτική αγωγή, και τους παράγοντες κινδύνου για πνευμονοκοκκική νόσο (σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια πνευμονοπάθεια, καρδιακή νόσος και σπληνεκτομή). Η συνέντευξη διενεργήθηκε διαπροσωπικά κατά τη διάρκεια της προγραμματισμένης επίσκεψης των ασθενών στο εξωτερικό ιατρείο της κλινικής, ενώ τα ιατρικά τους αρχεία ανασκοπήθηκαν για δεδομένα που αφορούσαν δημογραφικά στοιχεία, διάγνωση υποκείμενου APN, συννοσηρότητες, χορηγούμενη αγωγή, ιστορικό διπλού εμβολιασμού (έναντι γρίπης κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους και έναντι πνευμονιόκοκκου κατά τη διάρκεια των τελευταίων 5 ετών), καθώς και τους λόγους σε περίπτωση απουσίας ιστορικού εμβολιασμού. Τα δεδομένα σχετικά με το ιστορικό εμβολιασμού βασίστηκαν κυρίως σε αναφορές από τους ίδιους τους ασθενείς, καθότι η πληροφορία αυτή δεν ήταν συστηματικά καταγεγραμμένη στα ιατρικά τους αρχεία.

### **2.3. Συλλογή δεδομένων και συμπλήρωση ερωτηματολογίων**

Οι απαντήσεις των ασθενών καταγράφηκαν σε έντυπη μορφή του ερωτηματολογίου. Η ενημέρωση των ασθενών σχετικά με τον εμβολιασμό έναντι του πνευμονιόκοκκου αξιολογήθηκε μέσω 4 ερωτήσεων (Πίνακας 2). Ως πλήρης ενημέρωση ορίστηκε η θετική απάντηση και στις 4 ερωτήσεις. Οι ασθενείς ρωτήθηκαν επίσης για το κατά πόσον έχουν εμβολιαστεί ή όχι (χρήση των εμβολίων), καθώς και για τους λόγους που επηρέασαν την απόφασή τους αυτή (Παράρτημα-Πίνακας 1). Τέλος, οι ασθενείς ρωτήθηκαν σχετικά με την ύπαρξη ιστορικού λοίμωξης κατά τη διάρκεια του προηγούμενου χειμώνα, όπως πνευμονία, μέση ωτίτιδα, παραρρινοκοπλίτιδα, ή μηνιγγίτιδα, κατά πόσον έτυχαν νοσηλείας ή έλαβαν αντιμικροβιακά για διάστημα μεγαλύτερο των 5 ημερών. Ο αριθμός των ασθενών που αρνήθηκαν να απαντήσουν στα ανωτέρω καταγράφηκε.

### **3. Αποτελέσματα**

#### **3.1. Πληθυσμιακή μελέτη ασθενών με APN**

Ζητήθηκε από 400 ενήλικες ασθενείς με αυτοάνοση ρευματοπάθεια να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο, εκ των οποίων 395 (98.75%) συμμετείχαν στην έρευνα και 5 αρνήθηκαν. Είκοσι ένας ασθενείς (5.25%) είχαν ως μόνιμη διαμονή την Ελλάδα, ωστόσο δεν ήταν ελληνικής καταγωγής. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 58 έτη (εύρος κατανομής 18-88), με το 30.13% να είναι ηλικίας άνω των 65 ετών και το 78.99% να είναι γυναίκες. Η συχνότερα διαγνωσθείσα ρευματοπάθεια ήταν η ρευματοειδής αρθρίτιδα [43.04%, (170/395)], και ο συστηματικός ερυθριματώδης λύκος [19.49%, (77/195)]. Ο διάμεσος χρόνος (εύρος κατανομής) από τη διάγνωση της αυτοάνοσης ρευματοπάθειας ήταν 11 (0.5-41) έτη. Τα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά (DMARDs), συμπεριλαμβανομένου των μεθοτρεξάτη, σουλφασαλαζίνη, υδροξυχλωροκίνη, λεφλουναμίδη, αζαθειοπρίνη και κυκλοσπορίνη, λαμβάνονταν από το 65.57% (259/395) των περιπτώσεων (είτε ως μονοθεραπεία είτε ως συνδυασμός). Οι βιολογικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου των ετανερσέπτη, ανταλιμουμάμπη, ινφλιξιμάμπη και γκολιμουμάμπη, ανακίρα, αμπατασέπτη, ριτουξιμάμπη και τοσιλιζουμάμπη, λαμβάνονταν από το 40.51% (160/395) των περιπτώσεων. Συνολικά το 44.56% (176/395) των ασθενών με αυτοάνοση ρευματοπάθεια ελάμβαναν θεραπεία με κορτικοειδή (είτε ως μονοθεραπεία, είτε ως συνδυασμό με DMARDs, βιολογικούς παράγοντες, ή και τα δύο). Αναφορικά με τις συννοσηρότητες, ο σακχαρώδης διαβήτης, χρόνια πνευμονοπάθεια, καρδιακή νόσος και σπληνεκτομή, ταυτοποιήθηκαν αντίστοιχα στο 6.84%, 6.58%, 4.05% και 0.25% των ασθενών (πίνακας 1).

#### **Πίνακας 1. Κύρια χαρακτηριστικά των ρευματολογικών ασθενών**

<b>Δημογραφικά Στοιχεία</b>	
<b>Συνολικός αριθμός ασθενών, no (%)</b>	<b>395 (100)</b>
<b>Άρρενες, no (%)</b>	<b>84 (21.27)</b>
<b>Ηλικία, χρόνια</b>	

Mean (SD)	56.2 (15.48)
Median (range)	58 (18-88)
Χρόνος από τη διάγνωση νόσου, median (range), years	11 (0-41)
<b>Υποκείμενη Ρευματοπάθεια</b>	
Ρευματοειδής Αρθρίτιδα, no (%)	170 (43.04)
Συστηματικός Ερυθηματώδης Λύκος, no (%)	77 (19.49)
Σύνδρομο Sjogren, no (%)	33 (8.35)
Αγκυλοποιητική Σπονδυλίτιδα, no (%)	25 (6.33)
Αγγειίτιδα, no (%)	24 (6.08)
Σκληρόδερμα, no (%)	21 (5.32)
Ψωριασική Αρθρίτιδα, no (%)	19 (4.81)
Δερματομυοσίτιδα/Μυοσίτιδα, no (%)	13 (3.29)
Άλλα αυτοάνοσα ρευματολογικά νοσήματα (MCTD, Behcet, κλπ), no (%)	36 (9.11)
<b>Παράγοντες Κινδύνου</b>	
Ηλικία (>65 χρονών), no (%)	119 (30.13)
Συνοσηρότητες	64 (16.20)
Διαβήτης, no (%)	27 (6.84)
Χρόνιες Πνευμονοπάθειες, no (%)	26 (6.58)
ΣΝ,Καρδιακή Ανεπάρκεια no (%)	16 (4.05)
Σπληνεκτομή, no (%)	1 (0.25)
<b>Ανοσοκατασταλτική Αγωγή</b>	
DMARDS, no (%)	259 (65.57)
Σχήματα που εμπεριέχουν Κορτικοστεροειδή, no (%)	176 (44.56)
Βιολογικοί Παράγοντες, no (%)	160 (40.51)
<b>Εμβολιασμός</b>	
Έναντι πνευμονιόκοκκου, στο παρελθόν, no (%)	195 (49.37)
Έναντι πνευμονιόκοκκου, τα τελευταία 5 χρόνια, no (%)	178 (45.06)
Περασμένος Χειμώνας, υποψία ή διάγνωση πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης, no (%)	105 (26.58)
Εισαγωγές σε νοσοκομείο, no (%), 95%CI	14 (3.54)
>5 ημέρες αντιβιοτικής αγωγής, no (%), 95%CI	94 (23.80)

Abbreviations: SD=standard deviation, DMARDS=disease-modifying anti-rheumatic drugs,

### **3.2. Γνώσεις των ασθενών με APN σχετικά με τον εμβολιασμό έναντι του πνευμονιοκόκκου.**

Οι απαντήσεις των ασθενών με αυτοάνοση ρευματοπάθεια στην ενότητα των 4 ερωτήσεων αναφορικά με τις γνώσεις τους για τον πνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό παρουσιάζονται στον πίνακα 2. Βάσει των απαντήσεών τους, το 65.82% (260/395) των ασθενών αναγνωρίζουν ότι λόγω της υποκείμενης ρευματοπάθειας ανήκουν σε ομάδα υψηλού κινδύνου για λοίμωξη, το 53.42% (211/395) γνώριζε ότι ο πνευμονιόκοκκος προκαλεί συχνότερα λοιμώξεις στους ρευματοπαθείς, το 63.80% (252/395) γνώριζε την ύπαρξη αποτελεσματικών εμβολίων έναντι της νόσου, και σχεδόν οι μισοί [48.35%, (191/395)] ήξεραν ότι ο Π.Ο.Υ και οι λοιπές επιστημονικές εταιρείες ανά το παγκόσμιο, προτείνουν τον εμβολιασμό έναντι του πνευμονιόκοκκου για τους ασθενείς με αυτοάνοση ρευματοπάθεια. Ωστόσο, μόλις το 40.00%, (158/395) των ασθενών απάντησε θετικά σε όλες τις ερωτήσεις για να θεωρηθούν ότι είχαν πλήρη ενημέρωση επι του θέματος.

