Φυματίωση και Βιολογικοί παράγοντες

Χαράλαμπος Μόσχος

Επιμελητής Α’

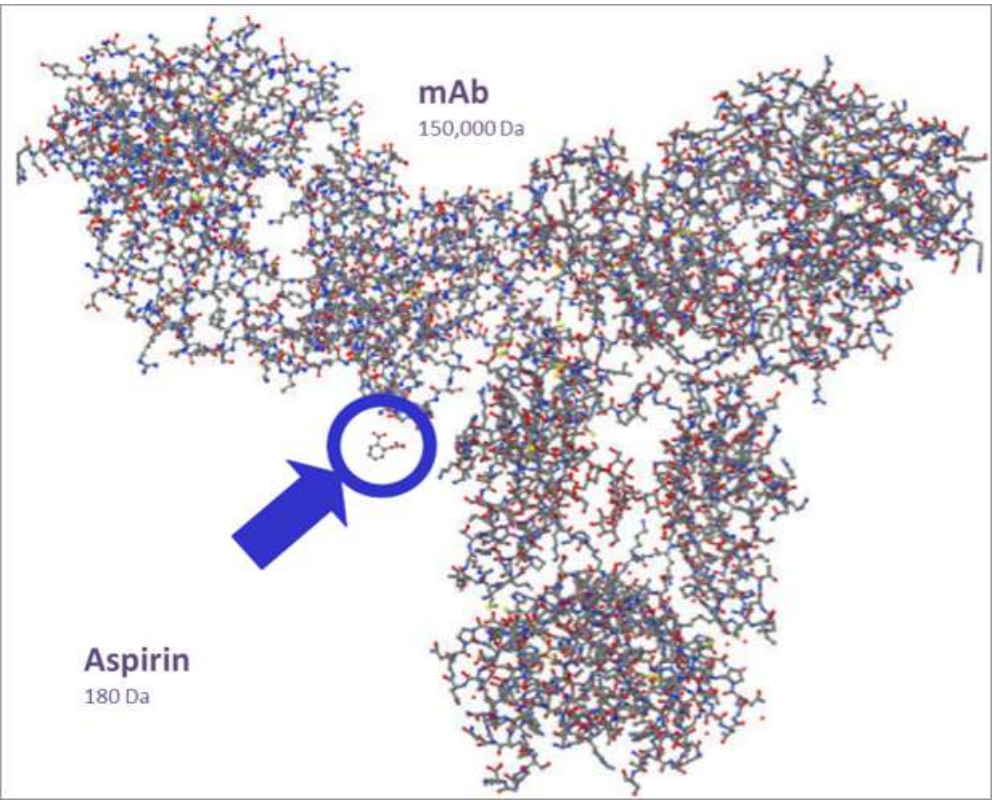
Πνευμονολόγος-Φυματιολόγος

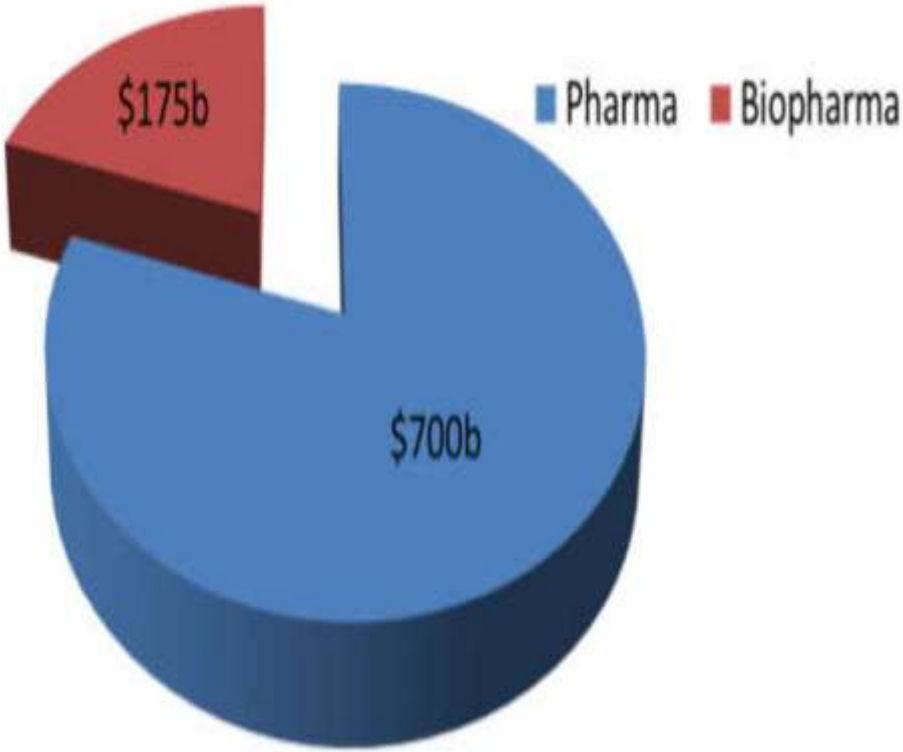
ΝΝΘΑ “Η ΣΩΤΗΡΙΑ”

