



4<sup>ο</sup> ΔΙΑΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗΣ ΣΤΗ ΡΕΥΜΑΤΟΛΟΓΙΑ 2022-24

# Λοιμώξεις σε ασθενείς με ρευματικά νοσήματα

**Κώστας Θωμάς**

**Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος**

**Επιμελητής Β' ΕΣΥ**

*Δ' Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ*

*ΠΓΝ Αττικόν*

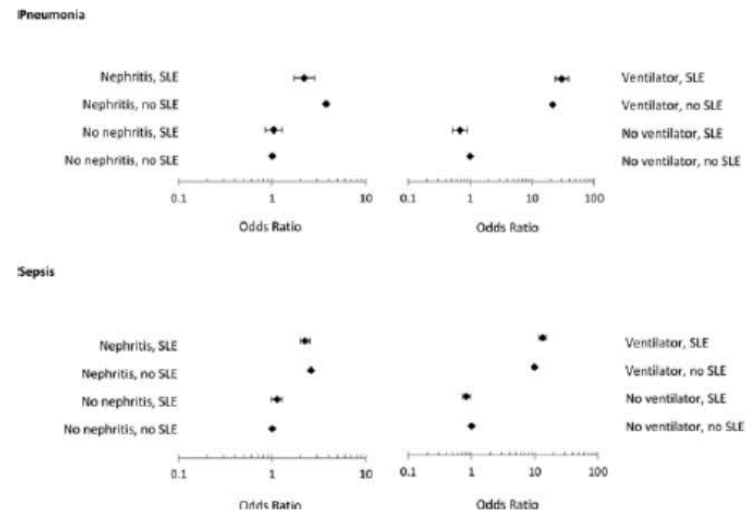
# Λοιμώξεις σε ασθενείς με φλεγμονώδη νοσήματα (IMID)

## ΡΑ (Ελλάδα)

Site of infection	n (%)
Respiratory	19 (50%)
Herpes zoster	5 (13%)
Pyelonephritis	4 (11%)
Acute bacterial skin and skin structure infections	4 (11%)
Other	
Gastrointestinal tract	2 (5%)
Central nervous system	1 (2.5%)
Pulmonary tuberculosis	1 (2.5%)
Spondylodiskitis	1 (2.5%)
Herpetic stomatitis	1 (2.5%)

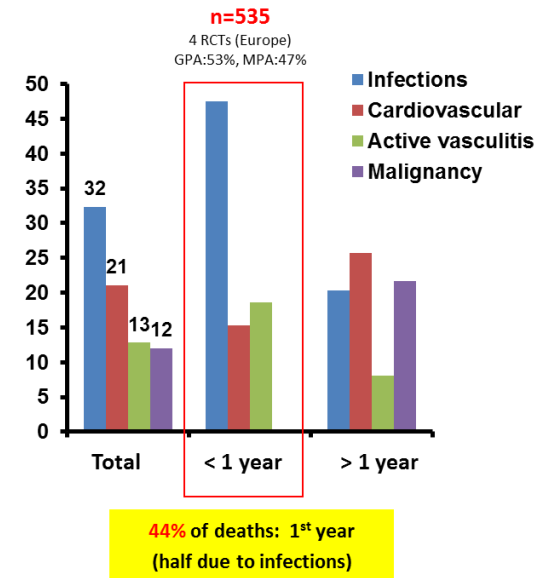
Thomas et al, Rheumatology 2020

## ΣΕΛ (ΗΠΑ)



Tektonidou, Arthr Care Res 2015

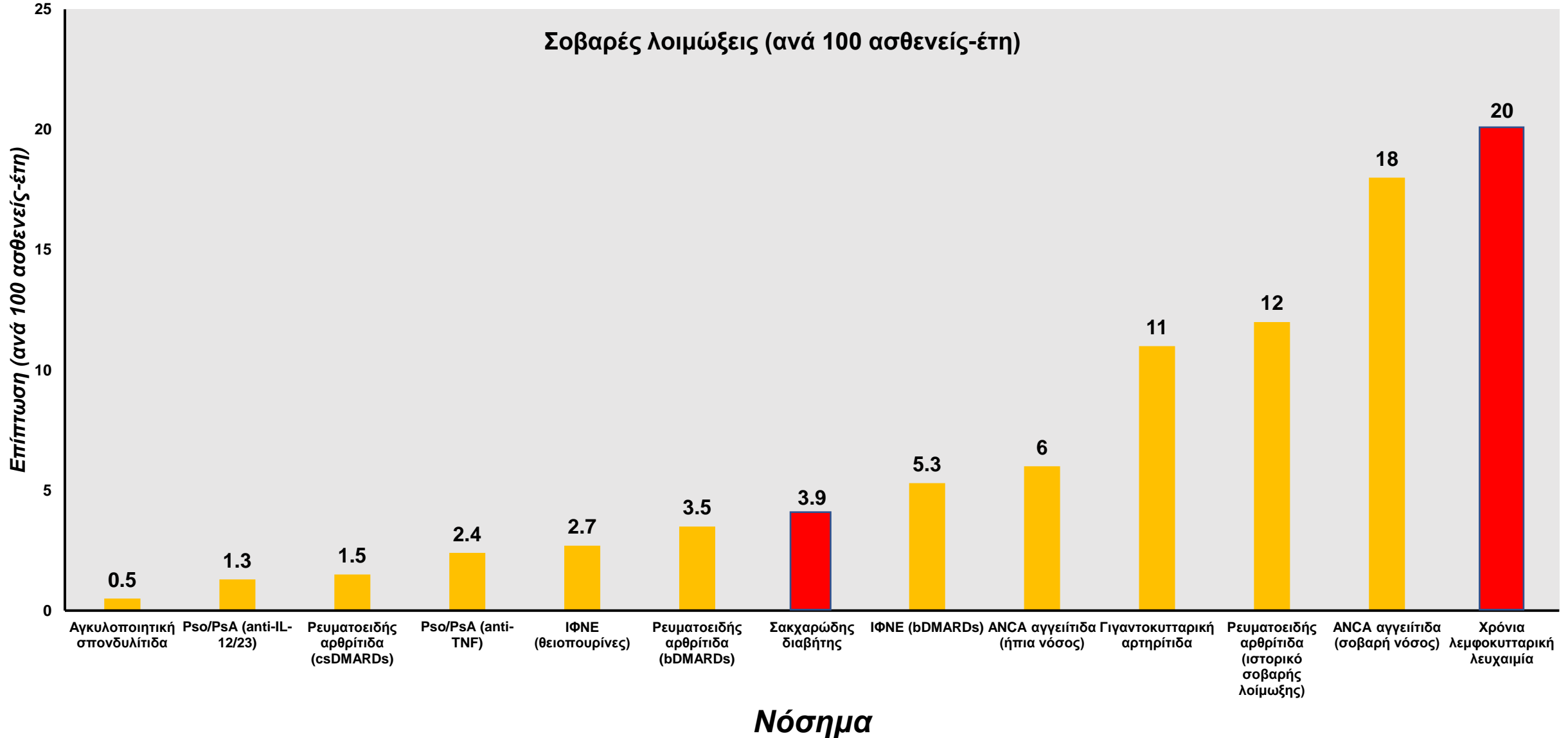
## AAV



Flossman, Ann Rheum Dis 2011

# Πόσο «ανοσοκατασταλμένοι» είναι οι ασθενείς με IMiD;

Σημαντική διακύμανση ανάλογα με το νόσημα



# Σοβαρές λοιμώξεις σε ασθενείς με PA

- Επίπτωση **~2-6/100 ασθενείς-έτη**
- **↑ κινδύνου ~30-50%** σε σχέση με csDMARDs
- Παρόμοια επίπτωση μεταξύ των bDMARDs (anti-TNF vs. non-anti-TNF)
- Συχνότερες οι **κοινές λοιμώξεις (πνευμονία, SSTIs, UTIs)**
- Παρόμοια μικροβιολογία με τον γενικό πληθυσμό (;)

# Παράγοντες κινδύνου για σοβαρή λοίμωξη - RA

## Risk factors

Intercept

Age

Function (FFbH)