**Πίνακας 2.** ερωτηματολόγιο επίγνωσης ρευματολογικών ασθενών σχετικά με τον πνευμονιόκοκκο

Ερωτήσεις	επίγνωση % ασθενών (95%CI)
<i>Q1. Γνωρίζει ο ασθενής ότι λόγω του υποκείμενου ρευματολογικού του νοσήματος ανήκει σε ομάδα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων;</i>	65.82 (61.01-70.33)
<i>Q2 Γνωρίζει ο ασθενής ότι ο πνευμονιόκοκκος μπορεί να προκαλέσει συχνότερα λοιμώξεις (πνευμονία) στους ρευματολογικούς ασθενείς;</i>	53.42 (48.49-58.28)
<i>Q3. Γνωρίζει ο ασθενής ότι ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας καθώς και οι πλείστες Εθνικές Επιτροπές Εμβολιασμών συστήνουν τον εμβολιασμό κατά του πνευμονιόκοκκου στους ρευματολογικούς ασθενείς;</i>	48.35 (43.47-53.27)
<i>Q4. Γνωρίζει ο ασθενής ότι στην Ελλάδα κυκλοφορούν αποτελεσματικά εμβόλια κατά του πνευμονιόκοκκου;</i>	63.80 (58.94-68.38)
<b>Πλήρης επίγνωση των ερωτήσεων</b>	<b>40.00 (35.29-44.91)</b>

CI=confidence interval



### **3.3. Εμβολιασμός έναντι του πνευμονιοκόκκου στους ασθενείς με αυτοάνοση ρευματοπάθεια.**

Από το σύνολο των 395 ασθενών με αυτοάνοση ρευματοπάθεια, οι 195 (49.37%) ανέφεραν ότι είχαν εμβολιαστεί κάποια στιγμή στο παρελθόν, [40.51%, (79/195)] με PCV13, και 59.49% (116/195) με PPSV23], εκ των οποίων οι 178 (45.06%) κατά τη διάρκεια των τελευταίων 5 χρόνων. Οι υπόλοιποι 200 ασθενείς (50.63%) ανέφεραν ότι δεν είχαν εμβολιαστεί ποτέ. Επιπλέον, μόλις 73 (37.44%) από τους 195 εμβολιασμένους ασθενείς γνώριζαν ότι μπορεί να απαιτείται μια επαναληπτική ή δεύτερη δόση του εμβολίου, και μόλις 16 (8.21%) από αυτούς είχαν ιστορικό επαναληπτικού εμβολιασμού (15 έλαβαν PCV13 μετά την πρώτη δόση PPSV23 και ένας έλαβε PPSV23 μετά τον αρχικό εμβολιασμό με PCV13).

### **3.4. Ιστορικό λοιμώξεων του αναπνευστικού στον υπό μελέτη πληθυσμό**

Κατά τη διάρκεια των τελευταίων 12 μηνών προ της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου, οι 98 από τους 395 ασθενείς (24.81%) ανέφεραν ότι τους συνταγογραφήθηκαν αντιμικροβιακά για >5 μέρες από τον θεράπων ιατρό τους, λόγω διεγνωσμένης ή πιθανής λοίμωξης του ανώτερου ή κατώτερου αναπνευστικού. Σε καμία από αυτές τις περιπτώσεις δεν υπήρχε μικροβιολογική τεκμηρίωση. Μεταξύ αυτών, οι 14 (3.53%) χρειάστηκε να νοσηλευτούν. Μεταξύ των εμβολιασμένων και ανεμβολίαστων ασθενών με αυτοάνοση ρευματοπάθεια, η κατανάλωση ευρέος φάσματος αντιμικροβιακών (54/195 έναντι 44/200,  $p = 0.202$ ) και ο δείκτης νοσηλείας (7/195 έναντι 7/200,  $p = 1.000$ ) δεν διέφεραν σημαντικά.

### **3.5. Παράμετροι που σχετίζονται με τον εμβολιασμό έναντι του πνευμονιόκοκκου**

Η χρήση του εμβολίου ήταν υψηλότερη στους ασθενείς άνω των 65 ετών (OR = 2.15, 95% CI:1.39-3.34%,  $p = 0.001$ ) με πλήρη ενημέρωση επί του θέματος (OR = 9.59, 95% CI:5.94-15.47%,  $p < 0.001$ ), αλλά ήταν ανεξάρτητη από την παρουσία συννοσηροτήτων, την διάγνωση ρευματοειδούς αρθρίτιδας ή τη θεραπεία με βιολογικούς παράγοντες (πίνακας 3).

Προσαρμόζοντας για όλες τις παραμέτρους με πολυπαραγοντική ανάλυση, η ηλικία (> 65 έτη) και η πλήρης ενημέρωση παρέμειναν οι δύο κύριοι λόγοι για χρήση του εμβολίου (προσαρμοσμένο OR = 3.02, 95% CI:1.76 – 5.18%, p < 0.001 και προσαρμοσμένο OR = 11.11, 95% CI:6.68-18.48%, p < 0.001). Όλοι οι ασθενείς με ιστορικό εμβολιασμού ανέφεραν ότι ακολούθησαν την προτροπή του θεράποντος ιατρού τους. Επιπλέον, η παρουσία ιστορικού εμβολιασμού ήταν συνδεδεμένη με την πλήρη ενημέρωση των ασθενών επί του εν λόγω θέματος (p < 0.0001). Αναφορικά με τους ανεμβολίαστους ασθενείς, αυτοί ανέφεραν ότι ο κυριότερος λόγος μη χρήσης του εμβολίου ήταν η απουσία ανάλογης σύστασης από τον θεράποντα ιατρό (165/200, 82.5%). Κάποιοι άλλοι προέβαλαν λόγους που σχετίζονται με την έλλειψη εμπιστοσύνης στα εμβόλια ή/και φοβία για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες (18/200, 9%), ενώ κάποιοι άλλοι δεν παρέθεσαν κάποιο συγκεκριμένο λόγο (11/200, 5.50%).

**Πίνακας 3.** προσωποποιημένοι παράγοντες που επηρεάζουν τον πνευμονιοκοκκικό εμβολιασμό στους ρευματολογικούς ασθενείς

Variables	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value
	Unadjusted		Adjusted	
<b>Άρρεν φύλο</b>	0.972 (0.600-1.574)	0.908	0.833 (0.465-1.493)	0.540
<b>Ηλικία &gt;65 χρόνια</b>	<b>2.153 (1.387-3.342)</b>	<b>0.001</b>	<b>3.021 (1.762-5.179)</b>	<b>&lt;0.001</b>
<b>Συνοσηρότητες</b>	1.500 (0.874-2.577)	0.141	1.320 (0.697-2.497)	0.394
<b>Ρευματοειδής Αρθρίτιδα</b>	1.136 (0.762-1.692)	0.532	0.762 (0.457-1.272)	0.298
<b>Βιολογικοί παράγοντες</b>	1.257 (0.840-1.882)	0.265	1.302 (0.780-2.175)	0.313
<b>Πλήρης επίγνωση</b>	<b>9.587 (5.940-15.472)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>11.112 (6.682-18.479)</b>	<b>&lt;0.001</b>

OR=odds ratio; CI=confidence interval

#### **4. Συζήτηση**

Εξ' όσων γνωρίζουμε, η παρούσα μελέτη αποτελεί την πρώτη έρευνα αυτοαξιολόγησης του εμβολιασμού έναντι του πνευμονιοκόκκου μεταξύ των ασθενών με αυτοάνοση ρευματοπάθεια στην Ελλάδα. Τα αποτελέσματά μας αποδεικνύουν ανεπαρκή ποσοστά εμβολιασμού μεταξύ των 395 ασθενών με υποκείμενη αυτοάνοση ρευματοπάθεια και διαφορετικές συννοσηρότητες. Η πλήρης ενημέρωση αναφορικά με την σπουδαιότητα του εμβολιασμού, καθώς και η ηλικία άνω των 65 ετών, σχετίζονταν με υψηλότερα ποσοστά χρήσης των εμβολίων. Ο κυριότερος λόγος απουσίας ιστορικού εμβολιασμού, ήταν η παράλειψη ανάλογης σύστασης από τον θεράποντα ιατρό. Μεταξύ των ασθενών μας με αυτοάνοση ρευματοπάθεια, το 45% είχε εμβολιαστεί κατά τη διάρκεια των τελευταίων 5 ετών, με ένα επιπρόσθετο 5% να δηλώνει ιστορικό εμβολιασμού σε προγενέστερο διάστημα. Παρά τα ανεπαρκή ποσοστά εμβολιασμού, αυτά μπορούν να θεωρηθούν ότι ανήκουν στα υψηλότερα της Ευρώπης αλλά και παγκοσμίως. Δεδομένα από τη διεθνή κοόρτη COMORA με 3920 ασθενείς με ΡΑ από 17 χώρες, έδειξαν αφενός χαμηλά ποσοστά εμβολιασμού (17.40%), αφετέρου σημαντική ετερογένεια μεταξύ των χωρών (0% Μαρόκο, 56.60% Γαλλία) [17]. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, δύο μεγάλες μελέτες σε ασθενείς με ΡΑ, κατέδειξαν ποσοστά εμβολιασμού έναντι του πνευμονιόκοκκου 44% και 50% αντίστοιχα [18, 21]. Παρόμοιες μελέτες σε ασθενείς με ΡΑ έδειξαν ποσοστά εμβολιασμού 33% στη Γερμανία [26] και 6% στη Δανία [20]. Στην Ιρλανδία, μια μελέτη σε ασθενείς με αυτοάνοση ρευματοπάθεια έδειξε ότι μόλις το 11% είχε λάβει εμβόλιο έναντι του πνευμονιόκοκκου [27].

Παρά το γεγονός ότι περισσότεροι από τους μισούς ασθενείς γνώριζαν για τον αυξημένο κίνδυνο πνευμονιοκοκκικής λοίμωξης και τη διαθεσιμότητα αποτελεσματικών εμβολίων, μόνο το 40% είχε πλήρη ενημέρωση για τη σημασία του εμβολιασμού έναντι του πνευμονιόκοκκου. Η πλήρης ενημέρωση επί του θέματος και η ηλικία άνω των 65 ετών ήταν οι μόνοι παράγοντες που παρουσίασαν θετική συσχέτιση με τη χρήση του εμβολίου. Το υψηλότερο ποσοστό ενημέρωσης μεταξύ των ασθενών άνω των 65 ετών δύναται να αποδοθεί στη μακρόχρονη παρουσία σχετικών εθνικών κατευθυντήριων οδηγιών εμβολιασμού, οι οποίες είναι γνωστές τόσο μεταξύ των ασθενών όσο και των ιατρών πρωτοβάθμιας φροντίδας. Σημαντικό είναι και το γεγονός ότι μια μειονότητα (37.40%) των εμβολιασμένων ασθενών γνώριζε ότι απαιτείται δεύτερη δόση

εμβολιασμού, και μόλις το 8.21% είχε συμπληρώσει τη σειρά των προτεινόμενων εμβολίων. Τα δεδομένα αυτά αποδεικνύουν την ύπαρξη κενών στην ενημέρωση αναφορικά με τη σημασία της πρόληψης της διεισδυτικής πνευμονιοκοκκικής νόσου μεταξύ των ασθενών με αυτοάνοση ρευματοπάθεια, και εν μέρει εξηγεί τα χαμηλά ποσοστά εμβολιασμού.