ΑΝΤΙΦΥΜΑΤΙΚΟ ΤΜΗΜΑ
Μονάδα Πολυανθεκτικής Φυματίωσης
ΓΕΝΙΚΟ ΝΟΣΟΚΟΜΕΙΟ ΝΟΣΗΜΑΤΩΝ ΘΩΡΑΚΟΣ ΑΘΗΝΩΝ Η ΣΩΤΗΡΙΑ

Τι είναι οι βιολογικοί παράγοντες?

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





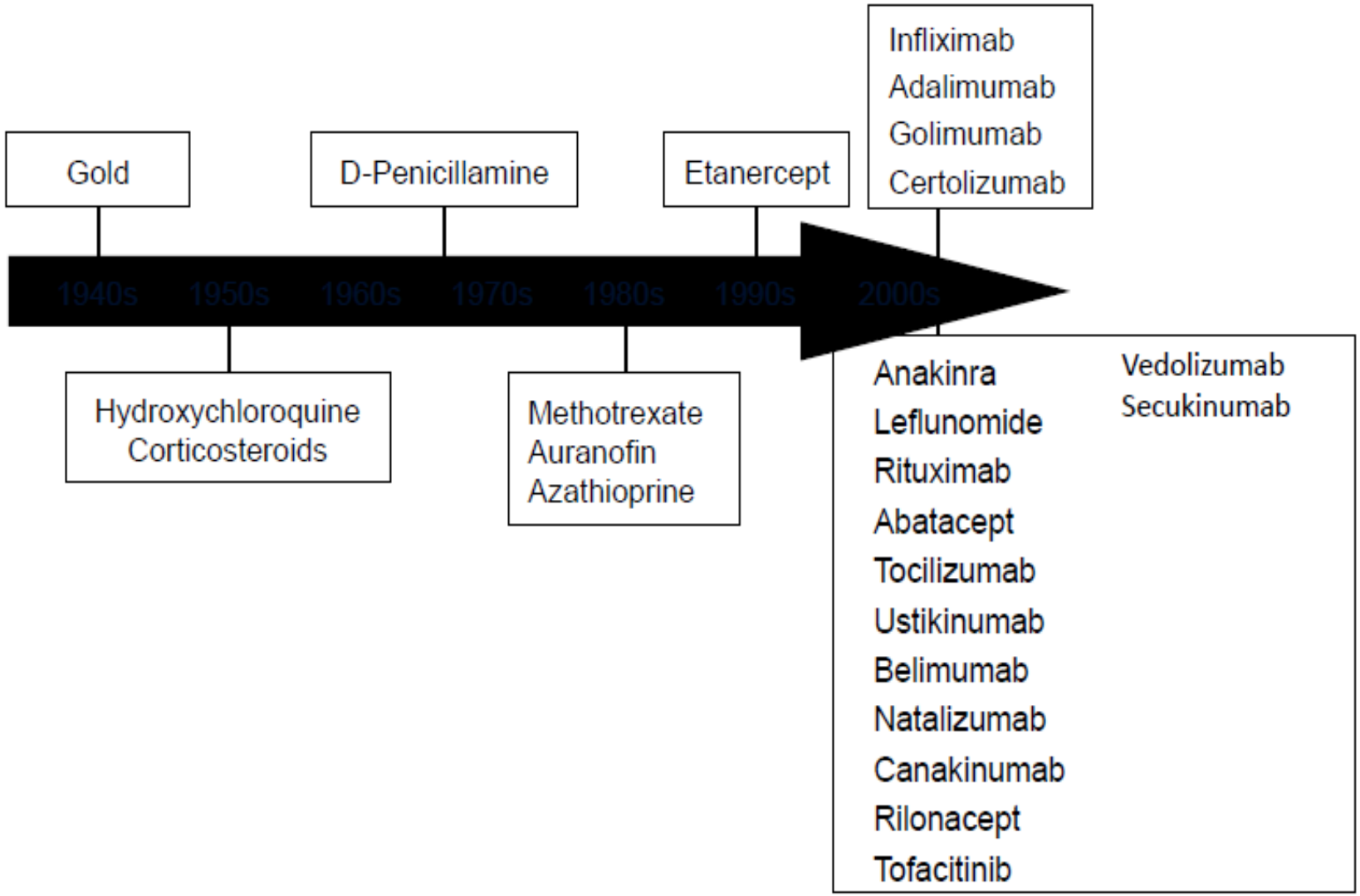
Βιολογικοί Παράγοντες

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

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

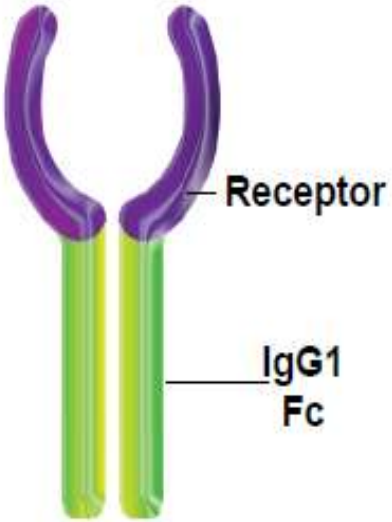
collagenase clostridium histolyticum (Xiaflex)
daclizumab (Zenapax)
daclizumab (Zinbryta)
daratumumab (Darzalex)
darbepoetin alfa (Aranesp)