Alternatively: HAQ

Chronic lung disease

Chronic renal disease

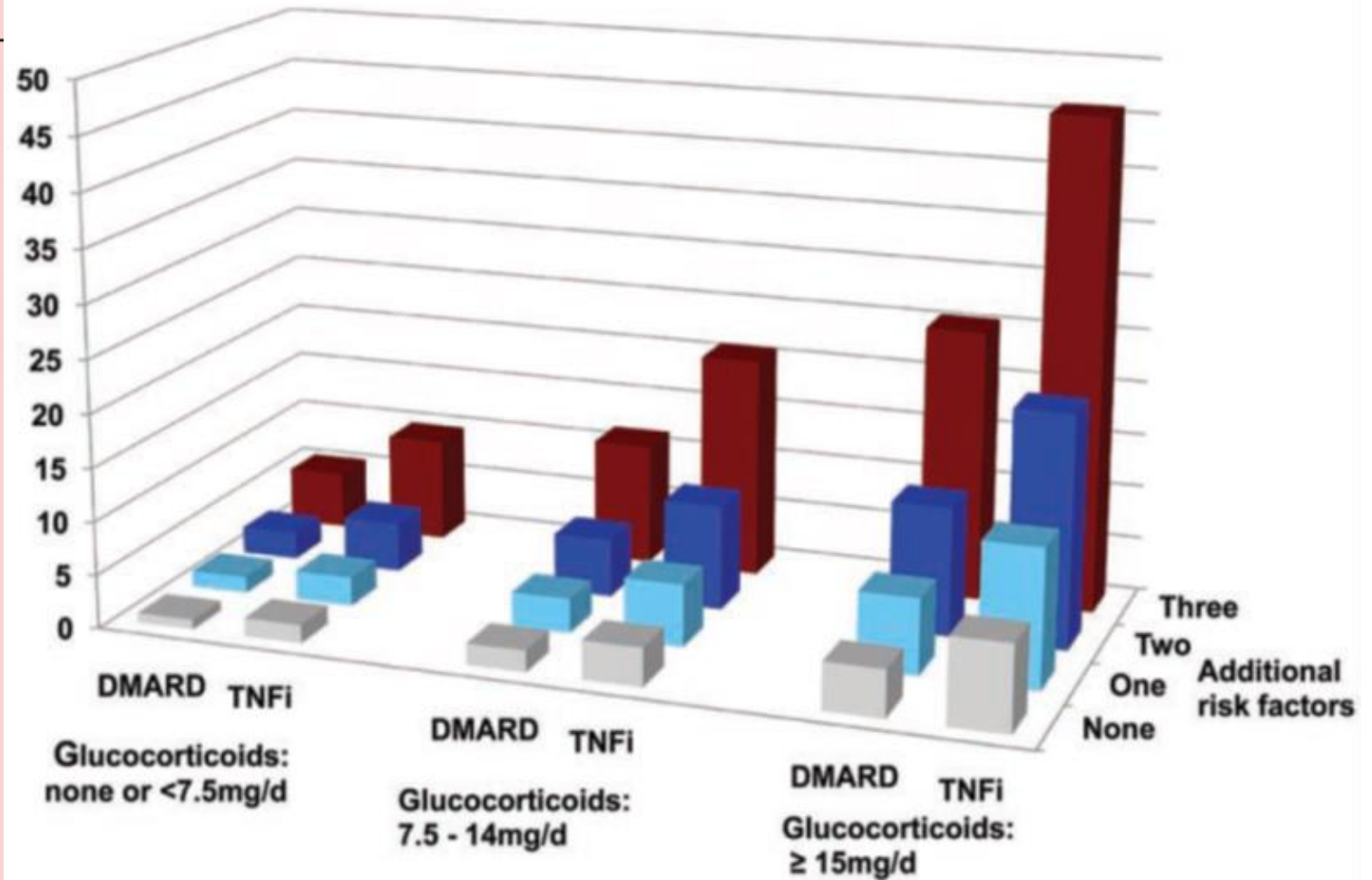
Previous serious infection

Number of treatment failures

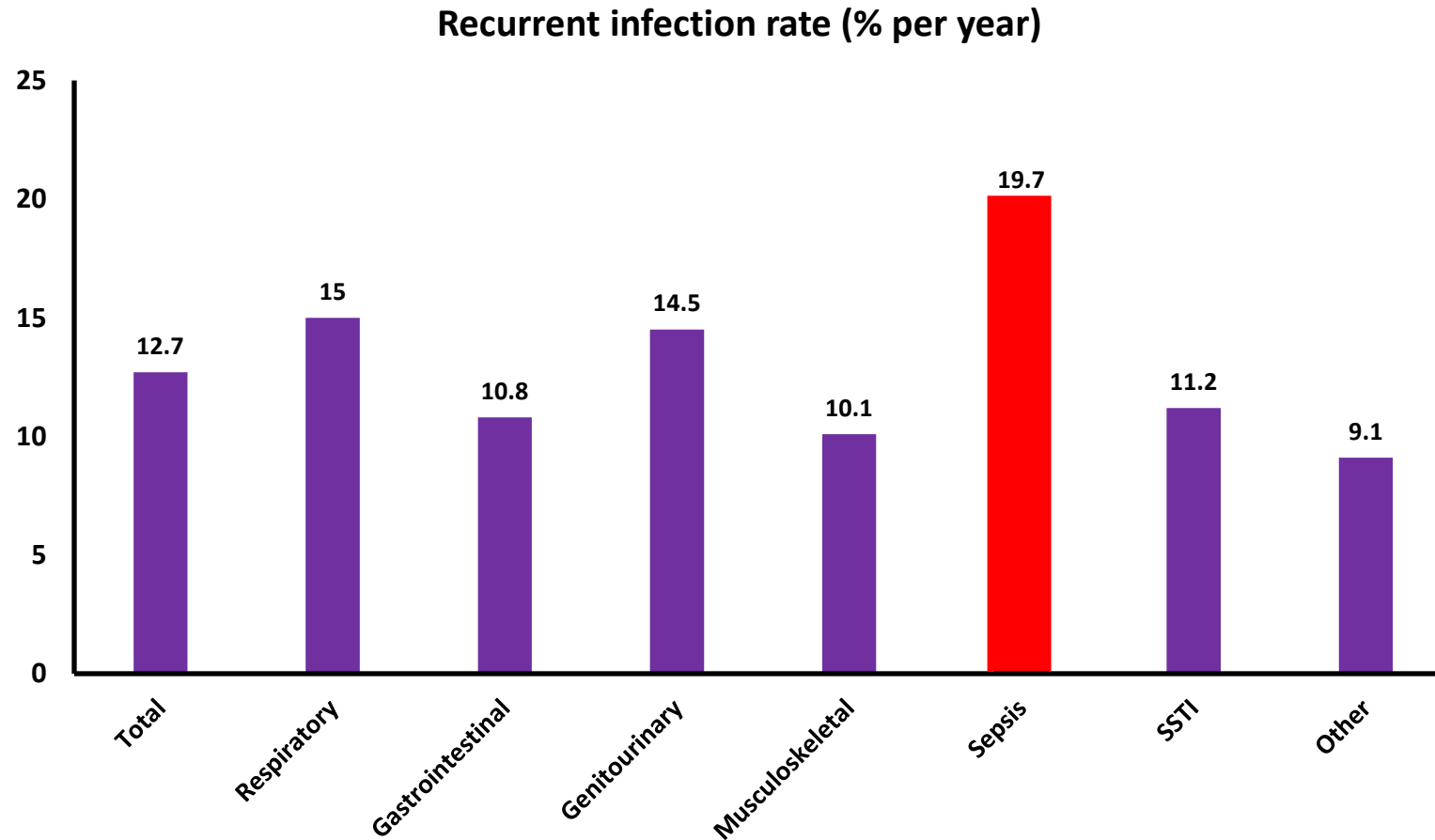
Mean glucocorticoid dose

Mean glucocorticoid dose

Treatment with TNF inhibitor



# Κίνδυνος για νέα σοβαρή λοίμωξη μετά από 1<sup>η</sup> σοβαρή λοίμωξη (PA)



# Λοίμωξη από τον ιό της γρίπης

- Επίπτωση σε ασθενείς με RA: 5-16% (αναλόγως εμβολιασμού)
- Οι ασθενείς με ρευματικά νοσήματα υπό αγωγή, ↑ κίνδυνος για σοβαρή νόσο/επιπλοκές
- Ένδειξη για αντιική θεραπεία χωρίς εργαστηριακή τεκμηρίωση
  - **Tamiflu (oseltamivir) 75 mg x 2 για 5 ημέρες**
- Στενή παρακολούθηση για επιπλοκές (πρωτοπαθής ιογενής πνευμονία, δευτεροπαθής βακτηριακή πνευμονία)
- Σε πνευμονία, ευρεία κάλυψη (πνευμονιόκοκκος, σταφυλόκοκκος)



♀, 59 y, RA υπό MTX/GC  
Γρίπη



Πνευμονία και μικροβιαίμια από  
*Pseudomonas aeruginosa*

# Respiratory syncytial virus (RSV)

- Συχνό αίτιο νοσηρότητας στην κοινότητα (**βρογχίτιδα, βρογχιολίτιδα, πνευμονία**) στην κοινότητα
- Σημαντικό αίτιο νοσηρότητας σε παιδιά <6 mo
- **↑ κίνδυνος για σοβαρή νόσηση** σε ηλικιωμένους και ασθενείς με συννοσηρότητες (καρδιαγγειακά, νεοπλασίες, ανοσοκαταστολή)
- **Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς:**
  - ανάγκη νοσηλείας 34%
  - εισαγωγή στη ΜΕΘ 29%
  - Θνητότητα 19%
- **Δεν υπάρχει διαθέσιμο αντιικό φάρμακο – σύντομα διαθέσιμα εμβόλια**

**Table 5. Illnesses in Hospitalized Patients.\***

Characteristics	RSV (N=132)	Influenza A (N=144)
Age — yr	76±13	76±12
Female sex — no. (%)	84 (64)	81 (56)
Race or ethnic group — no. (%)		
White	117 (89)	125 (87)
Black	10 (8)	12 (8)
Hispanic	5 (4)	6 (4)
Other	0	1 (1)
Chronic illness — no. (%)		
Any cardiac disease	71 (54)	71 (49)
Congestive heart failure	39 (30)	33 (23)
Any lung disease	77 (58)	79 (55)
Any heart or lung disease	106 (80)	113 (78)
Diabetes mellitus	35 (27)	28 (19)
Residence in a long-term care facility — no. (%)	16 (12)	15 (10)
Smoking (current or past) — no. (%)	88 (67)	98 (68)
Previous vaccination — no. (%)		
Influenza vaccine	99 (75)	98 (68)
Pneumococcal vaccine	94 (71)	86 (60)
Katz ADL score — mean ±SD	1.2±2.4	1.3±3.0
IADL score — mean ±SD	4.1±4.1	3.3±4.0
Length of hospital stay — days	14±41†	8±5
Bacterial infection — no. (%)		
Sputum pathogen	20 (15)	17 (12)
Blood culture positive	4 (3)	1 (<1)
Findings on chest radiography — no. (%)		
Infiltrate found	41 (31)	43 (30)
Congestive heart failure	17 (13)	15 (10)
Other	24 (18)	27 (19)
Admission to intensive care unit — no. (%)	20 (15)	17 (12)
Use of mechanical ventilation — no. (%)	17 (13)	15 (10)
Higher level of care at discharge than at admission — no. (%)	7 (5)	8 (6)
Death — no. (%)	10 (8)	10 (7)