Ο κυριότερος λόγος απουσίας ιστορικού εμβολιασμού ήταν ότι αυτός δεν προτάθηκε από τον θεράπων ιατρό. Η θετική σύσταση από τον θεράπων ιατρό ταυτιζόταν με την πλήρη ενημέρωση του ασθενούς επί του θέματος. Δεν ήταν ωστόσο εφικτό να αξιολογηθεί η κατεύθυνση της δυναμικής μεταξύ ενημέρωσης και ιατρικής σύστασης.

Τα ευρήματα αυτά επισημαίνουν τη σπουδαιότητα της πληροφόρησης των ασθενών σχετικά με τον υψηλό κίνδυνο λοίμωξης, και την αναγκαιότητα για εμβολιασμό. Σε ορισμένες χώρες, συμπεριλαμβανομένης της Ελλάδος, η ενημέρωση των ασθενών επαφίεται στον θεράπων ρευματολόγο, πρωτοβουλίες του δημόσιου τομέα ή/και οργανωμένα σύνολα ασθενών, καθότι συχνά η δευτεροβάθμια φροντίδα υγείας αποτελεί και την πρώτη επαφή με το σύστημα υγείας.

Η μελέτη αυτή περιλαμβάνει και ορισμένους περιορισμούς οι οποίοι οφείλουν να αναγνωριστούν. Πρώτον, το τμήμα μας αφορά κέντρο τριτοβάθμιας φροντίδας για ασθενείς με αυτοάνοση ρευματοπάθεια, κατ'επέκταση οι ασθενείς παρακολουθούνται πιο στενά και ως εκ τούτου έχουν καλύτερη επίγνωση του αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων συνεπώς και της αναγκαιότητας για εμβολιασμό. Δεύτερον, το μορφωτικό επίπεδο των ασθενών μας δεν καταγράφηκε και δεν συμπεριλήφθηκε ως ανεξάρτητη μεταβλητή στη χρήση των εμβολίων. Επιπλέον, το ιστορικό εμβολιασμού καταγράφηκε στο πλαίσιο αυτοαξιολόγησης χωρίς αυτό να επιβεβαιωθεί μέσω βιβλιαρίων εμβολιασμού, ιατρικών αρχείων ή λοιπών μέσων. Πρόσφατα, ερευνητές έχουν αποδείξει ότι τα δεδομένα μέσω αυτοαξιολόγησης πιθανώς να υπερεκτιμούν τα ποσοστά εμβολιασμού λόγω μεροληψίας που σχετίζεται με την ανάκληση πληροφοριών στο πλαίσιο των «επιθυμητών» κοινωνικών προσταγών [28].

## **5. Συμπεράσματα**

Συμπερασματικά, τα δεδομένα της μελέτης μας υποστηρίζουν την ύπαρξη χαμηλών ποσοστών πνευμονιοκοκκικού εμβολιασμού μεταξύ των ασθενών με αυτοάνοση ρευματοπάθεια, παρά τις συστάσεις από τις επιστημονικές εταιρείες [29] και τις υγειονομικές αρχές [30]. Παράγοντες που παρουσίασαν θετική συσχέτιση με τον εμβολιασμό ήταν η ηλικία άνω των 65 ετών και η πληρέστερη ενημέρωση σχετικά με την αναγκαιότητα αυτού. Ο κυριότερος παράγοντας που σχετίστηκε με την παρουσία αρνητικού ιστορικού εμβολιασμού ήταν η έλλειψη αντίστοιχης σύστασης από τον θεράπων ιατρό. Η πλήρης ενημέρωση του ασθενούς σε συνδυασμό με την σύσταση του θεράποντος ιατρού για εμβολιασμό, αποτελούν τους καθοριστικούς παράγοντες για διαμόρφωση των αποφάσεων αναφορικά με τη χρήση των εμβολίων. Στοχευμένες εκστρατείες σχετικά με την αναγκαιότητα εμβολιασμού των ασθενών με αυτοάνοση ρευματοπάθεια, με τη συνεργασία ρευματολόγων και ιατρών της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, οφείλουν να υιοθετηθούν, με στόχο την αύξηση των ποσοστών εμβολιαστικής κάλυψης και πρόληψη της καταστροφικής αυτής λοίμωξης.

## ΚΑΤΑΣΤΑΣΗ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΥ ΚΑΤΑ ΤΟΥ ΠΝΕΥΜΟΝΙΟΚΟΚΚΟΥ ΣΕ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΥΣ ΑΘΕΝΕΙΣ

### ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ

Κωδικός Ασθενούς:..... Ημερομηνία.....

Φύλο:..... Ηλικία:.....

Υποκείμενο Ρευματολογικό Νόσημα:.....

Ημερομηνία αρχικής διάγνωσης.....

Χορηγούμενη θεραπεία τον τελευταίο μήνα (φάρμακα, δόσεις)

Κορτιζόνη

Μεθοτρεξάτη

Αζαθειοπρίνη

Κυκλοσπορίνη

Βιολογικός παράγων

DMARDs

Mycophenolate mofetil

Λεφλουναμίδη

Άλλο.....

.....

Συνύπαρξη άλλων παραγόντων κινδύνου για πνευμονιοκοκκική νόσο

ΣΔ

ΧΑΠ

ΣΝ

σπληνεκτομή

## Ερωτηματολόγιο

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1. Γνωρίζετε ότι λόγω του υποκείμενου ρευματολογικού σας νοσήματος ανήκετε σε ομάδα με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης λοιμώξεων;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. Γνωρίζετε ότι ο πνευμονιόκοκκος μπορεί να προκαλέσει συχνότερα λοιμώξεις (πνευμονία) στους ρευματολογικούς ασθενείς;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. Γνωρίζετε ότι ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας καθώς και οι πλείστες Εθνικές Επιτροπές Εμβολιασμών συστήνουν τον εμβολιασμό κατά του πνευμονιόκοκκου στους ρευματολογικούς ασθενείς;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. Γνωρίζετε ότι στην Ελλάδα κυκλοφορούν αποτελεσματικά εμβόλια κατά του πνευμονιόκοκκου;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. Έχετε εμβολιαστεί ποτέ με εμβόλιο κατά του Πνευμονιόκοκκου;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
6. Αν ναι, πότε;..... ποιο εμβόλιο .....		
7. Αν ναι γιατί εμβολιαστήκατε;		
a. Μου το συνέστησε ο γιατρός μου		
b. Το αποφάσισα μόνος μου λόγω ηλικίας		
c. Το αποφάσισα μόνος μου λόγω άλλων παραγόντων κινδύνου		
d. Το αποφάσισα μόνος μου γιατί έμαθα ότι είναι χρήσιμο		
e. Άλλος λόγος.....		
8. Αν ναι, γνωρίζετε ότι πρέπει να το επαναλάβετε σε 5-7 έτη;		
9. Αν όχι γιατί ΔΕΝ εμβολιαστήκατε		
a. ΔΕΝ μου το συνέστησε ο γιατρός μου		
b. Γιατί πιστεύω ότι δεν είναι απαραίτητο		
c. Δεν είμαι τόσο ηλικιωμένος		
d. Φοβάμαι / δεν εμπιστεύομαι τα εμβόλια		
e. Έχει συμμετοχή/κόστος		
f. Χωρίς συγκεκριμένο λόγο		

10. Τον περασμένο χειμώνα		
a. Νοσήσατε από πνευμονία;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Νοσηλευτήκατε για λοίμωξη;		
c. Πήρατε αντιβιοτικά για > 5 ημέρες;		
11. Αν δεν εμβολιαστήκατε θέλετε να ενημερωθείτε σχετικά με τον εμβολιασμό;		

## Βιβλιογραφία

[1] Thomas E, Symmons DP, Brewster DH, et al. National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and other rheumatic conditions: a 20-year follow-up study. *J Rheumatol* 2003;30:958–65.

[2] Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheumatol* 2002;46:2287e93.

[3] Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:387–93.

[4] Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:281–91.

[5] Tektonidou MG, Wang Z, Dasgupta A, et al. Burden of serious infections in adults with systemic lupus erythematosus: a national population-based study, 1996e2011. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:1078e85.

[6] Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin Hematol* 2002;39:121–7.



[7] Wagner UG, Koetz K, Weyand CM, Goronzy JJ. Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14447–52.

[8] Koetz K, Bryl E, Spickschen K, O’Fallon WM, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:9203–8.

[9] Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:785–91.

[10] Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of Pneumococcal Disease in Adults With Chronic Medical Conditions. *Open Forum Infectious Diseases* 2014;1. ofu024.

[11] Vinogradova Yana, Hippisley-Cox Julia, Coupland Carol. Identification of new risk factors for pneumonia: population-based case-control study. *Br J Gen Pract* 2009;59(567):e329–38.

[12] Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Commun Health* 2012;66(12):1177–81.

[13] Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012, [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/pneumococcus/en/](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/pneumococcus/en/)

[14] Kim DK, Riley LE, Hunter P, on behalf of the Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended Immunization Schedule for Adults

Aged 19 Years or Older, United States. *Ann Intern Med* 2018;168:210–20.  
<https://doi.org/10.7326/M17-3439>.

[15] Papadopoulou D, Sipsas NV. Comparison of national clinical practice guidelines and recommendations on vaccination of adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol Int* 2014;34(2):151–63.

[16] Papadopoulou D, Tsoulas C, Tragiannidis A, Sipsas NV. Role of vaccinations and prophylaxis in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29 (April):306–18.

[17] Hmamouchi I, Winthrop K, Launay O, Dougados M. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: Data from the international COMORA cohort. *Vaccine* 2015;33:1446–52. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.01.065>.

[18] Subesinghe S, Rutherford AI, Ibrahim F, et al. A large two-centre study in to rates of influenza and pneumococcal vaccination and infection burden in rheumatoid arthritis in the UK. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:322.

[19] Giese C, Mereckiene J, Danis K, O'Donnell J, O'Flanagan D, Cotter S. Low vaccination coverage for seasonal influenza and pneumococcal disease among adults at-risk and health care workers in Ireland, 2013: The key role of GPs in recommending vaccination. *Vaccine* 2016;34:3657–62. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.05.028>.

[20] Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, Friis-Møller N. Factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake among rheumatoid arthritis patients in Denmark invited to participate in a pneumococcal vaccine trial (Immunovax\_RA). *Scand J Rheumatol* 2017;46:446–53.