denileukin diftitox (Ontak)
denosumab (Prolia, Xgeva)
dinutuximab (Unituxin)
dornase alfa (Pulmozyme)
dulaglutide (Trulicity)
ecallantide (Kalbitor)
eculizumab (Soliris)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

Βιολογικοί Παράγοντες για Αυτοάνοσα Νοσήματα



Three classes of anti-TNF and 5 drugs

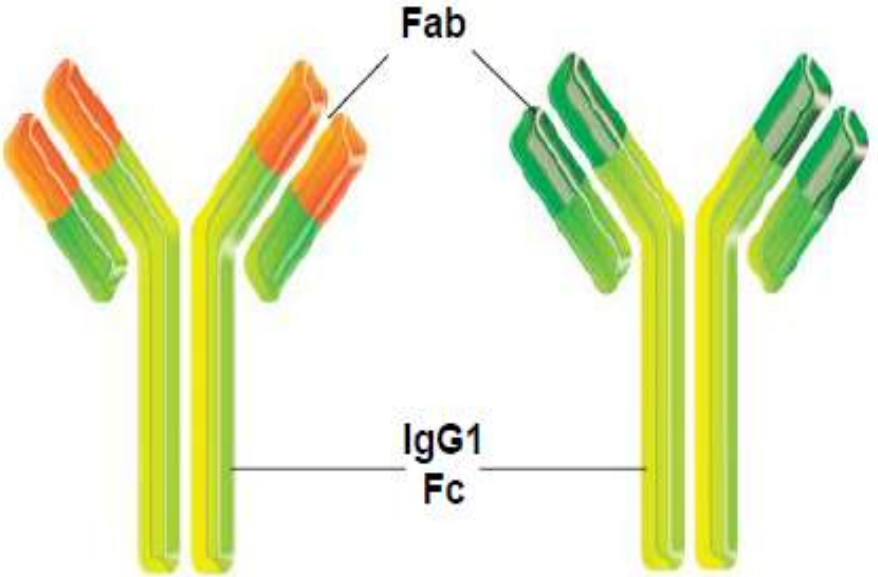
Etanercept (Enbrel®)



- Human recombinant receptor/Fc fusion protein

Infliximab (Remicade®)

Adalimumab (Humira®)
Golimumab (Simponi®)



- Monoclonal antibody

Certolizumab pegol (Cimzia™)