Falsey et al, NEJM 2005

Chatzis et al, BMC Inf Dis 2018

Schmoele-Thoma et al, NEJM 2022



# Βιολογικές θεραπείες

## Αυξημένος κίνδυνος

### Κοινές βακτηριακές λοιμώξεις

- anti-TNF
- Anti-IL6
- Rituximab
- JAKi

### Καθ' υπεροχή συσχέτιση με συγκεκριμένες λοιμώξεις

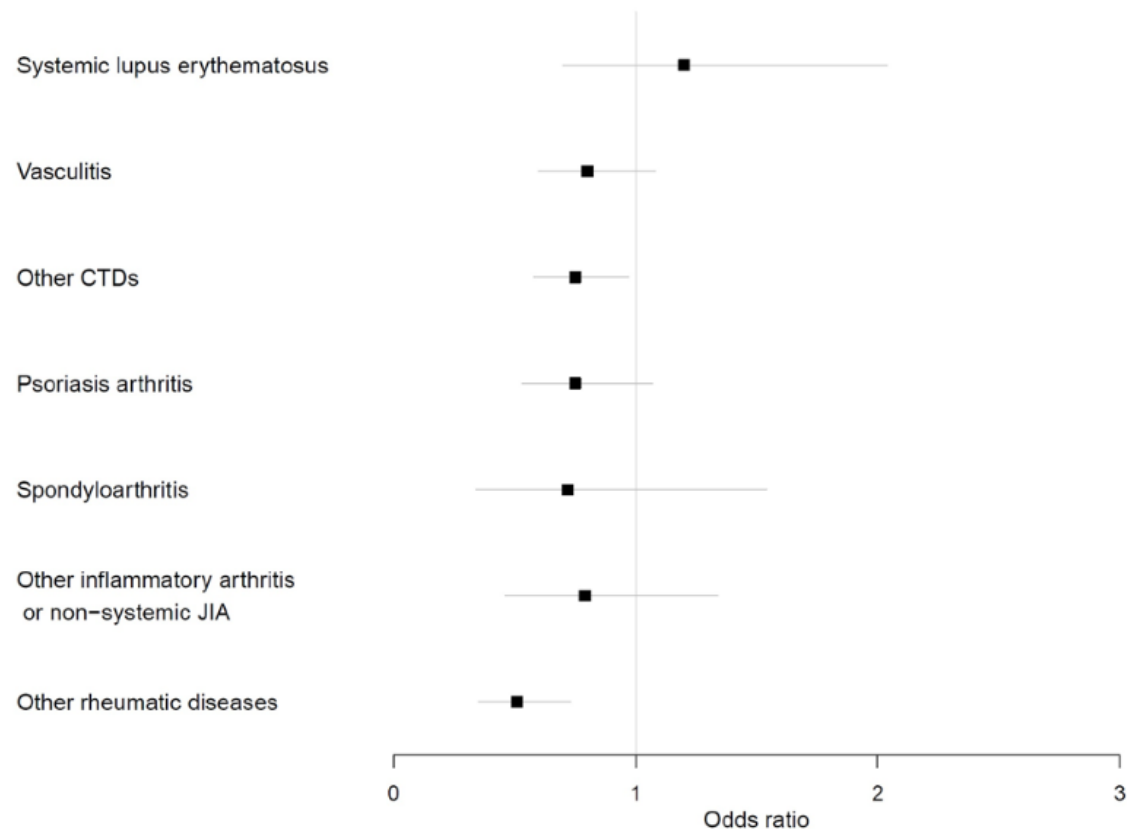
- anti-TNF → TB, HBVr
- Rituximab → HBVr, SARS-CoV-2
- JAKi → HZ, TB;
- Vedolizumab → gut infections
- Anifrolumab → HZ
- Anti-IL17 → candidiasis

### Συσχέτιση με σπάνιες λοιμώξεις

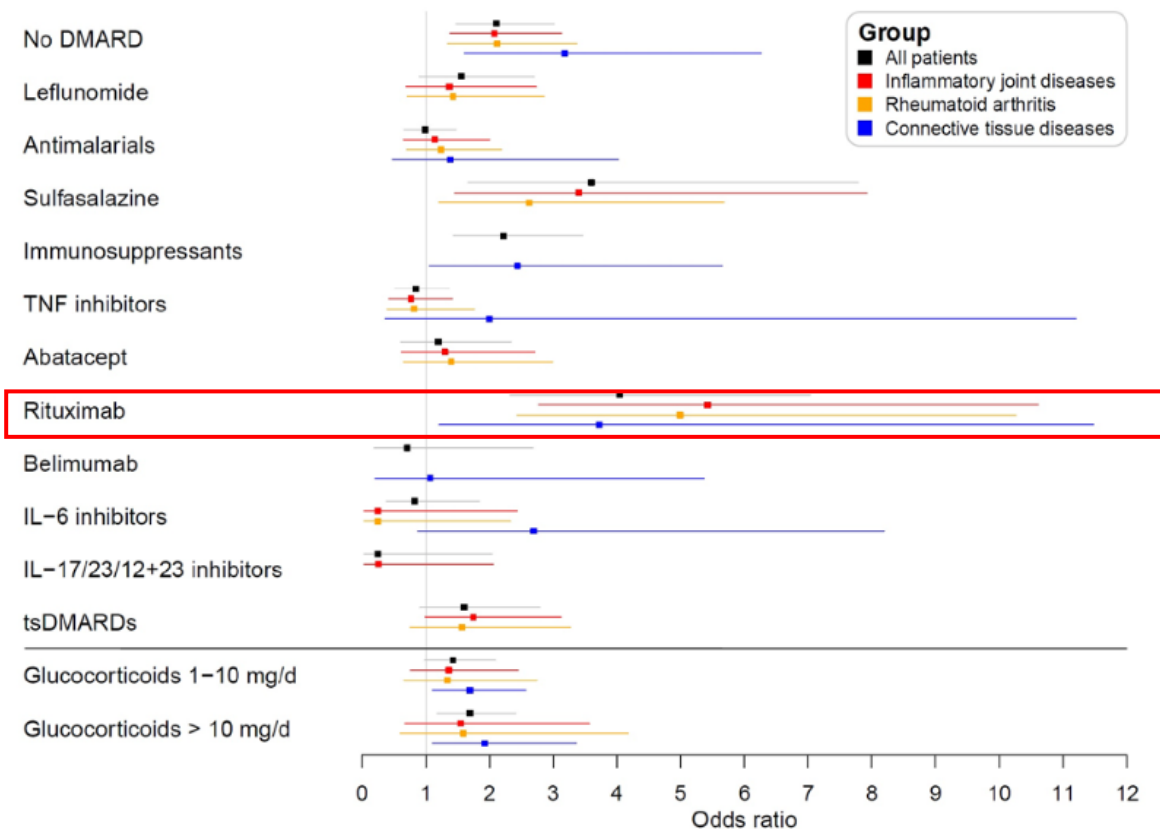
- Natalizumab → PML
- Eculizumab → *Neisseria*

# COVID-19 στις ρευματικές παθήσεις

C



D

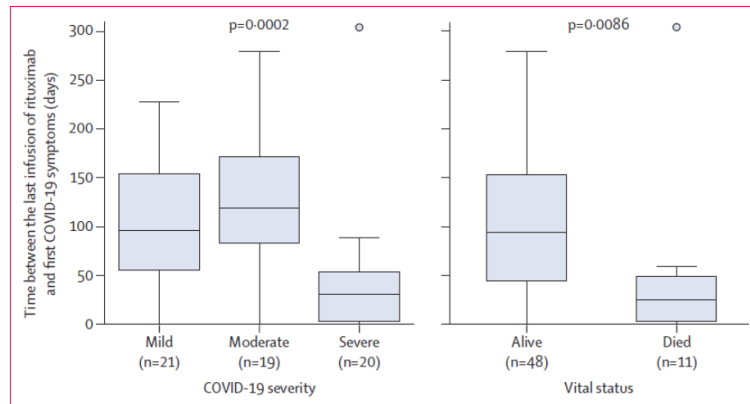


Περισσότερο ο τύπος της θεραπείας και λιγότερο ο τύπος της νόσου συσχετίστηκαν με δυσμενή έκβαση της COVID-19

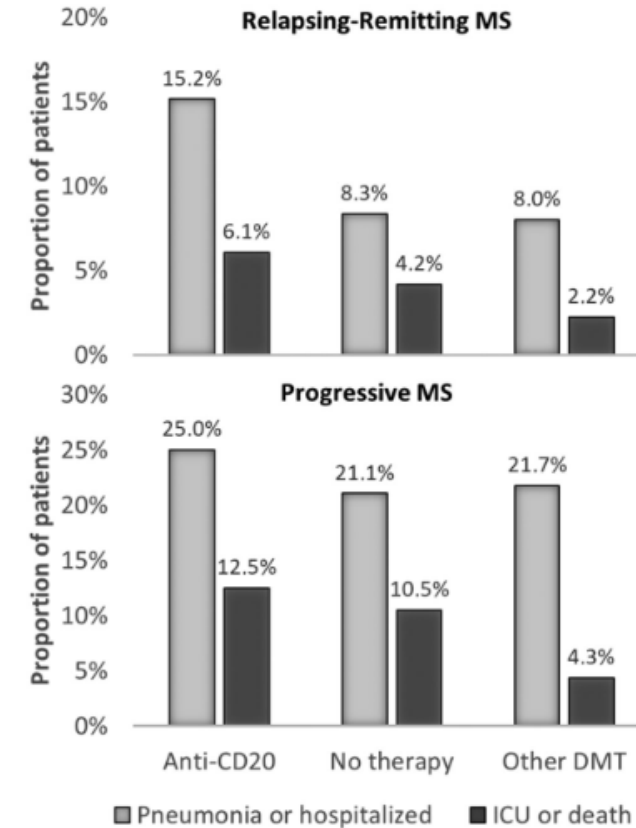
# Εξάλειψη Β λεμφοκυττάρων και COVID-19

## Ρευματικά νοσήματα

	All patients* (n)	Hospitalized patients (n)	Hospitalization rate (%)	OR†	CI (95%)†
IRD patients without biologics/JAK inhibitors	3709	28	0.75%	1	
Anti-TNF	603	4	0.66%	0.88	0.31-2.50
<b>Rituximab</b>	<b>72</b>	<b>7</b>	<b>9.72%</b>	<b>12.8</b>	<b>5.82-28-51</b>
Abatacept	40	1	2.50%	3.31	0.46-23.75
JAK inhibitors	18	1	5.55%	7.36	1.06-51-22
Others	150	0	0%	0	