[21] Costello R, Winthrop KL, Pye SR, et al. Influenza and pneumococcal vaccination uptake in patients with rheumatoid arthritis treated with immunosuppressive therapy in the UK: a retrospective cohort study using data from the clinical practice research datalink. *PLoS ONE* 2016;11:e0153848.

[22] Sardu C, Cocco E, Mereu A, Massa R, Cuccu A, et al. Population Based Study of 12 Autoimmune Diseases in Sardinia, Italy: Prevalence and Comorbidity. *PLoS ONE* 2012;7(3):e32487.

[23] Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. *J Rheumatol* 2003;30:1589–601.

[24] Seoane-Mato D, et al. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España (estudio EPISER 2016). *Objetivos y metodología. Reumatol Clin* 2017

[25] Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, et al. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:98. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-98>.

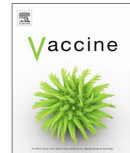
[26] Krasselt M, Ivanov JP, Baerwald C, et al. Low vaccination rates among patients with rheumatoid arthritis in a German outpatient clinic. *Rheumatol Int* 2017;37:229.

[27] Haroon M, Adeeb F, Eltahir A, Harney S. The uptake of influenza and pneumococcal vaccination among immunocompromised patients attending rheumatology outpatient clinics. *Joint Bone Spine* 2011;78:374–7. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.10.012>.

[28] Jiménez-García R, Hernandez-Barrera V, Rodríguez-Rieiro C, Carrasco Gar-rido P, López de Andres A, Jimenez-Trujillo I, et al. Comparison of self-report influenza vaccination coverage with data from a population based computerized vaccination registry and factors associated with discordance. *Vaccine* 2014;32(35):4386–92.

[29] Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79:39–52. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>.

[30] Moraes-Fontes MF, Antunes AM, Gruner H, Riso N. Vaccination of Adult Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Portugal. *Int J Rheumatol* 2016;2016:2845617. <https://doi.org/10.1155/2016/2845617>.



## A clinical audit of pneumococcal vaccination among patients with autoimmune rheumatic diseases living in Greece: The power of awareness

Costas A. Constantinou<sup>a</sup>, Dimitrios C. Zogas<sup>b,\*</sup>, Aliko Venetsanopoulou<sup>a</sup>, Maria N. Gamaletsou<sup>a</sup>, Loukia Koutsogeorgopoulou<sup>a</sup>, Anastasia Barbouni<sup>c</sup>, Athanasios G. Tzioufas<sup>a</sup>, Nikolaos V. Sipsas<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Department of Pathophysiology, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Laikon General Hospital, Athens, Greece

<sup>b</sup> First Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Laikon General Hospital, Athens, Greece

<sup>c</sup> National School of Public Health, University of West Attica, Athens, Greece

### ARTICLE INFO

#### Article history:

Received 5 October 2019

Received in revised form 4 February 2021

Accepted 5 February 2021

Available online 18 February 2021

#### Keywords:

Pneumococcal vaccination  
Autoimmune rheumatic diseases  
Vaccination uptake

### ABSTRACT

**Introduction:** Patients with autoimmune rheumatic diseases (ARDs) are at increased risk for pneumococcal infections and should be vaccinated against *Streptococcus pneumoniae*. Data on the rates of pneumococcal vaccination among patients with ARDs in Southern Europe are scarce. Here, we estimate the pneumococcal vaccination rate in patients living in Greece with ARDs, explore the patients' awareness regarding vaccination, and try to recognize factors that influence the vaccine uptake.

**Methods:** Between October 2015 and September 2016, a structured questionnaire was provided to all consecutive patients with ARDs attending one outpatient clinic of our department. The survey included parameters concerning patients' demographics, underlying ARD and immunosuppressive medications, other comorbidities, vaccine type, knowledge about infection risk and necessity of vaccination. Univariate and multivariate analyses were performed to study any association of these factors with the vaccination uptake.

**Results:** Overall, 395 patients with ARDs (30.13% aged >65 years and 78.99% female) participated in our survey. The most frequent ARD was rheumatoid arthritis (43.04%); 40.51% of patients were receiving biologic agents and 44.56% steroids. Pneumococcal vaccination rate was 49.37%, while 45.06% of patients have been vaccinated during the last five years and only 8.21% of them had a second pneumococcal vaccine, as per national guidelines. The decision of vaccination was significantly influenced by the patient's age (>65 years) ( $p < 0.001$ ) and the complete awareness of reasons for being vaccinated ( $p < 0.001$ ), but not by presence of comorbidities, the type of ARD or administration of a biologic agent. The main reason for no vaccination was that it was not suggested by the caring physician (82.50%).

**Conclusions:** In our cohort of patients with ARDs the pneumococcal vaccination was suboptimal. Better understanding of the significance of vaccination by the patient and suggestion for vaccination by the caring physician will improve vaccination uptake and optimize the clinical benefits among patients with ARDs.

© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

### 1. Introduction

Patients with Autoimmune Rheumatic Diseases (ARDs) such as Rheumatoid Arthritis (RA) and Systemic Lupus Erythematosus (SLE) are at increased risk of infections, compared to the general population [1]. For instance, RA patients have up to 2-fold higher

risk compared to healthy controls for any infections, including infections that need hospitalization [2,3]. Similarly among SLE patients, severe infections remain the leading cause of death [4], with a reported 11-fold increase between 1997 and 2011 [5]. The increased risk has been attributed to various factors including immunosuppressive drugs, especially newer biological agents, high disease activity, and aberrant immune function [6–9].

Invasive infections due to *Streptococcus pneumoniae*, mainly pneumonia but also bacteremia and meningitis, are frequently observed among patients with ARDs [10–11]. In particular, RA has been identified as an independent risk factor for pneumococcal

\* Corresponding author at: Dimitrios C. Zogas, First Department of Internal Medicine, National and Kapodistrian University of Athens School of Medicine, Laikon General Hospital, Athens, Greece.

E-mail address: [ziogasd@gmail.com](mailto:ziogasd@gmail.com) (D.C. Zogas).

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.009>

0264-410X/© 2021 Elsevier Ltd. All rights reserved.

pneumonia [12]. For this reason, pneumococcal vaccination is strongly recommended in patients with ARDs and both existing pneumococcal vaccines (the 23-valent pneumococcal polysaccharide vaccine-PPV23, and the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine-PCV13) have been included in the vaccination recommendations of national authorities and scientific societies almost globally [13–16].

Despite this universal approval and longstanding recommendations on pneumococcal vaccination, many studies have shown that the pneumococcal vaccination uptake in patients with ARDs is still suboptimal [17–21]. In Greece, pneumococcal vaccination with both PCV13 and PPSV23 in adult patients with ARDs is recommended by the National Committee for Vaccinations (Adult vaccination program, 2018–2019 update, National Committee for Vaccinations). There are no data regarding the pneumococcal vaccination uptake among adult patients with ARDs in Greece. The aims of this study were to estimate the rate of pneumococcal vaccination among patients with ARDs, to explore patients' awareness for the need of such prophylaxis, and to identify factors influencing their decision for pneumococcal vaccination.

## 2. Patients and methods

### 2.1. Study design

This was a cross-sectional, questionnaire-based study conducted in the setting of a tertiary-care, university hospital in Athens, Greece. Between October 2015 and September 2016 all consecutive adult patients attending the Monday morning rheumatology outpatient clinic of our hospital were included in the study. It should be noted that there was a clinic held on every weekday, but we had access only to the Monday ARD outpatient clinic. This audit was carried out over a period of 12 months, until we completed the predefined number of required patients. Two investigators (CC and AV) interviewed all attending patients in the outpatient ARD clinic and invite them to participate. There were no exclusion criteria, other than pediatric patients, since our hospital admits only adult patients. Before completing the questionnaire, all participants were briefed regarding the purpose of the survey by the researchers and provided their written informed consent. After the completion of questionnaires, the investigators extracted the data on a database, including also information from the medical records of participants. The study was approved by the institutional ethical review board of the General Hospital of Athens "Laiko", Athens, Greece (IRB decision 367/24-June-2014).

### 2.2. Material: The questionnaire

The design of the questionnaire has been discussed with expert statisticians, and the researchers conducted a pre-test among 20 ARD patients, to ensure reliability. The questionnaire has been reassessed in the initial stages of the study but no modifications were deemed necessary and the questionnaire was adopted in its current version. It consisted of three sections: the demographics and predisposing factors section; the awareness and pneumococcal vaccine uptake section; and the history of pneumococcal disease section. The questionnaire provided information on age, gender, autoimmune underlying disease, medications received for this condition, and risk factors for pneumococcal infection (diabetes mellitus, chronic lung disease, cardiac disease, splenectomy). The patients were interviewed person-to-person during their scheduled visits to the outpatient clinic, and their medical records were reviewed for their demographic details, rheumatologic diagnosis, comorbidities, administered medications, uptake of dual

vaccination (influenza vaccination during the previous one year and pneumococcal vaccination during the previous 5 years), and the reasons for unvaccinated status. The information about patient immunization status was based on patient self-report, since the vaccination status was recorded on their charts only occasionally.

### 2.3. Data collection and completion of questionnaire

Patients' responses were recorded on a printed questionnaire. The patients' awareness for pneumococcal vaccination was assessed by a 4-questions module (Table 2). Complete awareness was defined as a positive answer in all 4 questions. Patients were also asked if they have been vaccinated or not (vaccination uptake) and the reasons affecting their decision to do so (Supplementary Table 1). Finally, patients were asked if during the last winter had experienced infections such as pneumonia, otitis media, sinusitis or meningitis, if they had been hospitalized for such an infection or if they took antibiotics for >5 consecutive days. The number of patients that refused to answer was also recorded.

### 2.4. Statistical analysis

Based on the published literature, the prevalence of ARD in Southern Europe ranges from 5% to 27.4% [22–25] depending on the gender, the age and the geographical distribution of selected population. We adopted as a lowest overall prevalence of ARD a value of 5.0% with a 95% confidence interval (95%CI) of 4.7%–5.3% in our Greek cohort. With the assumption that about 200,000 people have developed at least one autoimmune disorder in Athens, Greece, a sample size of 385 patients at least, was needed, to get results that reflect more precisely the general population with ARDs, with a margin of error 5% and a confidence interval of 95%.