- PEGylated humanized Fab′ fragment

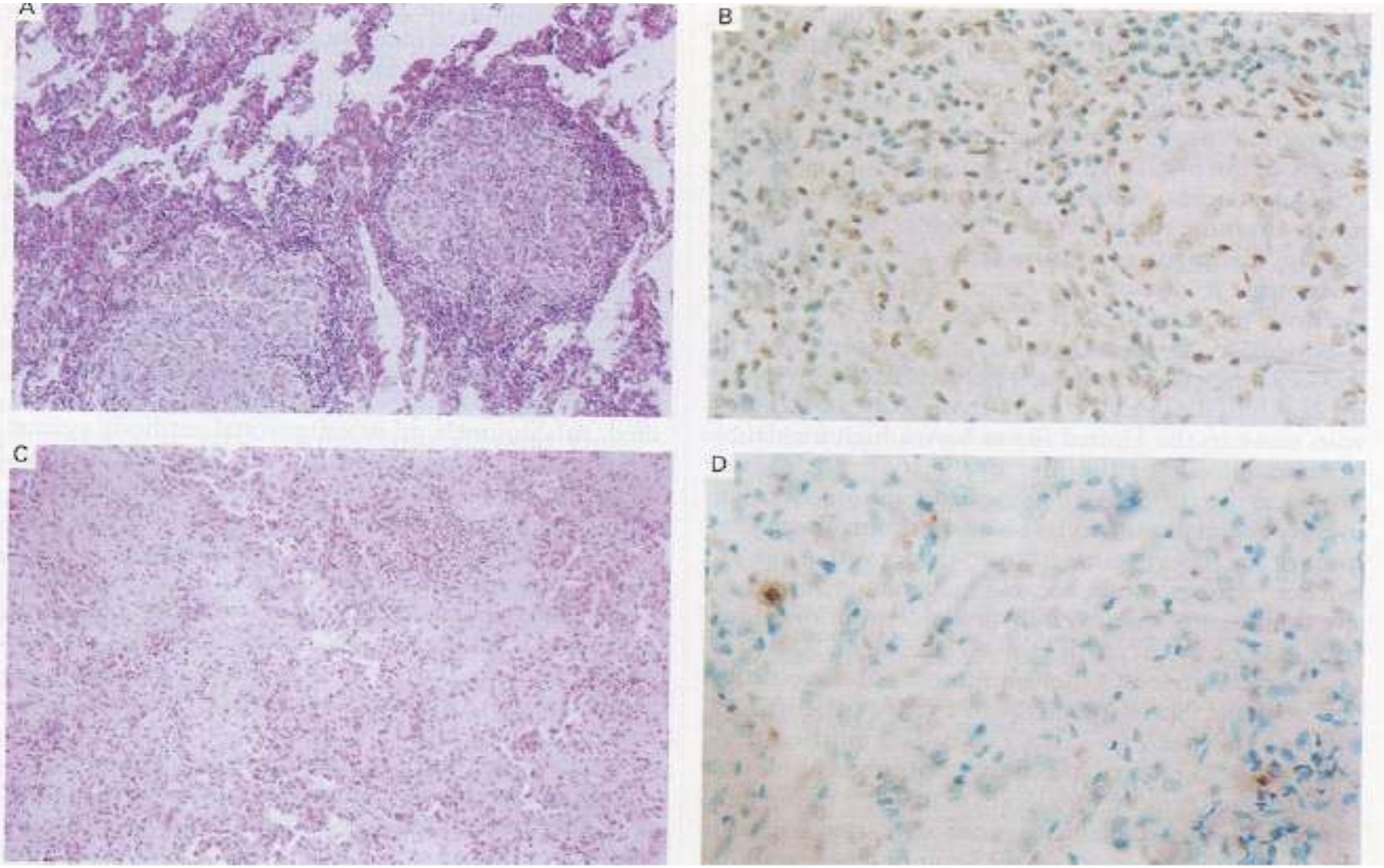
= murine = human

The New England Journal of Medicine

2001

TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH INFLIXIMAB, A TUMOR NECROSIS FACTOR α–NEUTRALIZING AGENT

JOSEPH KEANE, M.D., SHARON GERSHON, PHARM.D., ROBERT P. WISE, M.D., M.P.H., ELIZABETH MIRABILE-LEVENS, M.D., JOHN KASZNICA, M.D., WILLIAM D. SCHWIETERMAN, M.D., JEFFREY N. SIEGEL, M.D., AND M. MILES BRAUN, M.D., M.P.H.