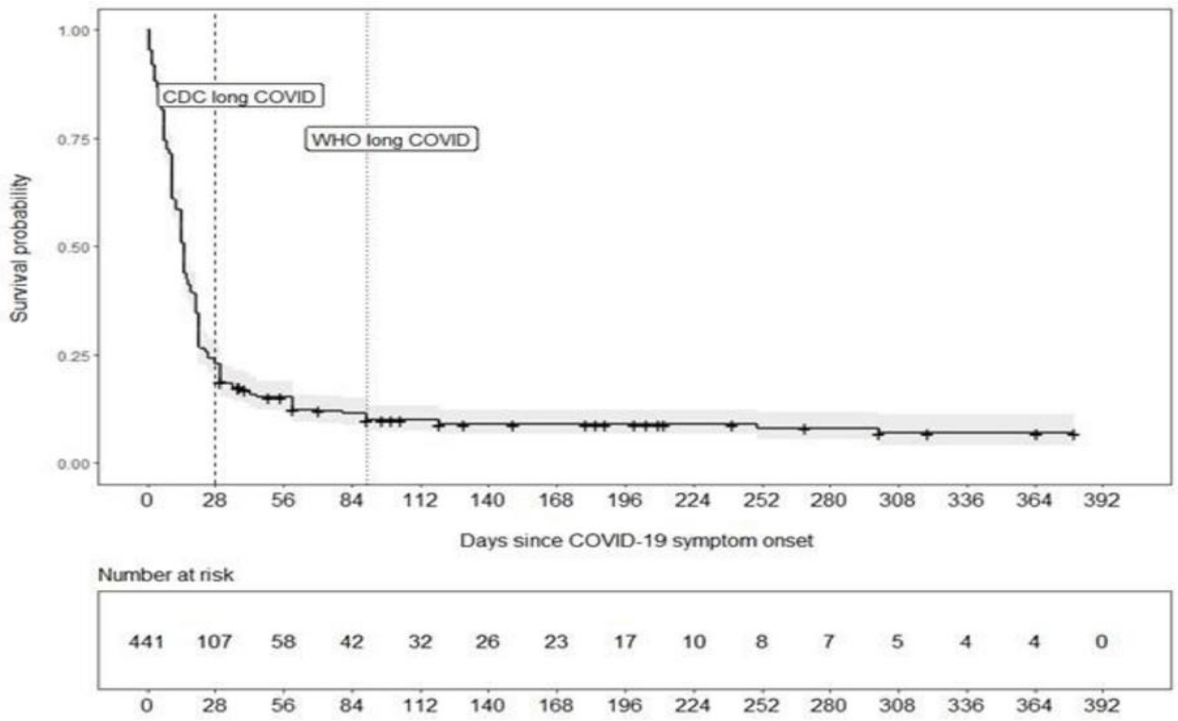
## Πολλαπλή σκλήρυνση



- ↑ πιθανότητα για νοσηλεία από COVID-19 σε σχέση με άλλα b-/ts-DMARDs
- Συσχέτιση της βαρύτητας της λοίμωξης και της έκβασης με το χρόνο από την τελευταία έγχυση

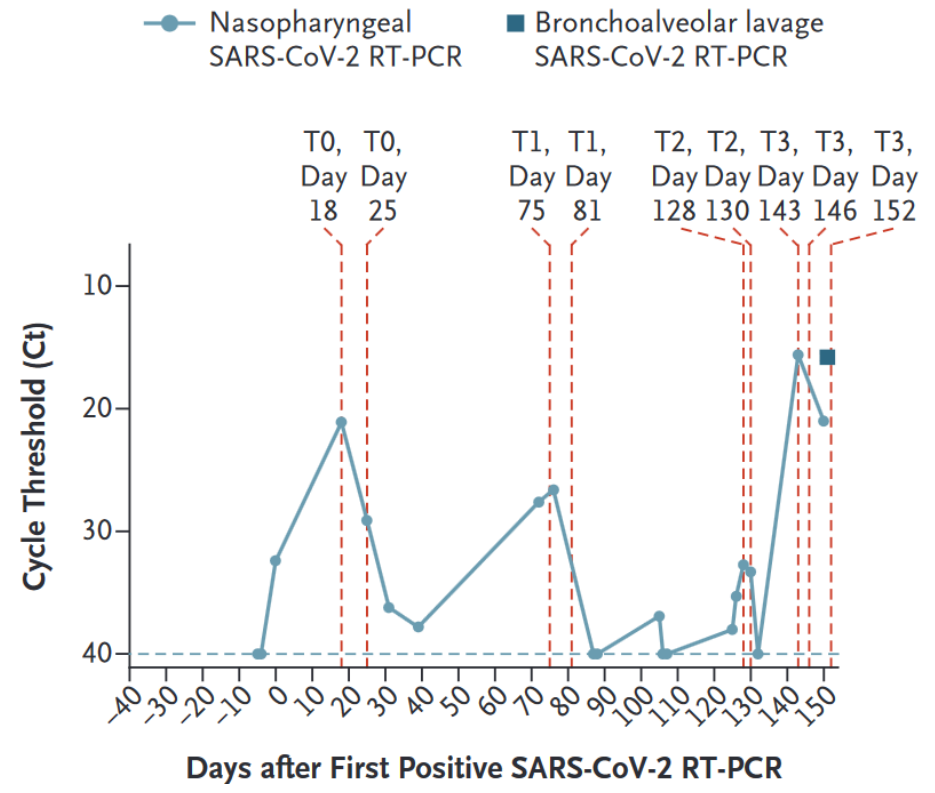
# Φυσική πορεία COVID-19 και ανοσοκαταστολή

## Παρατεταμένα συμπτώματα



1 στους 4 → ≥28 ημέρες  
1 στους 10 → ≥ 90 ημέρες

## Υποτροπιάζουσα λοίμωξη



# Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP)

## Anti-TNF παράγοντες

- Διφορούμενα ευρήματα από τη βιβλιογραφία (B. Αμερική vs. Ασία)
- Στα περισσότερα κρούσματα, συγχορήγηση CS
- Εμφανίζεται συνήθως εντός 6 mo από την έναρξη θεραπείας
- Υψηλή θνητότητα (~25%)
- Δεν τεκμηριώνεται η χημειοπροφύλαξη

### Παράγοντες κινδύνου

- ✓ >65 έτη
- ✓ Χρόνια πνευμονοπάθεια
- ✓ ΣΔ
- ✓ Πρεδνιζόνη (>7.5 mg/ημ)

Tanaka et al, J Rheumatol 2015

## Rituximab

- ANCA (1.2%) >> RA (0.06%)
- 0.7-3.8% στην κοινή πύεψη
- Συχνός αποικισμός σε ρευματικούς ασθενείς (16-29% σε PA)
- Δεν έχει τεκμηριωθεί ο ρόλος του monitoring των CD4+ λεμφοκυττάρων
- Ένδειξη προφυλακτικής αγωγής σε ANCA-αγγειίτιδες μόνο

Grigoropoulos et al, Mediter J Rheum 2019  
Li et al, Int J Dermatol 2011  
Wei et al, Eur J Dermatol 2018  
Amber et al, JAMA Dermatol 2017  
Lund F et al, J Immunol 2006  
v. Vollenhoven et al, Ann Rheum Dis 2013  
Lai, J Rheumatol 2014  
Besada, Clin Rheumatol 2013  
Tanaka et al, J Rheumatol 2015  
Bruce et al, Rheumatology 2016

# Πνευμονία από *Pneumocystis jirovecii* (PCP)

## ΠΟΤΕ ΘΑ ΤΗ ΣΚΕΦΤΩ;

- Παρατεταμένα υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (>15-20 mg/d)
- Συννοσηρότητες (π.χ. RTX ή CYC, νεοπλασίες, διάμεση πνευμονοπάθεια, ΧΝΝ, λεμφοπενία)
- Θεραπεία με **κυκλοφωσφαμίδη** ή **rituximab**
- **Οξεία εγκατάσταση** με βήχα, πυρετό, υποξαιμία **χωρίς ανταπόκριση** στη θεραπεία και **αμβληχρά ευρήματα** από την απλή ακτινογραφία (→ CT θώρακα)

# Λοιμώξεις από *Candida*

- ↑ συχνότητα σε ασθενείς με GCA (κορτικοειδή)
- Δεν έχει παρατηρηθεί ↑ κινδύνου σε ασθενείς υπό anti-TNF
- ↑ επίπτωση σε ασθενείς που λαμβάνουν **anti-IL17A (secukinumab)**
- Προσβολή κυρίως των βλεννογόνων

Entire treatment period (baseline to week 52)

AEs, n (IR per 100 subject-years)	300 mg <sup>†</sup> (n = 1410)	150 mg <sup>†</sup> (n = 1395)	300 mg, 150 mg, or other doses* (n = 3430)	Etanercept <sup>‡</sup> (n = 323)
Candida infection	41 (3.55)	21 (1.85)	69 (2.56)	4 (1.37)
Oral	22 (1.89)	8 (0.70)	32 (1.18)	0
Vulvovaginal	10 (0.85)	4 (0.35)	14 (0.51)	0
Skin	1 (0.08)	1 (0.09)	5 (0.18)	1 (0.34)
Intertrigo	1 (0.08)	2 (0.18)	4 (0.15)	1 (0.34)
Esophageal	3 (0.26) <sup>§</sup>	1 (0.09) <sup>§</sup>	4 (0.15) <sup>§</sup>	0
Axillary	0	1 (0.09)	1 (0.04)	0
Balanitis	1 (0.08)	0	1 (0.04)	0
Genital	0	0	1 (0.04)	1 (0.34)**
Gastrointestinal	0	0	0	1 (0.34) <sup>§**</sup>
Oropharyngeal	0	0	0	1 (0.34)**
Candidiasis (not specified) <sup>  </sup>	5 (0.43)	4 (0.35)	9 (0.33)	0
Serious Candida infection	0	0	0	0
Herpes viral infection	38 (3.28)	33 (2.93)	81 (3.02)	11 (3.81)
Disseminated or CNS herpes	0	0	0	0
Reactivation of latent tuberculosis	0	0	0	0

## Λοιμώξεις από *Candida*

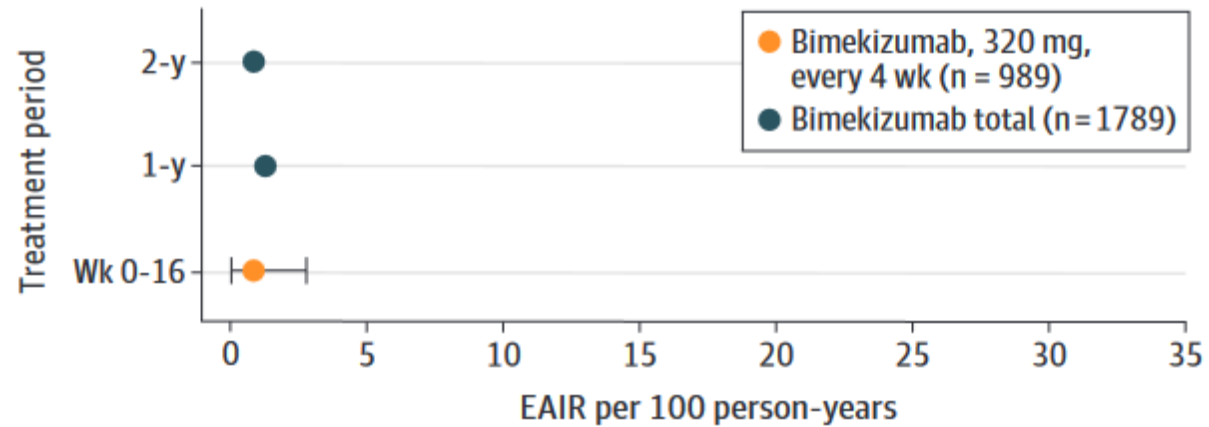


Vassilopoulos D.