For categorical variables, data are presented as proportions and for continuous variables as median with observed range (minimum–maximum). The 95%CIs of proportions were computed by modified Wald method. To compare categorical variables, we used the chi-squared test or the Fisher exact test when appropriate. To compare nonparametrically continuous variables, we used the Mann-Whitney test (2-tailed). Univariate and multivariate stepwise binary logistic regression analyses were used to identify some major factors potentially influencing the patients' decision for pneumococcal vaccination (dependent variable). Gender, age (using 65 years as elderly cutoff), comorbidities, rheumatoid arthritis, treatment with biologics and complete awareness of the patient about pneumococcal vaccination, were selectively explored as independent variables. Statistical analyses were conducted using SPSS software package version 20. Statistical significance was defined as a *p*-value < 0.05 for all comparisons.

## 3. Results

### 3.1. Study population of patients with ARDs

Four hundred adult patients with ARDs were asked to complete our questionnaire, 5 refused and 395 (98.75%) participated to our survey. Twenty-one (5.25%) of the patients were living in Greece but they were not of Greek origin. The median (range) age of our group was 58 (18–88) years, with 30.13% aged >65 years and 78.99% of them were female. The most commonly diagnosed rheumatic diseases were rheumatoid arthritis [43.04%, (170/395)], and systemic lupus erythematosus [19.49%, (77/195)]. The median time (range) from diagnosis of ARD was 11 (0.5–41) years. Disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs), including methotrexate, sulfasalazine, hydroxychloroquine, leflunomide, azathioprine, and cyclosporine were used in 65.57% (259/395) of

the cases, (either alone or in combinations); biologic agents, including etanercept, adalimumab, infliximab, and golimumab, anakinra, abatacept, rituximab, and tocilizumab were used in 40.51% (160/395). Overall 44.56% (176/395) of patients with ARDs had a steroid-based regimen (either alone or in combination with DMARDs, biologic agents or both). Regarding comorbidities, diabetes mellitus, chronic lung disease, cardiac disease, and splenectomy were identified in 6.84%, 6.58%, 4.05%, and 0.25% of patients, respectively (Table 1).

### 3.2. Awareness of the ARD patients about pneumococcal vaccination

The responses of patients with ARDs in the 4-question module, about their awareness are presented in Table 2. Based on their replies, 65.82% (260/395) of the patients had recognized that due to ARD they belong into a high-risk group for infection, 53.42% (211/395) had known that *Pneumococcus*, causes more frequently infections in ARD patients, 63.80% (252/395) had known that there are very efficient vaccines against *Pneumococcus* in the market and almost half of them [48.35%, (191/395)] had known that WHO and scientific societies around the world recommend pneumococcal vaccination for patients with ARDs. However, only 40.00%, (158/395) of the patients had answered positively to all questions and were considered as having complete awareness.

**Table 1**  
Main characteristics of ARD population.

Demographics	
Total number of patients, no (%)	395 (100)
Male, no (%)	84 (21.27)
Age, years, median (range)	58 (18–88)
ARD duration, median (range), years	11 (0–41)
Diagnosis	
Rheumatoid Arthritis, no (%)	170 (43.04)
Systemic lupus erythematosus, no (%)	77 (19.49)
Sjogren syndrome, no (%)	33 (8.35)
Ankylosing spondylitis, no (%)	25 (6.33)
ANCA-associated Vasculitis, no (%)	24 (6.08)
Systemic Sclerosis, no (%)	21 (5.32)
Psoriatic Arthritis, no (%)	19 (4.81)
Dermatomyositis/Myositis, no (%)	13 (3.29)
Other autoimmune disease (MCTD, Behcet, etc), no (%)	36 (9.11)
Risk factors for IPD	
Elderly (>65 years), no (%)	119 (30.13)
Comorbidities, no (%)	64 (16.20)
Diabetes, no (%)	27 (6.84)
Chronic obstructive pulmonary disease, no (%)	26 (6.58)
Coronary artery disease, no (%)	16 (4.05)
Splenectomy, no (%)	1 (0.25)
Immunosuppression	
DMARDs, no (%)	259 (65.57)
Steroid-containing treatment, no (%)	176 (44.56)
Biological agents, no (%)	160 (40.51)
Immunization	
Pneumococcal vaccination, in the past, no (%)	195 (49.37)
Pneumococcal vaccination, during the last 5 years, no (%)	178 (45.06)
Last winter, suspected or diagnosed pneumococcal infection, no (%)	105 (26.58)
Admissions, no (%), 95%CI	14 (3.54)
>5 days of antibiotics, no (%), 95%CI	94 (23.80)

Abbreviations: SD: standard deviation, DMARDs: disease-modifying anti-rheumatic drugs, IPD: invasive pneumococcal disease

**Table 2**

Questionnaire of individualized awareness for pneumococcal infection of patients with autoimmune rheumatic diseases.

Questions	% of awareness, (positive responders/total number)
Q1. Does the patient know that due to ARD you are in high-risk group for infections?	65.82, (260/395)
Q2. Does the patient know that pneumococcus causes more frequently invasive infections (e.g. pneumonia) in ARD patients?	53.42, (211/395)
Q3. Does the patient know that WHO suggests pneumococcal vaccination for ARD patients?	48.35, (191/395)
Q4. Does the patient know that there are very efficient vaccines against pneumococcus in the market?	63.80, (252/395)
<b>Complete awareness of the questionnaire</b> (i.e. yes to all questions)	40.00, (158/395)

Abbreviations: ARD = autoimmune rheumatic diseases; WHO = World Health Organization; CI = confidence interval

### 3.3. Pneumococcal vaccination uptake in ARD patients

Out of 395 patients with ARDs, 195 (49.37%) reported that they had been vaccinated at some time point in the past [40.51% (79/195) with PCV13, and 59.49% (116/195) with PPSV23], 178 (45.06%) of which during the last five years. 200 (50.63%) patients had never been vaccinated. Furthermore, only 73 (37.44%) of 195 vaccinated patients with ARDs were aware that a repeat or second dose might be needed, and only 16 (8.21%) patients had a second vaccination (15 received a PCV13 after a first PPSV23 and 1 received a PPV23 after an initial PCV13 dose).

### 3.4. History of respiratory infections among study population

During the 12 months before completing the questionnaire, 98 of the 395 patients with ARDs (24.81%) reported that they have received antibiotics for >5 days, because their physician diagnosed or suspected upper or lower respiratory tract infection. In no case there was microbiological confirmation. Among them 14 (3.53%) needed to be hospitalized. Between the vaccinated and not-vaccinated patients with ARDs, the use of wide-spectrum antibiotics (54/195 vs. 44/200,  $p = 0.202$ ) and the hospitalization rates (7/195 vs. 7/200,  $p = 1.000$ ) did not differ significantly.

### 3.5. Parameters associated with pneumococcal vaccination

The vaccination uptake was higher in patients who were above 65 years old (OR = 2.15, 95%CI:1.39–3.34,  $p = 0.001$ ) and had complete awareness (OR = 9.59, 95%CI:5.94–15.47%,  $p < 0.001$ ), but not by the presence of other comorbidities, the presence of rheumatoid arthritis or treatment with biologic agents (Table 3). After adjustment for all parameters in a multivariate analysis, the age (>65 years) and the awareness remained the two main reasons for vaccination uptake (adjusted OR = 3.02, 95%CI:1.76–5.18%,  $p$ -value < 0.001 and adjusted OR = 11.11, 95%CI:6.68–18.48%,  $p$ -value < 0.001).

All patients who have been vaccinated, reported that they took the vaccine after their physician's advice. Vaccination was highly associated with complete awareness ( $p < 0.0001$ ). Regarding the unvaccinated patients, they reported that the main reason for not taking the vaccine was that it was not suggested or offered by their physician (165/200, 82.50%). Some other, less frequently reported reasons were the lack of trust in vaccines and/or fear of adverse reactions (18/200, 9%), while some individuals gave no reason (11/200, 5.50%).

**Table 3**  
Potential factors influencing the pneumococcal vaccination of ARD patients.

Variables	OR (95%CI)	P-value	OR (95%CI)	P-value
	<b>Unadjusted</b>		<b>Adjusted</b>	
Male	0.97 (0.60–1.57)	0.908	0.83 (0.47–1.49)	0.540
Age > 65 years	<b>2.15 (1.39–3.34)</b>	<b>0.001</b>	<b>3.02 (1.76–5.18)</b>	<b>&lt;0.001</b>
Comorbidities	1.50 (0.87–2.58)	0.141	1.32 (0.70–2.50)	0.394
Rheumatoid arthritis	1.14 (0.76–1.69)	0.532	0.76 (0.46–1.27)	0.298
Biological agents	1.25 (0.84–1.88)	0.265	1.30 (0.78–2.18)	0.313
Complete awareness	<b>9.59 (5.94–15.47)</b>	<b>&lt;0.001</b>	<b>11.11 (6.68–18.48)</b>	<b>&lt;0.001</b>

Abbreviations: ARD = autoimmune rheumatic diseases; OR = odds ratio; CI = confidence interval

#### 4. Discussion

This study, to the best of our knowledge, is the first self-reported survey of pneumococcal vaccination uptake in patients with autoimmune rheumatic diseases in Greece. Our results show suboptimal pneumococcal vaccine uptake among 395 patients with ARD and different comorbidities. Complete awareness of the significance of the vaccine, along with an age >65 years were strongly associated with higher vaccination uptakes. The main reason for no vaccination was that the vaccine was not suggested or offered by the caring physician.

We found that 45% of our patients with ARDs were vaccinated within the last 5 years with an additional 5% acknowledging pneumococcal vaccination prior to 5 years. Even though the vaccination uptake was suboptimal it can be considered among the highest in Europe and globally. Data from the international COMORA cohort with 3920 patients with RA from 17 countries showed both low rate of pneumococcal vaccination (17.40%) and huge disparities between the countries (from 0% in Morocco to 56.50% in France) [17]. In the UK, two large studies in patients with RA showed 44% and 50% pneumococcal uptake, respectively [18,21]. Similar studies in patients with RA showed a 33% uptake in Germany [26] and 6% in Denmark [20]. In Ireland, a study with patients with ARDs showed that only 11% received the pneumococcal vaccination [27].