Αντι-TNFα παράγοντες

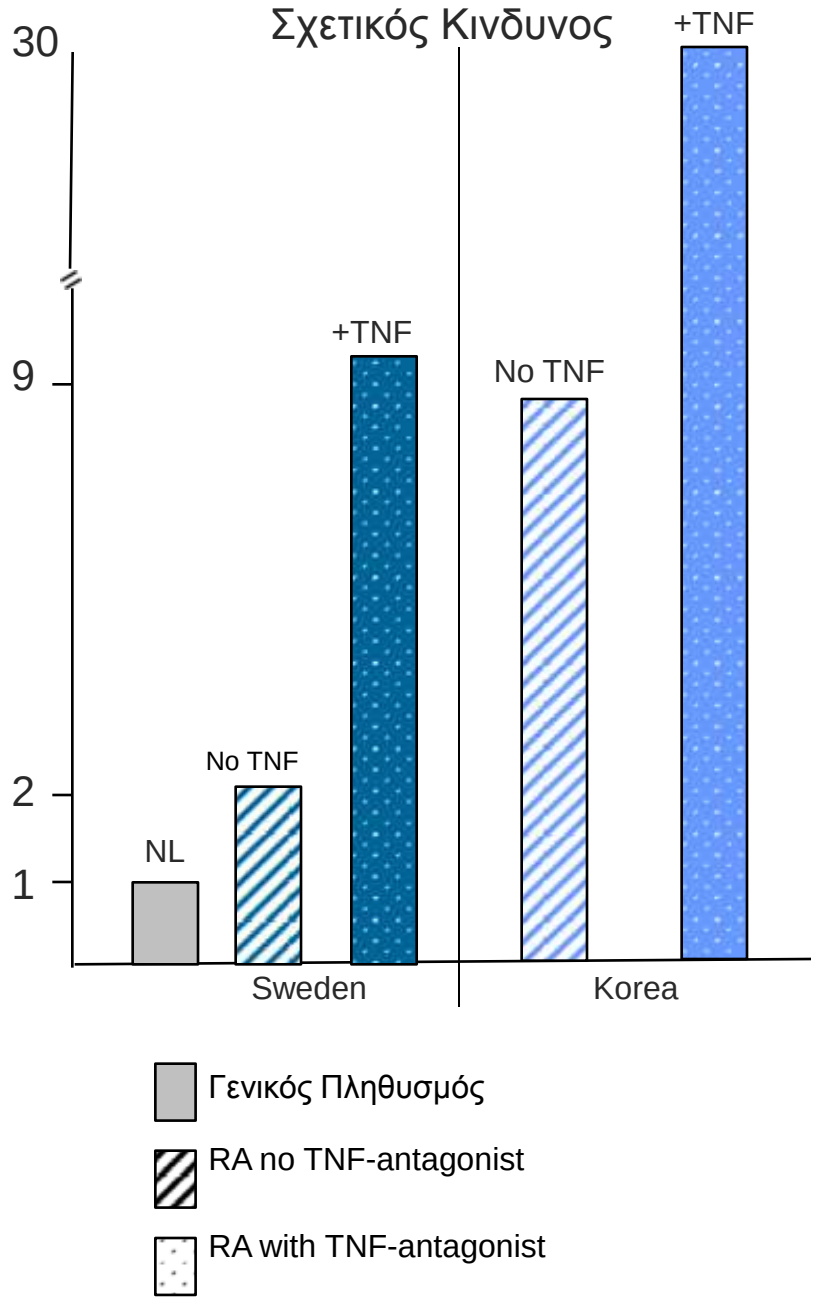
Table 1
Summary of currently available anti-tumour necrosis factor-α therapies

Agent (trade mark)	Type and mode of action	Approved indications	Off-label uses
Infliximab (Remicade®)	Human–mouse chimeric IgG1 monoclonal antibody	IBD (CD and UC), RA, AS, PsA, plaque psoriasis	Graft-versus-host disease, uveitis, Behçet's disease, skin disorders
Etanercept (Enbrel®)	Fusion protein of the soluble 75-kDa TNF-α receptor and human IgG1 antibody (hinge and FC regions)	RA, AS, JIA, PsA, plaque psoriasis	Pemphigus vulgaris, Behçet's disease, skin disorders
Adalimumab (Humira®)	Fully human IgG1 monoclonal antibody	IBD (CD and UC), RA, AS, JIA, PsA, plaque psoriasis, hidradenitis suppurativa and uveitis	Sarcoidosis, Behçet's disease, skin disorders
Golimumab (Simponi®)	Fully human IgG1 monoclonal antibody	UC, RA, AS, JIA, PsA	Plaque psoriasis, systemic lupus erythematosus, uveitis
Certolizumab pegol (Cimzia®)	Pegylated F(ab') fragment of humanized monoclonal antibody	CD (only FDA), RA, AS, PsA	Plaque psoriasis

TB Risk

- Κίνδυνος TB σε ασθενείς με PA
  - Στη Σουηδία: Οι ασθενείς με RA έχουν 2X κίνδυνο για TB
  - Στην Κορέα: 9X αύξηση κινδύνου TB