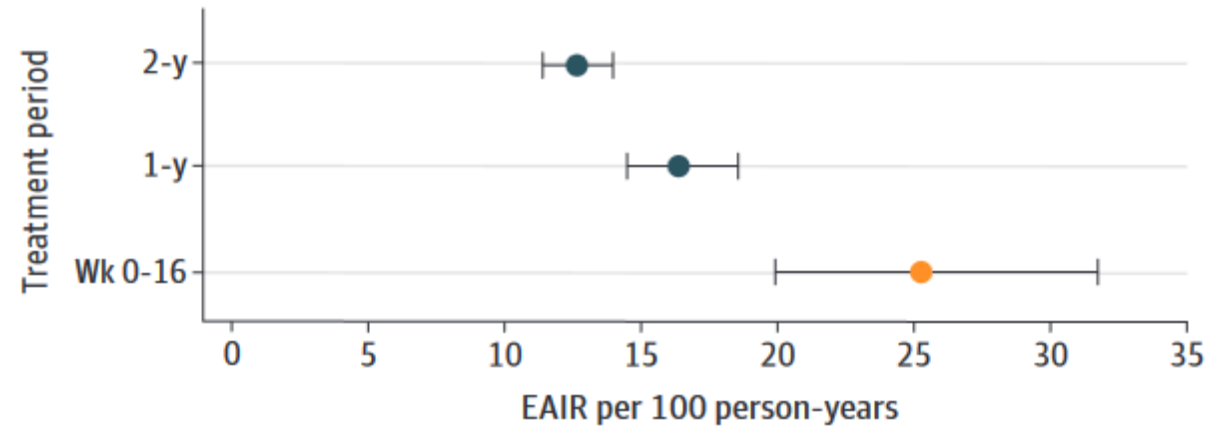
# Λοιμώξεις και anti-IL17 bDMARDs

## Bimekizumab (anti-IL17A/F)

**A** Serious infections



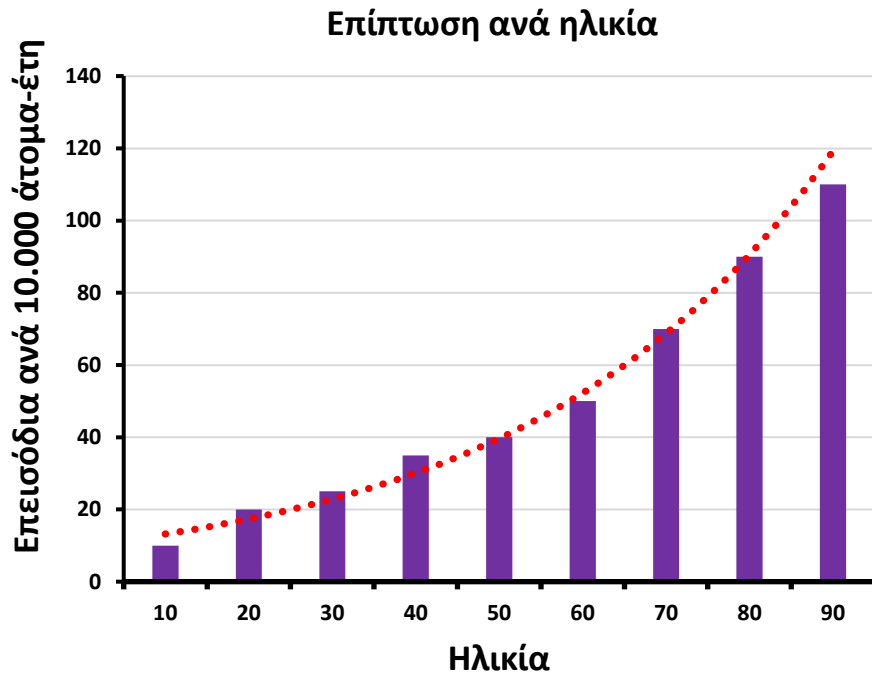
**B** Oral candidiasis



Η στοματική καντιντίαση εμφανίζει υψηλότερη επίπτωση με την έναρξη της θεραπείας



# ΗΖ: επιδημιολογία – κλινική εικόνα



- Παράγοντες κινδύνου:

- Γυναίκες > άνδρες
- Καυκάσιοι > Αφροαμερικανοί
- Ελαττωση T κυτταρικής ανοσίας

- Κηλιδοβλατιδώδες → φουσαλιδώδες → φλυκταινώδες εξάνθημα
- Συνηθέστερα προσβάλλει από T1 έως L2 και V1
- Πρόδρομα: άλγος, κνησμός (2-3 ημέρες)
- Δερματομιακή κατανομή, έως τη μέση γραμμή
- Εφελκιδοποίηση εντός 7-10 ημερών

# ΗΖ – κλινική εικόνα

- **Άτυπες εκδηλώσεις**

- Οφθαλμικός έρπης ζωστήρας
- Απουσία εξανθήματος (zoster sine herpete)
- Πάρεση VII, απώλεια ακοής, ίλιγγος, δυσγευσία (κρανιακά νεύρα)
- Διαταραχές όρασης, άλγος οφθαλμού (νέκρωση αμφιβλ/δους - ARN)
- Πυρετός, ντελίριο, μηνιγγισμός (μηνιγγοεγκεφαλίτιδα)



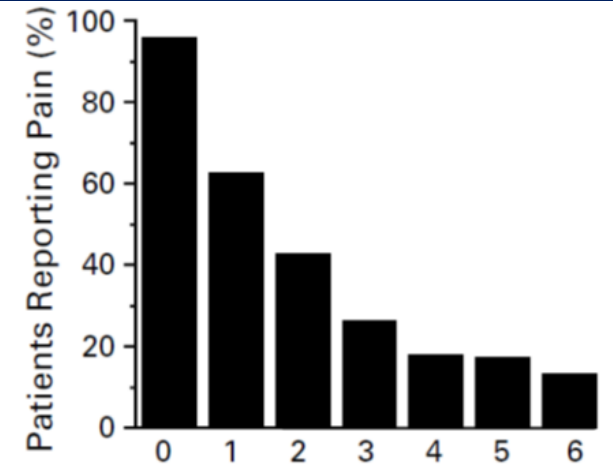
- **Διαφοροδιάγνωση από ζωστηρόμορφο απλό έρπητα**

- Συχνές υποτροπές
- Μικρότερες ηλικίες
- Χωρίς χρόνιο νευροπαθητικό άλγος

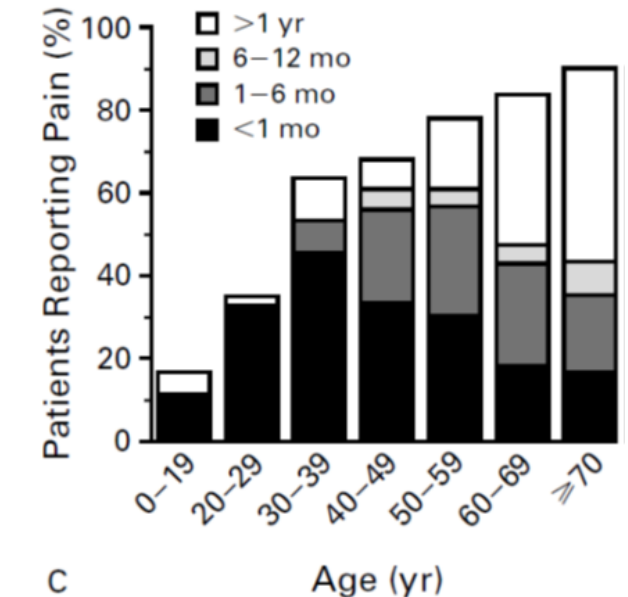


# Μεθερπητική νευραλγία

- **10-70%** των ασθενών με ΗΖ
- Διάρκεια >3 μήνες από το εξάνθημα
- Μηχανισμοί:
  - Εκφύλιση νευρώνων
  - Ατροφία οπισθίου κέρατος Ν.Μ. μετά την οξεία νευρίτιδα
- Παράγοντες κινδύνου:
  - Ηλικία
  - Έκταση εξανθήματος
  - Ένταση οξέος νευροπαθητικού άλγους
- Συνεχής ή διαλλείπον άλγος, αλλοδυνία που προκαλείται από την κίνηση, τις αλλαγές θερμοκρασίας ή την αφή
- Μη ικανοποιητικός έλεγχος του πόνου: ~50%