Although more than half of the patients with ARDs were aware of the increased risk for pneumococcal infections and of the availability of effective vaccines, only 40% of them had complete awareness of the significance of pneumococcal vaccination, which along an age >65 years, were the only factors strongly associated with vaccine uptake. The higher awareness among patients older than 65 years might be explained by the long-standing existence of relevant National Guidelines for vaccination of the elderly, which are well known among both patients and community physicians. Importantly, only a minority (37.40%) of our vaccinated patients were aware that a second dose was needed and only a tiny 8.21% had completed the series of pneumococcal vaccines. These data show clearly a knowledge gap regarding the importance of preventing invasive pneumococcal disease among patients with ARDs and explains the low vaccination uptakes.

We found that the main reason for no vaccination was that the vaccine was not suggested or offered by the caring physician. A positive physician's recommendation coincided with patient's complete awareness. It was not possible to assess for the direction of the relationship between awareness and doctor's recommendation.

These findings highlight the importance of informing the patients about the increased infection risk in ARDs and therefore the need for vaccination. In some countries, including Greece, this lies to the treating rheumatologist and to public initiatives and/or patients' organizations, as for most of the patients, the first contact point is the secondary care.

Our study has certain limitations that should be acknowledged. Firstly, our department is a tertiary center for autoimmune rheumatic diseases, therefore the patients might be followed-up

more closely, leading to increased awareness of the increased risk of infections and thereby of the need for vaccination. Secondly, the education level of our patients was not recorded, so it was not included as an independent variable for vaccination uptake. Furthermore, vaccine uptake was self-reported and not confirmed by vaccination booklets, medical records, or other means. Researchers have shown recently that self-report data might overestimate vaccine coverage because of recall and social desirability biases [28].

In conclusion, data from our study suggest that pneumococcal vaccination remains suboptimal among patients with ARDs, despite the recommendations of scientific societies [29] and the healthcare authorities [30]. Factors associated with vaccination was age >65 years, and increased awareness of the importance of vaccination, while the main reason for no vaccination was that it was not suggested by the caring physician. Full awareness of the importance of vaccination, along with physician's recommendation are the key factors affecting patients' decision for vaccination uptake. Targeted campaigns on the need of vaccination toward patients with ARDs along with primary care physicians and rheumatologists should be implemented to increase vaccine coverage and thus reduce the burden of this dreadful infection.

#### Declaration of Competing Interest

The authors declare that they have no known competing financial interests or personal relationships that could have appeared to influence the work reported in this paper.

#### Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2021.02.009>.

#### References

- [1] Thomas E, Symmons DP, Brewster DH, et al. National study of cause-specific mortality in rheumatoid arthritis, juvenile chronic arthritis, and other rheumatic conditions: a 20-year follow-up study. *J Rheumatol* 2003;30:958–65.
- [2] Doran MF, Crowson CS, Pond GR, et al. Frequency of infection in patients with rheumatoid arthritis compared with controls: a population-based study. *Arthritis Rheumatol* 2002;46:2287e93.
- [3] Smitten AL, Choi HK, Hochberg MC, Suissa S, Simon TA, Testa MA, et al. The risk of hospitalized infection in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2008;35:387–93.
- [4] Fessler BJ. Infectious diseases in systemic lupus erythematosus: risk factors, management and prophylaxis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002;16:281–91.
- [5] Tektonidou MG, Wang Z, Dasgupta A, et al. Burden of serious infections in adults with systemic lupus erythematosus: a national population-based study, 1996e2011. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:1078e85.
- [6] Starkebaum G. Chronic neutropenia associated with autoimmune disease. *Semin Hematol* 2002;39:121–7.
- [7] Wagner UG, Koetz K, Weyand CM, Goronzy JJ. Perturbation of the T cell repertoire in rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:14447–52.
- [8] Koetz K, Bryl E, Spickschen K, O'Fallon WM, Goronzy JJ, Weyand CM. T cell homeostasis in patients with rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000;97:9203–8.

- [9] Au K, Reed G, Curtis JR, Kremer JM, Greenberg JD, Strand V, et al. High disease activity is associated with an increased risk of infection in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2011;70:785–91.
- [10] Shea KM, Edelsberg J, Weycker D, Farkouh RA, Strutton DR, Pelton SI. Rates of Pneumococcal Disease in Adults With Chronic Medical Conditions. *Open Forum Infectious Diseases* 2014;1: ofu024.
- [11] Vinogradova Yana, Hippisley-Cox Julia, Coupland Carol. Identification of new risk factors for pneumonia: population-based case-control study. *Br J Gen Pract* 2009;59(567):e329–38.
- [12] Wotton CJ, Goldacre MJ. Risk of invasive pneumococcal disease in people admitted to hospital with selected immune-mediated diseases: record linkage cohort analyses. *J Epidemiol Commun Health* 2012;66(12):1177–81.
- [13] Pneumococcal vaccines WHO position paper – 2012. [http://www.who.int/immunization/policy/position\\_papers/pneumococcus/en/](http://www.who.int/immunization/policy/position_papers/pneumococcus/en/)
- [14] Kim DK, Riley IE, Hunter P, on behalf of the Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended Immunization Schedule for Adults Aged 19 Years or Older, United States. *Ann Intern Med* 2018;168:210–20. <https://doi.org/10.7326/M17-3439>
- [15] Papadopoulou D, Sipsas NV. Comparison of national clinical practice guidelines and recommendations on vaccination of adult patients with autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatol Int* 2014;34(2):151–63.
- [16] Papadopoulou D, Tsoulas C, Tragiannidis A, Sipsas NV. Role of vaccinations and prophylaxis in rheumatic diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29 (April):306–18.
- [17] Hmamouchi I, Winthrop K, Launay O, Dougados M. Low rate of influenza and pneumococcal vaccine coverage in rheumatoid arthritis: Data from the international COMORA cohort. *Vaccine* 2015;33:1446–52. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.01.065>
- [18] Subesinghe S, Rutherford AI, Ibrahim F, et al. A large two-centre study in to rates of influenza and pneumococcal vaccination and infection burden in rheumatoid arthritis in the UK. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:322.
- [19] Giese C, Mereckiene J, Danis K, O'Donnell J, O'Flanagan D, Cotter S. Low vaccination coverage for seasonal influenza and pneumococcal disease among adults at-risk and health care workers in Ireland, 2013: The key role of GPs in recommending vaccination. *Vaccine* 2016;34:3657–62. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.05.028>
- [20] Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, Friis-Møller N. Factors associated with influenza and pneumococcal vaccine uptake among rheumatoid arthritis patients in Denmark invited to participate in a pneumococcal vaccine trial (Immunovax RA). *Scand J Rheumatol* 2017;46:446–53.
- [21] Costello R, Winthrop KL, Pye SR, et al. Influenza and pneumococcal vaccination uptake in patients with rheumatoid arthritis treated with immunosuppressive therapy in the UK: a retrospective cohort study using data from the clinical practice research datalink. *PLoS ONE* 2016;11:e0153848.
- [22] Sardu C, Cocco E, Mereu A, Massa R, Cuccu A, et al. Population Based Study of 12 Autoimmune Diseases in Sardinia, Italy: Prevalence and Comorbidity. *PLoS ONE* 2012;7(3):e32487.
- [23] Andrianakos A, Trontzas P, Christoyannis F, et al. Prevalence of rheumatic diseases in Greece: a cross-sectional population based epidemiological study. The ESORDIG Study. *J Rheumatol* 2003;30:1589–601.
- [24] Seoane-Mato D, et al. Prevalencia de enfermedades reumáticas en población adulta en España (estudio EPISER 2016). *Objetivos y metodología. Reumatol Clin* 2017.
- [25] Anagnostopoulos I, Zinzaras E, Alexiou I, et al. The prevalence of rheumatic diseases in central Greece: a population survey. *BMC Musculoskelet Disord* 2010;11:98. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-11-98>
- [26] Krasselt M, Ivanov JP, Baerwald C, et al. Low vaccination rates among patients with rheumatoid arthritis in a German outpatient clinic. *Rheumatol Int* 2017;37:229.
- [27] Haroon M, Adeeb F, Eltahir A, Harney S. The uptake of influenza and pneumococcal vaccination among immunocompromised patients attending rheumatology outpatient clinics. *Joint Bone Spine* 2011;78:374–7. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2010.10.012>
- [28] Jiménez-García R, Hernández-Barrera V, Rodríguez-Rieiro C, Carrasco Gar-rido P, López de Andres A, Jimenez-Trujillo I, et al. Comparison of self-report influenza vaccination coverage with data from a population based computerized vaccination registry and factors associated with discordance. *Vaccine* 2014;32(35):4386–92.
- [29] Furer V, Rondaan C, Heijstek MW, Agmon-Levin N, van Assen S, Bijl M, et al. 2019 update of EULAR recommendations for vaccination in adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2020;79:39–52. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2019-215882>
- [30] Moraes-Fontes MF, Antunes AM, Gruner H, Riso N. Vaccination of Adult Patients with Systemic Lupus Erythematosus in Portugal. *Int J Rheumatol* 2016;2016:2845617. <https://doi.org/10.1155/2016/2845617>



## **B. Φυματίωση και φλεγμονώδης αρθρίτιδα: είναι οι βιολογικοί παράγοντες ο μοναδικός ένοχος;**

Η αναζωπύρωση λανθάνουσας νόσου, και σε μικρότερη έκταση η πρωτοπαθής λοίμωξη από φυματίωση, αποτελούν σημαντική αιτία νοσηρότητας σε ασθενείς με φλεγμονώδη αρθρίτιδα, ειδικά μετά την εισαγωγή στην κλινική πράξη των βιολογικών θεραπειών και συγκεκριμένα των anti-TNF παραγόντων.

Οι κλινικές εκδηλώσεις της φυματίωσης στους ασθενείς με φλεγμονώδη αρθρίτιδα συχνά διαφέρουν ως προς το κλασικό πρότυπο της νόσου (π.χ. πυρετός, νυχτερινές εφιδρώσεις, απώλεια βάρους, χρόνιας βήχας), με την εξωπνευμονική νόσο να αντιπροσωπεύει πολλές από τις περιπτώσεις. Ως εκ τούτου, η διάγνωση συχνά καθυστερεί και τίθεται με δυσκολία. Το γεγονός αυτό καθιστά υψίστης σημασίας τις πρακτικές πρόληψης που στοχεύουν στην έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία της λανθάνουσας νόσου.