- Οι αναστολείς TNF αυξάνουν τον κίνδυνο TB 9- έως 30- φορές



Askling J, *et al.* Arthritis Rheum 52:1986-92, 2005

Seong SS, et al. 2007 Apr;34(4):706-11

Σχετικός Κίνδυνος ενεργού Φυματίωσης

TABLE 1 Drug-specific RR of TB

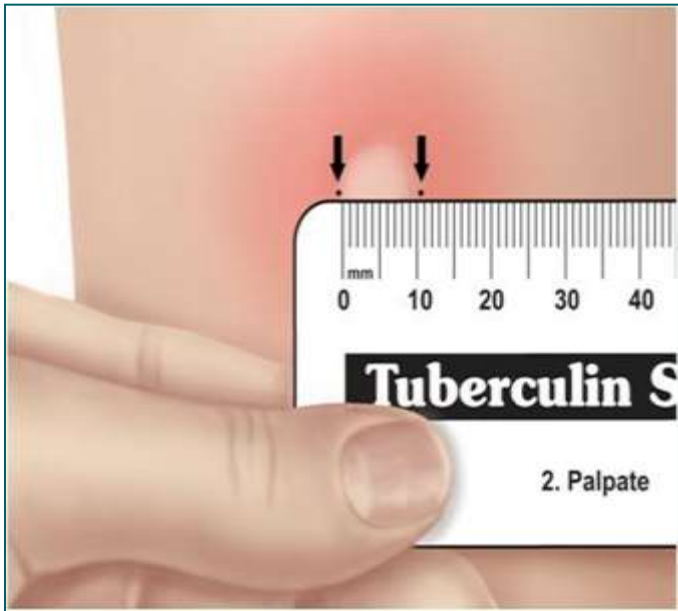
Biologic	FDA-approved indications (as of 1 November 2016)[a]	RR of TB compared to that in the general population
Adalimumab	AS, JIA, RA, Ps, PsA, Crohn's, UC	29.3 (95% CI, 20.3–42.4) (3) based on SIR (standardized for age and sex)
Infliximab	AS, RA, Ps, PsA, Crohn's, UC	18.6 (95% CI, 13.4–25.8) (3) based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

Humira
Remicade
Enbrel
Cimzia
Simponi
Mabthera
Roactemra
Entyvio
Stelara
Orencia

[a]AS, ankylosing spondylitis; Crohn's, Crohn's disease; JIA, juvenile idiopathic arthritis; Ps, plaque psoriasis; PsA, psoriatric arthritis; RA, rheumatoid arthritis; RCTs, randomized controlled trials; UC, ulcerative colitis.

Δερματική Δοκιμασία Αντίδρασης Φυματίνης (mantoux)

- Αναγνώριση μολυνθέντων
- Μέτρηση σκληρίας, όχι ερυθρότητας
- Καταγραφή διάστασης σε mm
- Εκπαίδευση στη διενέργεια
- Μέτρηση σε 48-72h



A. Ομάδα κινδύνου για την οποία mantoux ≥5mm θεωρείται θετική:

- Άτομα θετικά στον ιο HIV
- Άτομα με πρόσφατη επαφή (<2 έτη) με ασθενή με ενεργό φυματίωση
- Άτομα με ινώδη στοιχεία στην ακτινογραφία θώρακα, συμβατά με παλιά φυματίωση
- Ασθενείς μεταμοσχευμένοι και ανοσοκατεσταλμένοι (υπό anti-TNF-a παράγοντες, κορτικοειδή ≥ 15 mg ημερησίως για τουλάχιστον ένα μήνα)

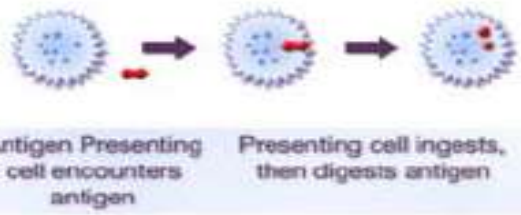
B. Ομάδα κινδύνου για την οποία mantoux ≥ 10 mm θεωρείται θετική:

- Έλληνες και μετανάστες διαμένοντες μόνιμα στην Ελλάδα

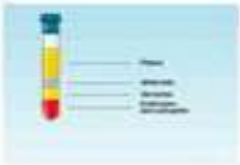
Δοκιμασίες έκκρισης IFN-γ

QuantiFERON-TB Gold-in-tube, T-SPOT.TB

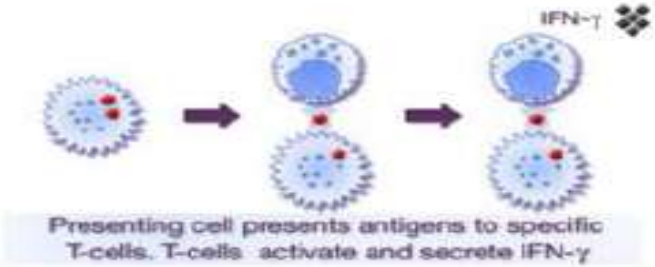
1. Antigen- presentation
(ESAT-6, CFP-10, TB7.7)



incubation



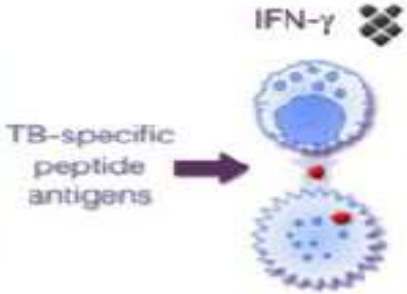
2. Ag-specific cytokine production (IFNγ)