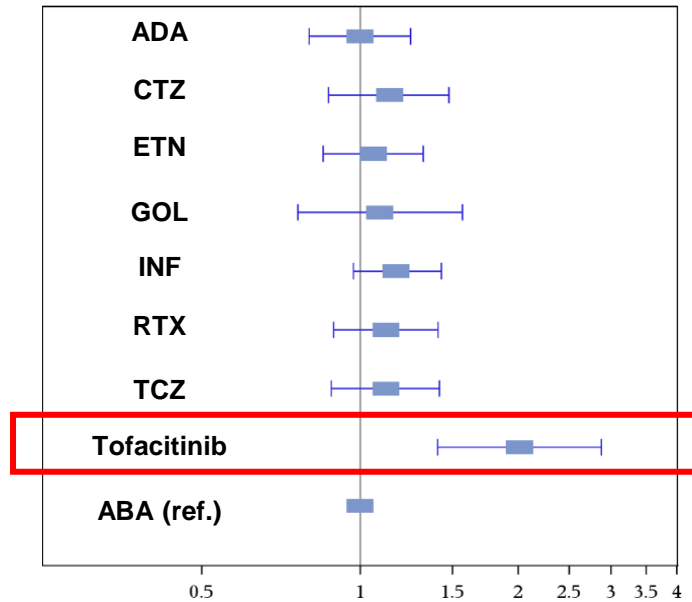
B  
Months after Onset of Zoster



C  
Age (yr)

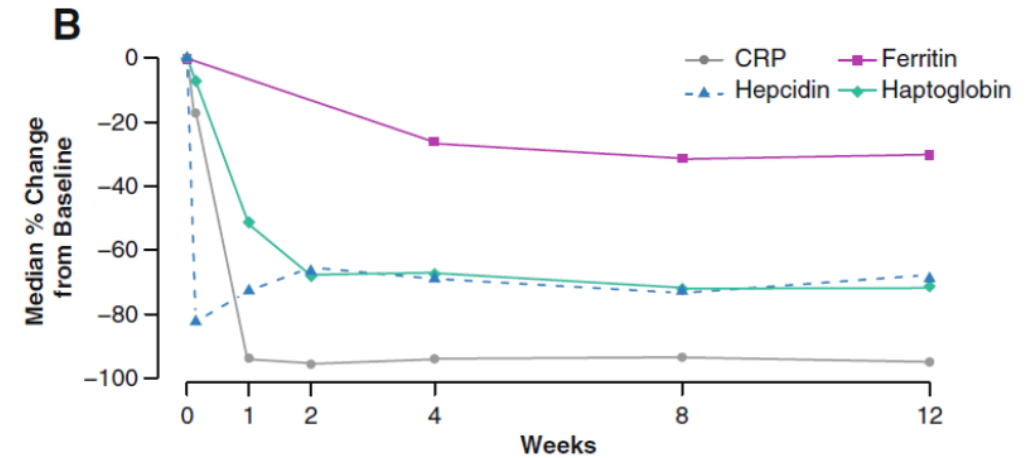
# Έρπης ζωστήρας – ρευματικοί ασθενείς

- ↑ κίνδυνος σε ασθενείς με:
  - ΣΕΛ ή GPA (έως και x20),
  - PA (x2)
  - GCA (x2.6)
- ↑ κίνδυνος τους πρώτους 12 μο μετά την έναρξη bDMARDs
- Σταθερός κίνδυνος μεταξύ των διαφόρων bDMARDs , με εξαίρεση ασθενείς υπό JAKi και anifrolumab (anti-INF receptor)
- Δεν υπάρχουν δεδομένα για ↑ βαρύτητα ή μεθερπητική νευραλγία



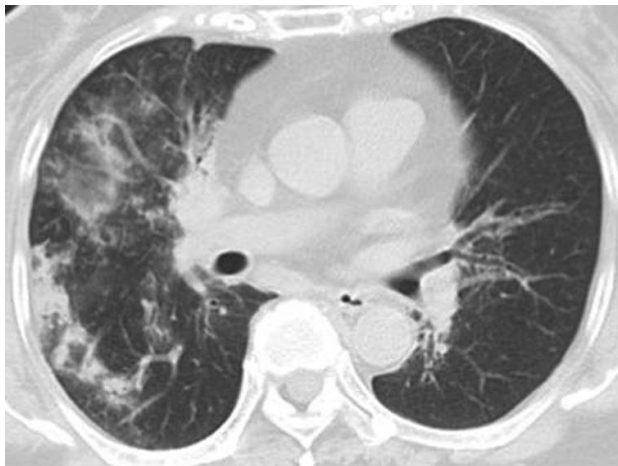
# Αναστολή IL-6 και δείκτες φλεγμονής

- **Ενδείξεις: PA, γιγαντοκυτταρική αρτηρίτιδα**
- Προς, το παρόν, δεδομένα μόνο από ασθενείς με PA
- Πιθανόν, καταστολή της παραγωγής CRP για **~10 ημέρες** μετά τη χορήγηση TCZ iv
- **Δεν φάνηκε να ισχύει το ίδιο με τη χορήγηση 1 δόσης ως ανοσοτροποποιητικό στην COVID-19**
- Δεν επηρεάζεται η οδός παραγωγής της προκαλσιτονίνης (PCT)

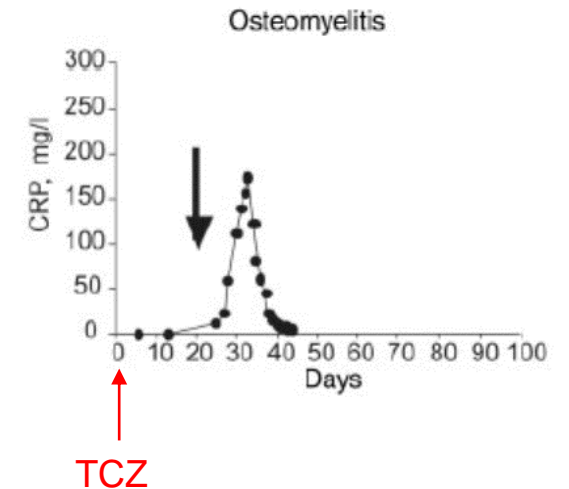
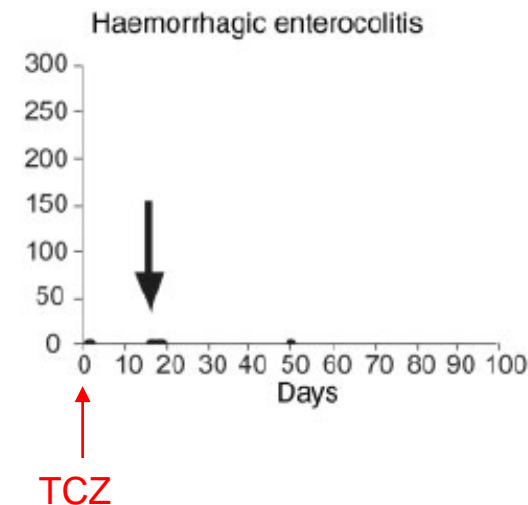


Isaacs, Arthr Res Ther 2013

Πνευμονιοκοκκική πνευμονία και μικροβαιμία



Yanagawa, BMJ Case Rep. 2012



Lang, Rheumatology 2012

# HBVr και bDMARDs (μη αιματολογικοί ασθενείς)

Risk for HBV reactivation with different biologic agents

Biologic agent	Chronic infection [HBsAg (+)]		Resolved infection [HBsAg (-)/anti-HBc (+)]	
	Risk for HBVr	Need for prophylactic oral antiviral therapy	Risk for HBVr	Need for prophylactic oral antiviral therapy
TNFα inhibitors	Moderate	Yes	Low	No
Rituximab	Very high	Yes	Moderate ?	No <sup>a</sup>
Tocilizumab <sup>b</sup>	N/A	Yes	N/A	No
Abatacept	Moderate	Yes	Low	No
Ustekinumab	Moderate	Yes	Low	No

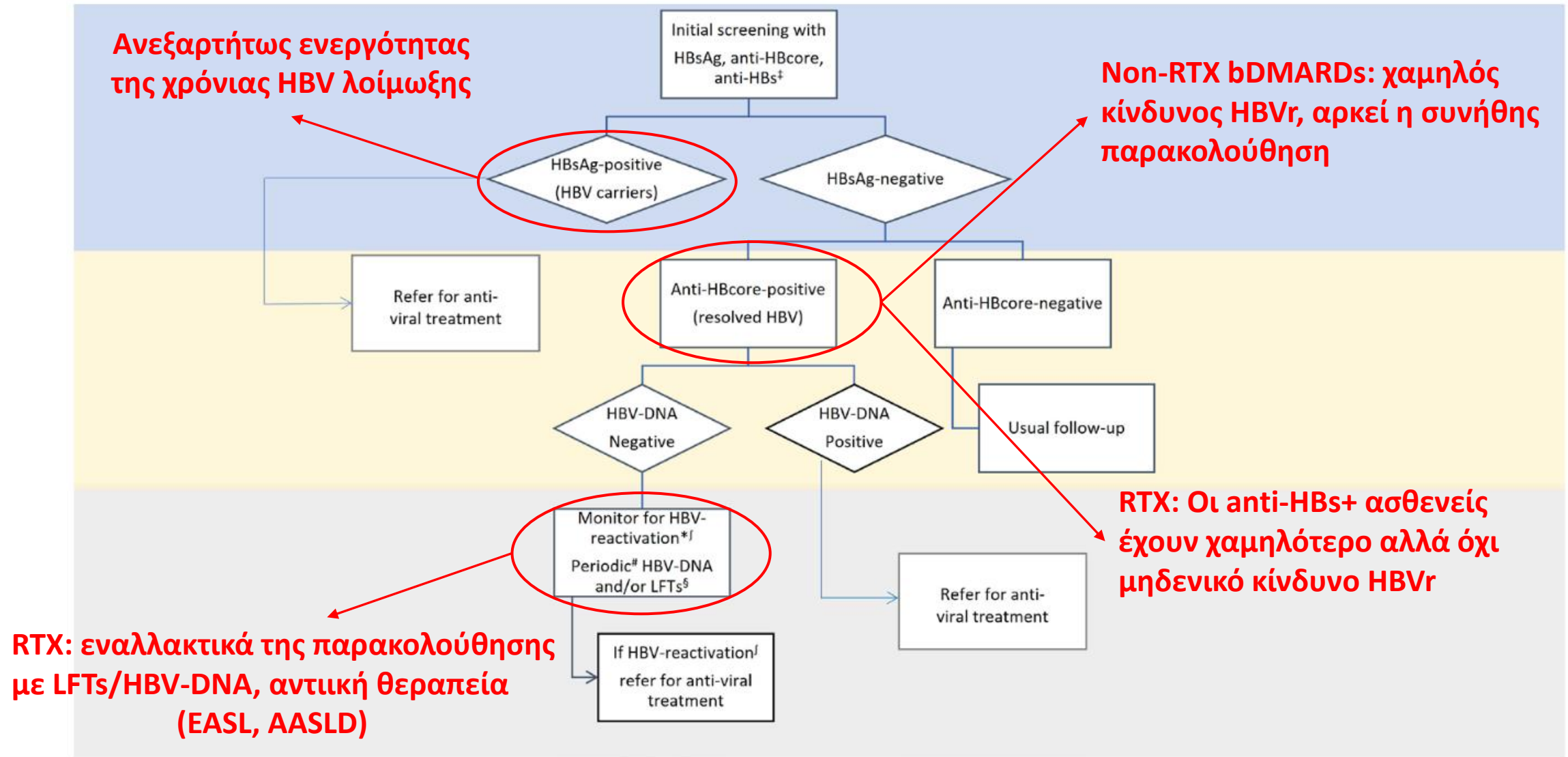
Ο κίνδυνος HBVr σε ασθενείς που λαμβάνουν JAK inhibitors φαίνεται να είναι ανάλογος με αυτόν υπό αγωγή με bDMARDs πλην rituximab