Ο έλεγχος για λανθάνουσα φυματίωση έχει εδραιωθεί ως αναγκαίο προαπαιτούμενο για την έναρξη βιολογικών θεραπειών. Πεδίο αντιπαράθεσης παραμένει ωστόσο, κατά πόσον η ίδια πρακτική οφείλει να εφαρμοστεί και στους ασθενείς που πρόκειται να λάβουν συμβατικά τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά (csDMARDs), όπως μεθοτρεξάτη και λεφλουναμίδα ή μέτριες-υψηλές δόσεις κορτικοειδών (>7.5mg πρεδνιζόνης ημερησίως).

Το Αμερικανικό Κολλέγιο Ρευματολογίας και η Ευρωπαϊκή οργάνωση ενάντια στις ρευματοπάθειες δεν συστήνουν τον έλεγχο για λανθάνουσα φυματίωση προ της έναρξης θεραπείας με μεθοτρεξάτη ή λεφλουναμίδα, ωστόσο το Εθνικό Ίδρυμα για την Ψωρίαση προτείνει όπως οι ασθενείς που πρόκειται να λάβουν αγωγή με μεθοτρεξάτη αξιολογηθούν για λανθάνουσα φυματίωση.

Παρά την ύπαρξη αμφιλεγόμενων δεδομένων, και παρά τη δυσχέρεια άντλησης οριστικών συμπερασμάτων, μελέτες παρατήρησης υποστηρίζουν ότι τα DMARD, και συγκεκριμένα η μεθοτρεξάτη και η λεφλουναμίδα, συνδέονται με υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης φυματίωσης, ειδικά στους ηλικιωμένους ασθενείς (>65 ετών) με ρευματοειδή αρθρίτιδα και σε όσους λαμβάνουν την αγωγή για περισσότερο από 90 μέρες. Το κατά πόσον ο συνδυασμός

μεθοτρεξάτης με βιολογικούς παράγοντες αυξάνει περαιτέρω τον κίνδυνο παραμένει πεδίο αντιπαράθεσης. Δεδομένα από παγκόσμια αρχεία καταγραφής καταδεικνύουν ότι ο κίνδυνος για φυματίωση σε ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα που δεν έχουν λάβει βιολογικές θεραπείες, είναι χαμηλότερος συγκριτικά με όσους έχουν εκτεθεί σε βιολογικούς παράγοντες, παραμένει ωστόσο υψηλότερος σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό. Ο σχετικός αυτός κίνδυνος φαίνεται να αυξάνεται περαιτέρω κατά 4 με 8 φορές για τις χώρες με υψηλότερη επίπτωση φυματίωσης στον γενικό πληθυσμό.

Επιπρόσθετα, ενδιαφέρον παρουσιάζει και η χρήση κορτικοειδών στη φλεγμονώδη αρθρίτιδα και ο κίνδυνος για φυματίωση. Τα δεδομένα για τη σύνδεση μεταξύ κορτικοειδών και αναζωπύρωσης λανθάνουσας φυματίωσης παραμένουν αντικρουόμενα χωρίς να έχουν χαρακτηριστεί επακριβώς τόσο η διάρκεια χορήγησης όσο και τα δοσολογικά σχήματα που προδιαθέτουν σε αναζωπύρωση της λανθάνουσας νόσου. Παρά την απουσία ομοφωνίας επί του ζητήματος, έχει προταθεί ότι η ελάχιστη δόση που πιθανώς προδιαθέτει σε αναζωπύρωση λανθάνουσας φυματίωσης είναι μεγαλύτερη των 15mg πρεδνιζόνης για διάστημα άνω των 2-4 εβδομάδων.

Δε θα πρέπει να υποεκτιμάται η πιθανότητα αχρείαστου ελέγχου για λαθάνουσα νόσο και οι κίνδυνοι που σχετίζονται με αυτόν, όπως για παράδειγμα η έκθεση των ασθενών σε τοξικότητα που σχετίζεται με την χημειοθεραπεία ή το κόστος στα υγειονομικά συστήματα. Αντικείμενο συζήτησης παραμένει το κατά πόσον η συγχορήγηση μεθοτρεξάτης και ισονιαζίδης οδηγεί σε σοβαρές παρενέργειες, δεδομένου των γνωστών ηπατοτοξικών ιδιοτήτων τους. Περιορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι ο συνδυασμός μεθοτρεξάτης και ισονιαζίδης δύναται να οδηγήσει σε ήπιες και αναστρέψιμες διαταραχές της ηπατικής βιοχημείας, σε παρόμοια επίπεδα με αυτά που παρατηρούνται όταν τα σκευάσματα χρησιμοποιούνται ξεχωριστά.

Συνοψίζοντας, τα csDMARD – ασχέτως εάν χορηγούνται με ή χωρίς κορτικοειδή – δύναται να προσδίδουν ένα χαμηλό, αλλά μη αμελητέο, κίνδυνο για αναζωπύρωση λανθάνουσας φυματίωσης. Τα δεδομένα είναι λιγιστά για ασθενείς με σπονδυλοαρθροπάθειες. Σε μια μελέτη αναφέρεται ότι ασθενείς που δεν είχαν λάβει βιολογικές θεραπείες δεν παρουσίαζαν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για φυματίωση. Οι συγγραφείς υποστήριξαν ότι η διαφορά αυτή συγκριτικά με τους ασθενείς με ρευματοειδή αρθρίτιδα πιθανά να έγκειται στη συχνότερη χρήση DMARD

και κορτικοειδών σε αυτή την κατηγορία ασθενών. Δεδομένου ότι η φυματίωση απουσία θεραπείας δύναται να οδηγήσει σε σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα, και η χημειοπροφύλαξη να συνοδεύεται από παρενέργειες, το ερώτημα παραμένει κατά πόσον οι ασθενείς που λαμβάνουν csDMARD ή/και μέτριες προς υψηλές δόσεις κορτικοειδών, οφείλουν να ελέγχονται για λανθάνουσα νόσο. Στο ίδιο πλαίσιο επιπλέον παράγοντες θα πρέπει να ληφθούν υπόψη που πιθανώς να μεταβάλλουν το προφίλ των ασθενών για τους οποίους υπάρχει πρόθεση για θεραπεία, όπως για παράδειγμα η σχέση κόστους/οφέλους, κοινωνικοοικονομικές αλλαγές ή πληθυσμιακή μετανάστευση. Η αναγνώριση παραγόντων κινδύνου για φυματίωση όπως το αντρικό φύλο, η ηλικία άνω των 65 ετών, η διάρκεια της νόσου, συννοσηρότητες, και διαμονή ή ταξίδι σε ενδημικές χώρες, μπορεί να συμβάλει στον καθορισμό μιας υποομάδας ασθενών για τους οποίους ο έλεγχος θα καταστεί περισσότερο αποδοτικός σε σχέση με την υφιστάμενη πρακτική. Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Π.Ο.Υ, για τις χώρες με χαμηλή επίπτωση φυματίωσης, οι ασθενείς που λαμβάνουν csDMARDs και κορτικοειδή δεν θεωρούνται υψηλού κινδύνου και ως εκ τούτου δεν είναι υποψήφιοι για έλεγχο και θεραπεία για λανθάνουσα νόσο. Αναγνωρίζεται ωστόσο η αναγκαιότητα για περαιτέρω έρευνα αναφορικά με την εκτίμηση του κινδύνου εξέλιξης της λανθάνουσας φυματίωσης σε ενεργό νόσο, σε ασθενείς με ρευματοπάθειες και όσους λαμβάνουν αγωγή με κορτικοειδή.

Ο χειρισμός αυτών των ασθενών στις χώρες με υψηλό επιπολασμό φυματίωσης αποτελεί πρόκληση με ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τους παροχείς υπηρεσιών υγείας. Για παράδειγμα, στην Ινδία και τη Νότιο Αφρική, χώρες ενδημικές για φυματίωση, οι αντίστοιχες ρευματολογικές εταιρείες συστήνουν χημειοπροφύλαξη με ισονιαζίδη σε ασθενείς υψηλού κινδύνου που πρόκειται να λάβουν βιολογικές θεραπείες, ανεξαρτήτως αποτελέσματος ελέγχου για λανθάνουσα νόσο και παρά τις όποιες ανησυχίες για τοξικότητα ή ανάπτυξη αντοχής. Ο συνδυασμός δερμοαντίδρασης φυματίνης (TST, Mantoux) και δοκιμών απελευθέρωσης ιντερφερόνης-γ (IGRAs) αποτελεί μια καλή επιλογή για ταυτοποίηση όσο το δυνατόν περισσότερων περιπτώσεων λανθάνουσας νόσου. Αυτή η πρακτική πιθανώς αποτελεί μια λογική προσέγγιση για όσους πρόκειται να λάβουν αγωγή με csDMARDs ή κορτικοειδή, στοχεύοντας στη μείωση των ψευδώς αρνητικών αποτελεσμάτων. Εντούτοις, τη δεδομένη στιγμή, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα που να υποστηρίζουν τη χορήγηση χημειοπροφύλαξης με ισονιαζίδη σε ασθενείς που λαμβάνουν csDMARDs ή/και κορτικοειδή.

Υπό το πρίσμα των κοινωνικοοικονομικών αλλαγών (π.χ. πληθυσμιακή μετανάστευση, αστικοποίηση) των τελευταίων 20 χρόνων σε παγκόσμιο επίπεδο, σε συνδυασμό με την πληθυσμιακή γήρανση, θα πρέπει να αξιολογηθεί το ενδεχόμενο αλλαγής των ενδείξεων ελέγχου για λανθάνουσα φυματίωση για αυτή την κατηγορία ασθενών.

Επιπρόσθετα, χρειάζονται επιπλέον μελέτες και οικονομικές αξιολογήσεις, που να απευθύνονται στοχευμένα στο ερώτημα της αναγκαιότητας ελέγχου για λανθάνουσα φυματίωση, στους ασθενείς με φλεγμονώδη αρθρίτιδα που λαμβάνουν csDMARDs ή/και κορτικοειδή για περισσότερο από 2-4 εβδομάδες. Προτείνουμε όπως το θέμα αυτό ληφθεί υπόψιν στις μελλοντικές αναθεωρήσεις των κατευθυντήριων οδηγιών για τη θεραπευτική της φλεγμονώδους αρθρίτιδας.

## **Βιβλιογραφία**

1. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada.
2. Arthritis Rheum 2009; 61: 300–04.2 de Vries MK, Arkema EV, Jonsson J, Bruchfeld J, Jacobsson LT, Askling J. Tuberculosis risk in ankylosing spondylitis, other spondyloarthritis and psoriatic arthritis in Sweden: a population-based cohort study. Arthritis Care Res 2018; 70: 1563–67.
3. Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, Bruchfeld J, Feltelius N, Askling J. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? Ann Rheum Dis 2015; 74: 1212–17.
4. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. J Am Acad Dermatol 2008;59:209–7.