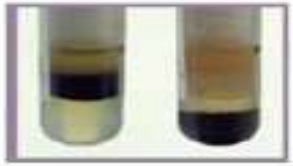
3. Cytokine quantification

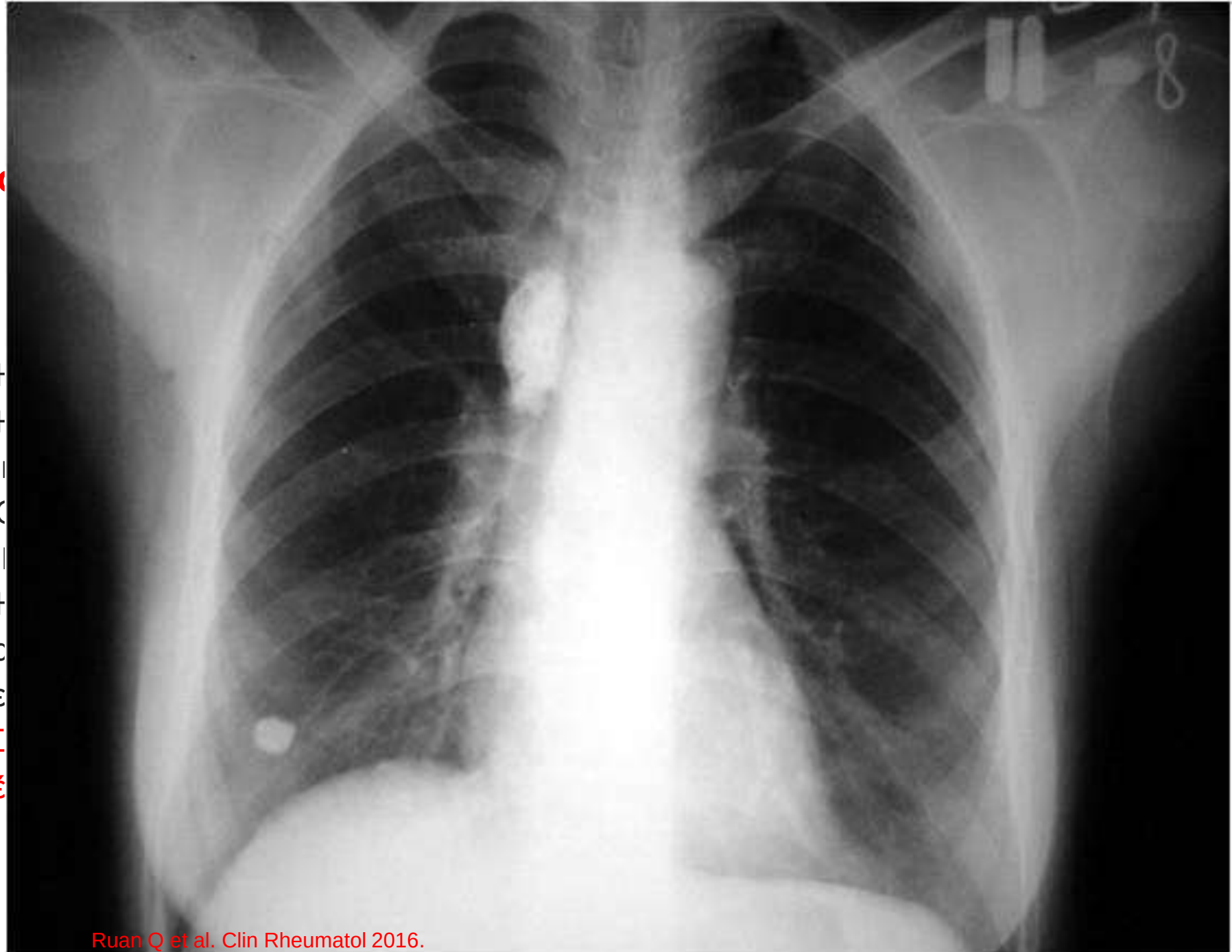
Using PBMC and EliSpot

If the antigen is TB-specific, only TB specific T-cells will activate and secrete IFN-γ