The risk for HBV reactivation (HBVr) as defined by The American Gastroenterological Association (AGA) Guidelines (ref. [32])

- Low risk: <1%
- Moderate risk: 1–10%
- High risk: 11–20%
- Very high risk: >20%

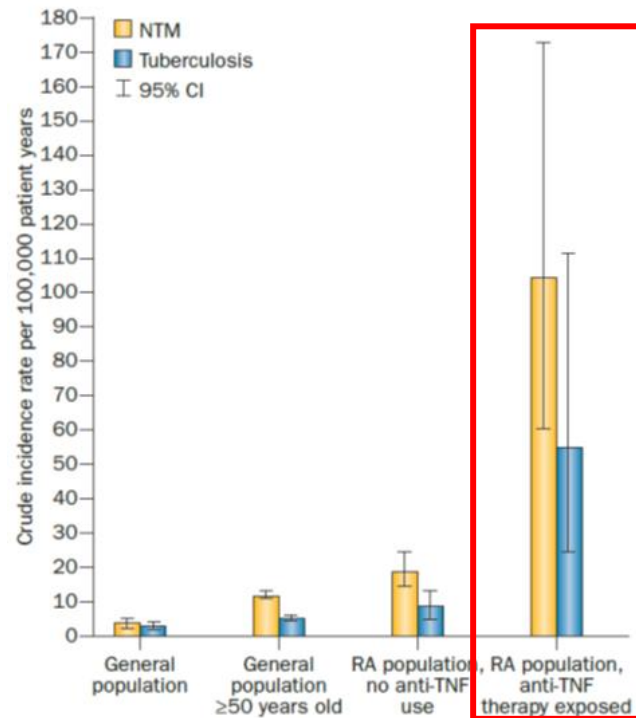


# Κατευθυντήριες οδηγίες – EULAR 2022



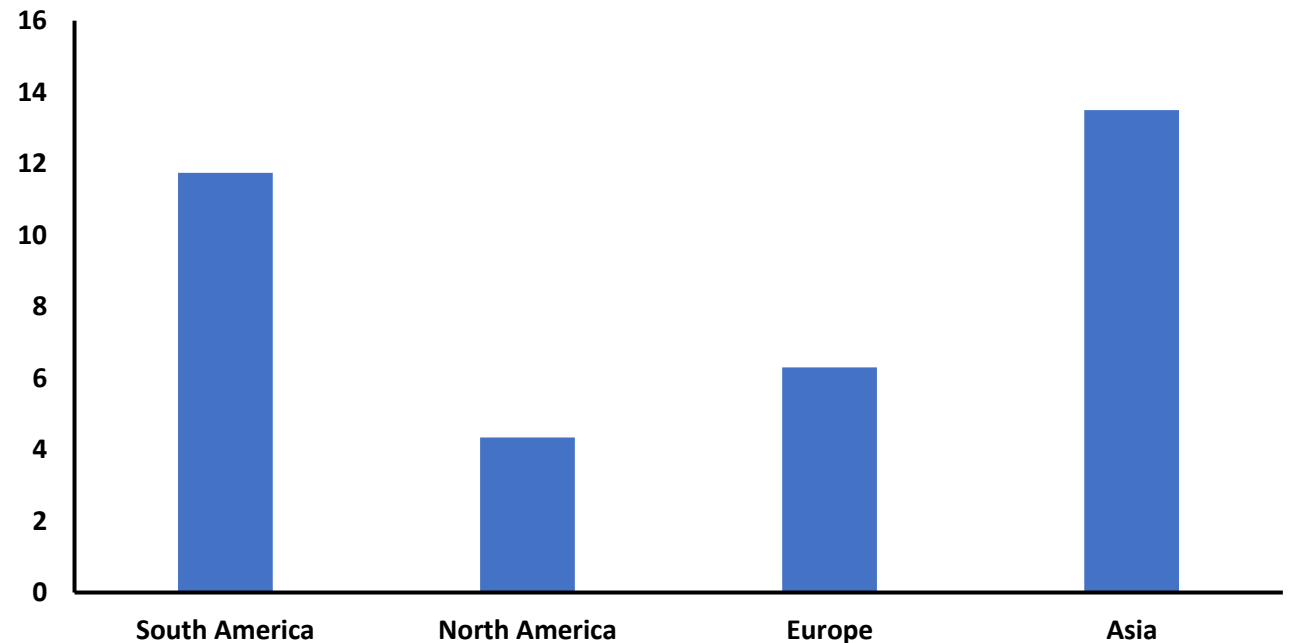
# TB και bDMARDs - Επιδημιολογία

Επιπολασμός LTBI στην Ελλάδα ~ 15%, παρόμοιος επιπολασμός και σε ασθενείς με φλεγμονώδη νοσήματα (RA)



Επίπτωση x3-5 σε ασθενείς που λαμβάνουν TNFi, σε κάποια registries έως και x20

TB incidence per 1,000 exposed

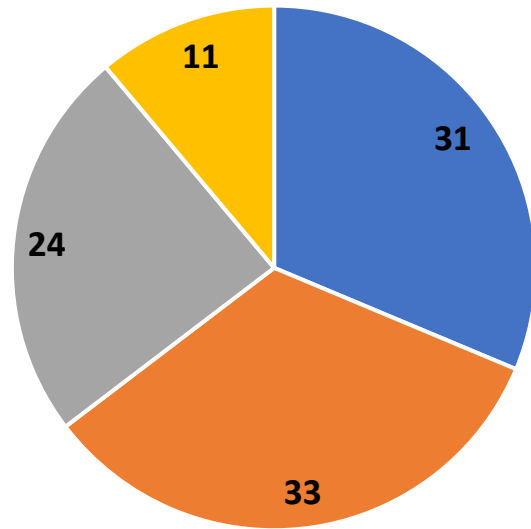


Η επίπτωση στους ασθενείς που λαμβάνουν TNFi εξαρτάται από την αντίστοιχη στον γενικό πληθυσμό



# Κλινική εικόνα

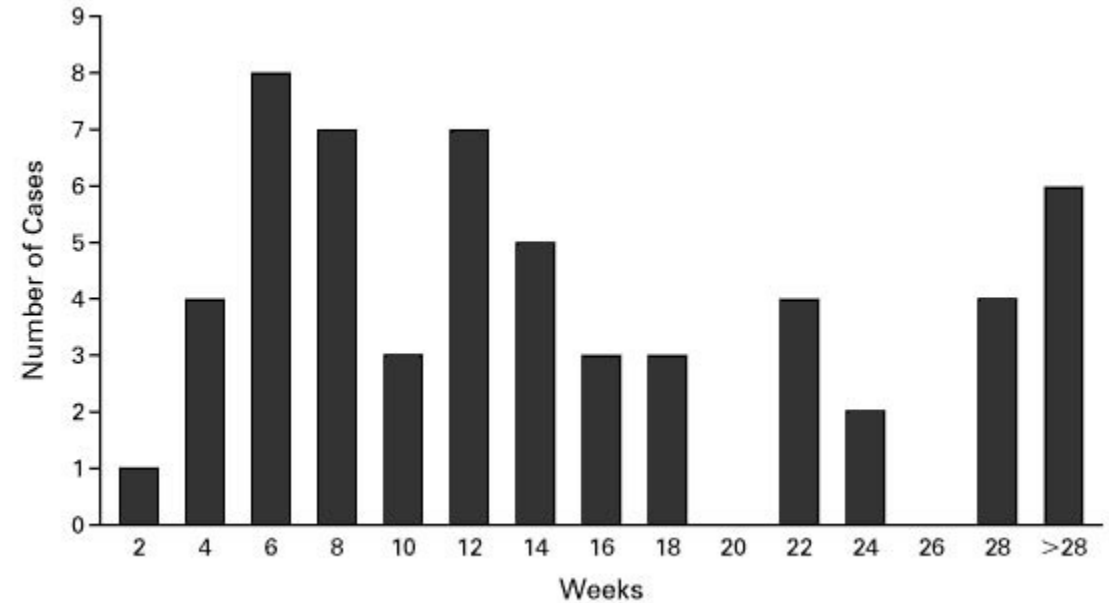
## Τύπος λοίμωξης



- Pulmonary
- Extrapulm., not disseminated
- Extrapulm., disseminated
- Not reported