5. Cantini F, Niccoli L, Capone A, Petrone L, Goletti D. Risk of tuberculosis reactivation associated with traditional disease modifying anti-rheumatic drugs and non-anti-tumor necrosis factor biologics in patients with rheumatic disorders and suggestion for clinical practice. *Expert Opin Drug Saf* 2019; 18: 415–25.
6. Seong SS, Choi CB, Woo JH, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007; 34: 706–11.
7. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: S221–47.
8. WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization, 2018. <https://www.who.int/tb/publications/2018/latent-tuberculosisinfection/en/> (accessed July 22, 2019).
9. Handa R, Upadhyaya S, Kapoor S, et al. Tuberculosis and biologics in rheumatology: a special situation. *Int J Rheum Dis* 2017; 20: 1313–25.
10. Hodkinson B, Van Duuren E, Pettipher C, Kalla A, South African R, Arthritis A. South African recommendations for the management of rheumatoid arthritis: an algorithm for the standard of care in 2013. *S Afr Med J* 2013; 103: 576–85.



## Tuberculosis in inflammatory arthritis: are biological therapies the only culprits?



Reactivation, and to a lesser extent de novo cases, of tuberculosis represent a substantial comorbidity in patients with inflammatory arthritis, especially after the introduction of biological therapies and in particular anti-TNF regimes in clinical practice.<sup>1,2</sup>

The clinical presentation of tuberculosis in patients with inflammatory arthritis does not always follow the typical pattern (ie, fever, night sweats, weight loss, and persistent cough), with extrapulmonary involvement seen in many cases;<sup>2,3</sup> thus, the diagnosis of tuberculosis is often delayed and difficult to establish. Prevention strategies aimed at prompt identification and treatment

of latent tuberculosis are therefore of paramount importance.

Screening for latent tuberculosis has been well established as a necessary step before the initiation of biological therapy. However, whether the same should be done for patients commencing conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs (csDMARDs), such as methotrexate and leflunomide or medium-to-high doses of glucocorticoids (>7.5 mg prednisone per day), or both, is debated. The American College of Rheumatology and European League Against Rheumatism do not make recommendations on tuberculosis screening before

treatment with methotrexate or leflunomide, whereas the National Psoriasis Foundation has suggested that patients who are starting treatment with methotrexate should be screened for latent tuberculosis.<sup>4</sup>

Although some contradictory data exist, and no definite conclusion can be drawn,<sup>5</sup> observational studies suggest that csDMARDs, and in particular methotrexate and leflunomide, are associated with higher risk of developing tuberculosis, especially in older patients (>65 years) with rheumatoid arthritis and in patients who are on treatment for more than 90 days.<sup>1</sup> Whether methotrexate combined with biological therapies increases the risk of tuberculosis is debated.<sup>5</sup> Data from registries worldwide have shown that the risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis who are naive to biological therapy is lower than patients who have received biological therapy, but higher than the general population.<sup>3,6</sup> Relative risk seems to increase around 4-fold<sup>3</sup> rising to 8-fold<sup>6</sup> in countries with higher proportions of tuberculosis in the general population.<sup>6</sup>

Another concern is the use of glucocorticoids in inflammatory arthritis and the risk of tuberculosis. Data on the association between glucocorticoids and tuberculosis reactivation are conflicting and doses or duration of treatment with glucocorticoids that predispose to reactivation are not clearly defined.<sup>1</sup> Although no consensus has been reached, the lowest dose of glucocorticoids possibly predisposing patients to tuberculosis reactivation has been suggested to be more than 15 mg of prednisone for more than 2–4 weeks.<sup>7</sup>

The possibility of unnecessary screening leading to exposure of patients to needless hazards (eg, chemoprophylaxis-related toxicity) and increased costs for health-care systems should not be underestimated. Despite the hepatotoxic properties of both methotrexate and the antibiotic isoniazid, whether their coadministration results in severe side-effects is debated. Limited data suggest that the combination of isoniazid and methotrexate might lead to reversible, mild changes in liver function tests, similar to those seen when these drugs are used alone.

In summary, csDMARDs—irrespective of whether or not they are accompanied by glucocorticoids—might offer a lower, albeit not insignificant, risk of tuberculosis reactivation. Data are scarce for patients with spondyloarthropathies; one study suggested that those who are naive to biological therapies are not at significantly

increased risk of tuberculosis.<sup>2</sup> The investigators of that study<sup>2</sup> argue that the differences to patients with rheumatoid arthritis might be related to more common use of csDMARDs and glucocorticoids in this group.<sup>2</sup> Given that tuberculosis can lead to significant morbidity and mortality if left untreated, but also that tuberculosis chemoprophylaxis could also have side-effects, the question remains whether patients on csDMARDs or medium-to-high doses of glucocorticoids, or both, should be screened for tuberculosis. In this regard, cost-effectiveness, socioeconomic changes, and population migration, which might alter the profile of the population to treat in high-income countries, should all be considered. Identification of risk factors for tuberculosis, like male sex, older age (ie, >65 years), duration of disease, comorbidities, or living in or travelling to endemic countries could help to identify a subgroup of patients in which the screening yield would be higher than the current yield. In the WHO guidelines for latent tuberculosis, in countries with a low tuberculosis incidence, people receiving csDMARDs and glucocorticoids are not included in the high-risk group who should be considered for screening and treatment of latent tuberculosis. However, the research agenda of these guidelines recognise that further research is needed to assess the risk of progression from latent tuberculosis to active disease in patients with rheumatological conditions and in patients who receive treatment with glucocorticoids.<sup>8</sup>

How these patients should be managed in countries with increased prevalence of tuberculosis is of special interest for health-care providers. For example, in India and in South Africa, which are both highly endemic for tuberculosis, the respective rheumatology associations recommend prophylaxis with isoniazid in high-risk patients starting treatment with biological therapies, irrespective of the screening results, despite some concerns regarding isoniazid toxicity and development of resistance.<sup>9,10</sup> Use of combined tuberculosis skin test and interferon gamma release assay is considered a good option for the identification of as many latent tuberculosis cases as possible.<sup>10</sup> This approach might be reasonable before commencement of treatment with csDMARDs or glucocorticoids, to reduce the probability of false-negative results.<sup>9</sup> However, at the moment, there are insufficient data to support prophylaxis with isoniazid in patients treated with csDMARDs or glucocorticoids, or both.

Given the socioeconomic changes (ie, population migration and urbanisation) occurring globally over the past 20 years, along with the ageing population, the threshold for screening these individuals might need to be lowered.

Further studies and health economic evaluations designed specifically to address the question of whether tuberculosis screening should also be done in patients with inflammatory arthritis who are on commonly prescribed csDMARDs or glucocorticoids, or both, for more than 2–4 weeks, are needed. We propose this matter be considered in future formulation of guidelines on the treatment of inflammatory arthritis.

\*George E Fragoulis†, Costas A Constantinou†, Nikolaos V Sipsas, Kimme L Hyrich, Elena Nikiphorou  
 Institute of Infection, Immunity and Inflammation, University of Glasgow, Glasgow, UK (GEF); First Department of Propaedeutic and Internal Medicine, Laiko General Hospital, Athens 11527, Greece (GEF); Internal Medicine Department and Tuberculosis Unit, Kyperounta Rural Hospital, Kyperounta, Cyprus (CAC); Communicable Diseases Surveillance and Control Unit, Medical and Public Health Services, Cyprus Ministry of Health, Nicosia, Cyprus (CAC); Department of Pathophysiology, National and Kapodistrian University of Athens, Medical School, Laiko General Hospital, Athens, Greece (NVS); Centre for Epidemiology Versus Arthritis, Centre for Musculoskeletal Research, Division of Musculoskeletal and Dermatological Sciences, The University of Manchester, Manchester, UK (KLH); NIHR Manchester Biomedical Research Centre, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester University NHS Foundation Trust, Manchester, UK (KLH); Department of Inflammation Biology, King's College London & Rheumatology Department, King's College Hospital, London, UK (EN)  
 George.Fragkoulis@glasgow.ac.uk

†Contributed equally

GEF declares travel grants and speaker fees from Janssen; and travel grants from AbbVie, and Merck, Sharpe and Dohme. KLH declares honoraria paid to her employer from AbbVie, and grants paid to her employer from Bristol-Myers Squibb and Union Chimique Belge. EN declares speaker fees or honoraria, or both, from Pfizer, Sanofi, Gilead, Celtrion, Lilly, and AbbVie. CAC and NVS declare no competing interests.

- 1 Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum* 2009; **61**: 300–04.
- 2 de Vries MK, Arkema EV, Jonsson J, Bruchfeld J, Jacobsson LT, Askling J. Tuberculosis risk in ankylosing spondylitis, other spondyloarthritis and psoriatic arthritis in Sweden: a population-based cohort study. *Arthritis Care Res* 2018; **70**: 1563–67.
- 3 Arkema EV, Jonsson J, Baeklund E, Bruchfeld J, Feltelius N, Askling J. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis* 2015; **74**: 1212–17.
- 4 Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol* 2008; **59**: 209–17.
- 5 Cantini F, Niccoli L, Capone A, Petrone L, Goletti D. Risk of tuberculosis reactivation associated with traditional disease modifying anti-rheumatic drugs and non-anti-tumor necrosis factor biologics in patients with rheumatic disorders and suggestion for clinical practice. *Expert Opin Drug Saf* 2019; **18**: 415–25.
- 6 Seong SS, Choi CB, Woo JH, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007; **34**: 706–11.
- 7 Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; **161**: S221–47.
- 8 WHO. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: World Health Organization, 2018. <https://www.who.int/lb/publications/2018/latent-tuberculosis-infection/en/> (accessed July 22, 2019).
- 9 Handa R, Upadhyaya S, Kapoor S, et al. Tuberculosis and biologics in rheumatology: a special situation. *Int J Rheum Dis* 2017; **20**: 1313–25.
- 10 Hodkinson B, Van Duuren E, Pettipher C, Kalla A, South African R. Arthritis A. South African recommendations for the management of rheumatoid arthritis: an algorithm for the standard of care in 2013. *S Afr Med J* 2013; **103**: 576–85.