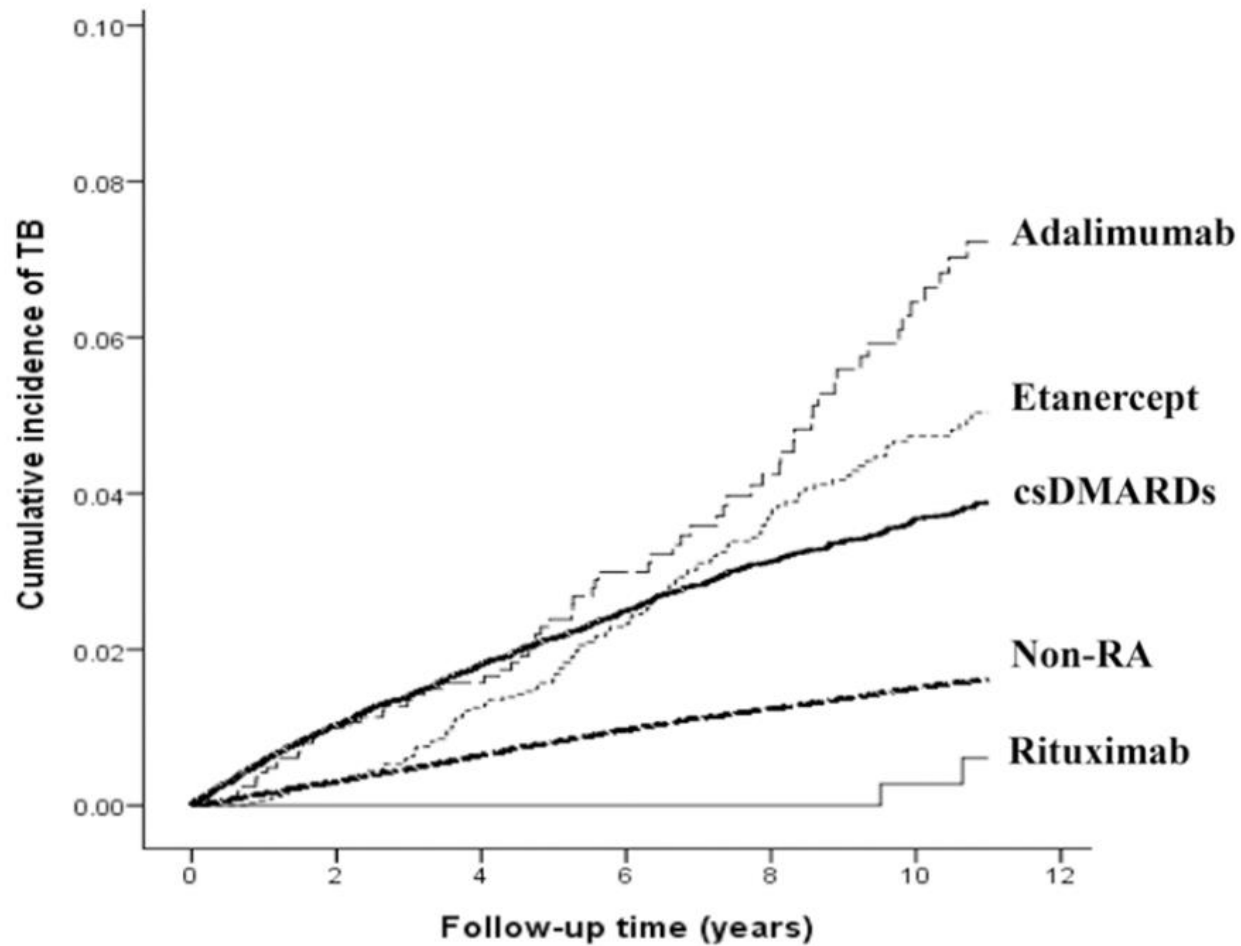
Θνητότητα: 12/70 (17%)

## Χρόνος εκδήλωσης



Διάμεσος χρόνος μέχρι τη λοίμωξη: 12 wks

# Είναι όλα τα bDMARDs ίδια;



Εκτός του RTX, ασφαλές προφίλ όσο αφορά την πιθανότητα αναζωπύρωσης της LTBI φαίνεται να έχουν και άλλα bDMARDs (π.χ. ustekinumab)

# Ενδείξεις screening για LTBI

Στις περισσότερες εγκριτικές μελέτες για τις άλλες κατηγορίες bDMARD μετά τους TNFi και RTX, ήταν απαραίτητος ο έλεγχος και η θεραπεία της LTBI – δυσχερής η εκτίμηση του κινδύνου αναζωπύρωσης

2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

## Recommendations

Screening for latent tuberculosis is recommended in patients prior to starting bDMARDs or tsDMARDs. Screening should also be considered in patients with increased risk for latent tuberculosis prior to starting csDMARDs, immunosuppressants and/or glucocorticoids (according to dose and duration).

# Screening και Θεραπεία LTBI

- Οι IGRAs εμφανίζουν **παρόμοια ευαισθησία** και **υψηλότερη ειδικότητα** ( $\downarrow$  ψευδώς +), ενώ σχετίζονται καλύτερα με παράγοντες κινδύνου για LTBI σε σχέση με την TST – θετικό αποτέλεσμα σε οποιαδήποτε από τις δύο μεθόδους (TST >5 mm) σε ασθενή που δεν έχει λάβει θεραπεία LTBI **αξιολογείται ως θετική**.
- Ο συνδυασμός TST και IGRA **αυξάνει την ευαισθησία** για διάγνωση LTBI - **Επιπρόσθετο όφελος CXR**: ~15% των ασθενών με IGRA (-) έχουν ακτινογραφικά ευρήματα συμβατά με παλαιά TB
- Ο επανέλεγχος σε τακτική βάση συνοδεύεται **από μετατροπές και υποστροφές των TST και IGRA με άγνωστη κλινική σημασία** σε χώρες χαμηλού επιπολασμού, όπως η Ελλάδα
- **Θεραπεία LTBI**: RIF x4 mo, INH x6 mo, INH/RIF x3 mo, **προσοχή στις αλληλεπιδράσεις** αντιφυματικών και στοχευμένης θεραπείας (RIF – tofacitinib)
- **Ενεργή φυματίωση μετά το screening**:
  - Αστοχία του screening (ευαισθησία ~15-20%)
  - Μόλυνση μετά το screening
  - Μόλυνση από ανθεκτικό στέλεχος και αστοχία της θεραπείας LTBI (π.χ. αντοχή στην ισονιαζίδη)

# Πότε είναι ασφαλής η έναρξη των bDMARDs;

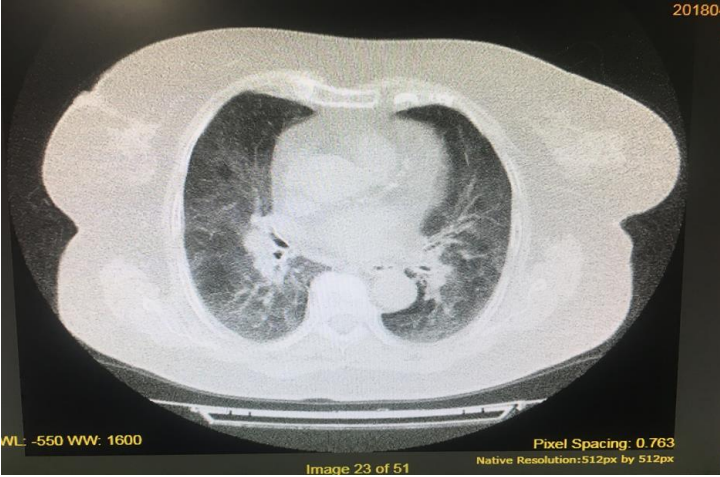
## LTBI

- ✓ Η έναρξη θεραπείας με bDMARD είναι ασφαλής μετά την ολοκλήρωση 4 εβδομάδων αγωγής για LTBI
- ✓ Εξαιρετικής σημασίας η ολοκλήρωση του προβλεπόμενου χρόνου θεραπείας!

## ATB

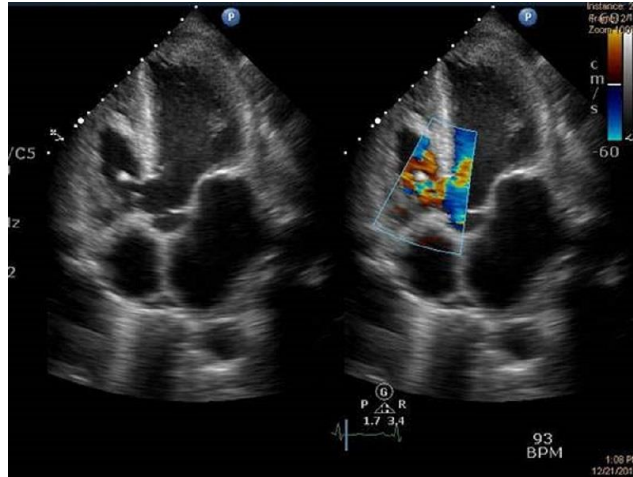
- ✓ Συνάρτηση ενεργότητας υποκείμενης νόσου και βαρύτητας της φυματίωσης
- ✓ Επί υψηλής ενεργότητας, η έναρξη μετά τις πρώτες 8 εβδομάδες αντιφυματικής θεραπείας με bDMARD χαμηλότερου κινδύνου από τους TNFi φαίνεται ότι είναι ασφαλής

# Συστηματικό ρευματικό νόσημα ή λοίμωξη;



## Λοιμώδης πνευμονίτιδα

- Πυρετός
- Ground glass opacities



## Λοιμώδης ενδοκαρδίτιδα (IE)

- ANCA (+)
- Νεφρική προσβολή
- Πορφύρα



## Επιπλεγμένη βακτηριαιμία (*S. aureus*); Φυματίωση; Νοκαρδίωση; Ασπεργίλλωση;

- Πυρετός
- Κοιλοτικές βλάβες πνεύμονα

Πότε να τις σκεφτώ σε ασθενείς συστηματικό νόσημα;

Σε όλες τις φάσεις της νόσου (**γρίπη, SARS-CoV-2, RSV**) ή στη φάση της επαγωγής της ύφεσης (**PCP, CMV**)

Rule out IE κατά τη διάγνωση

Στη φάση της **επαγωγής της ύφεσης**

# Συμπεράσματα (I)

- Τα bDMARDs σχετίζονται με **στατιστικά ↑ κίνδυνο** για λοιμώξεις σε σχέση με τα csDMARDs
- Ο κίνδυνος κυρίως αφορά ασθενείς με **συννοσηρότητες και/ή συγχορήγηση CS**
- Κάθε κατηγορία bDMARDs έχει **διαφορετικό προφίλ ασφάλειας**, με το οποίο ο ρευματολόγος πρέπει να είναι εξοικειωμένος
- Το κατάλληλο **screening**, οι **εμβολιασμοί** και η **χημειοπροφύλαξη** επί ενδείξεων είναι απαραίτητα για την πρόληψη των λοιμώξεων