Using plasma and ELISA



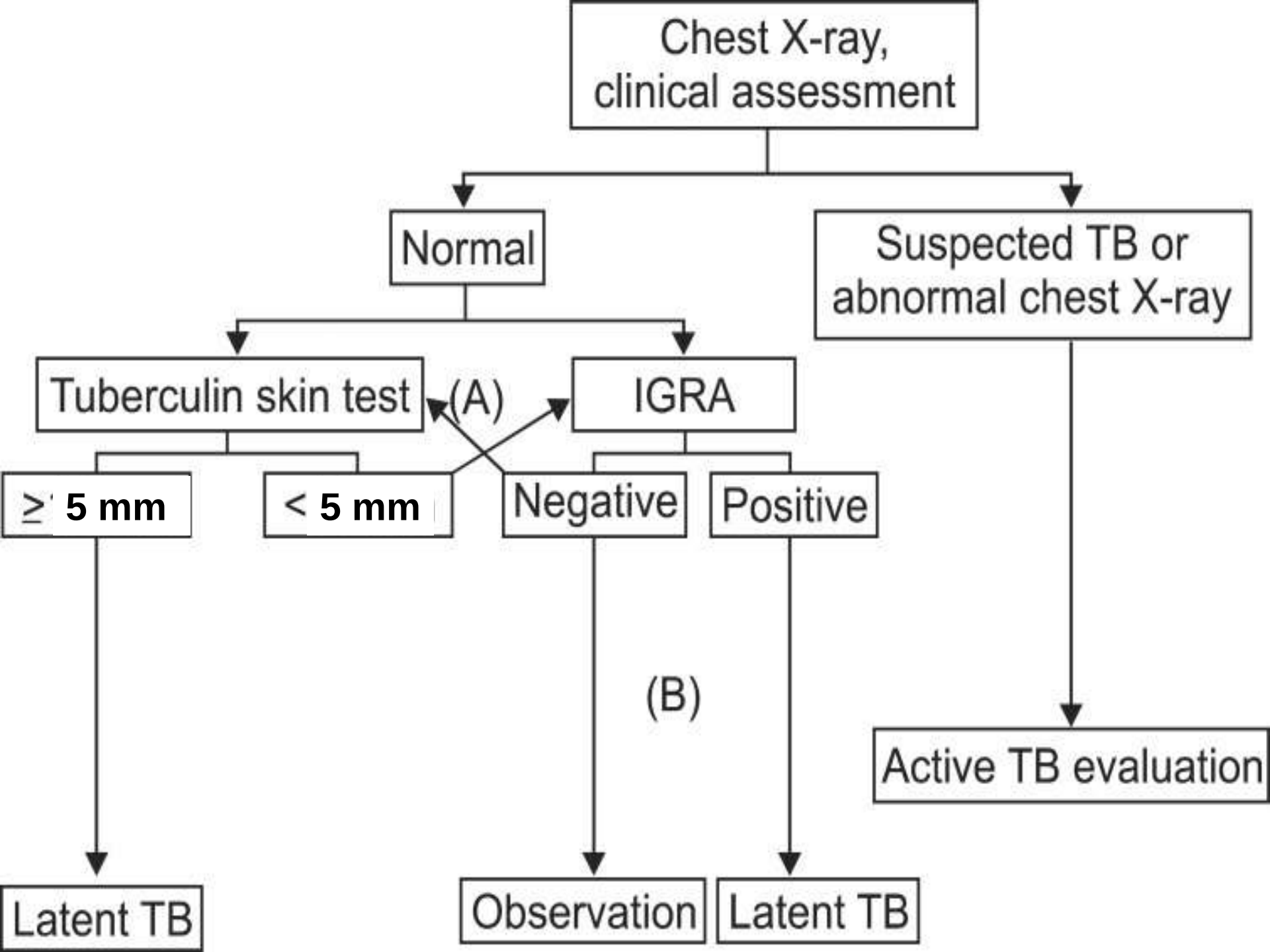


Ruan Q et al. Clin Rheumatol 2016.

Κατευθυντήριες Οδηγίες

Agency and/or country or region, year	LTBI screening tests	LTBI treatment regimen (duration in months, medication)	Anti-TNF-α starting delay	Repeat testing
Centers for Disease Control and Prevention, United States, 2004 and 2010 (update) (54, 55)	TST or IGRA, combined use of TST and IGRA supported Positive TST: ≥5 mm	9H	No definite recommendation, completion of LTBI treatment before anti-TNF-α therapy, if possible	Only in individuals at increased risk for TB infection
American College of Rheumatology, United States (56)	TST or IGRA	Not specified	1 mo	Annually in individuals with risk factor for future or ongoing TB exposure
Canada, 2013 (57)	TST or IGRA, combined (sequential) use of TST and IGRA supported	9H	No recommendation	Only in individuals at increased risk for TB infection
British Thoracic Society, United Kingdom, 2005 (58)	Use of risk stratification tables (and chest X ray) for patients on IST. TST performed only in patients not on IST (positive TST is ≥15 mm in BCG-vaccinated patients and ≥5 mm in non-BCG-vaccinated patients)	6H 3RH	≥2 mo Delay until completed LTBI treatment if abnormal chest X ray, history of TB	Not specified
France, 2003 (59, 60)	TST only Positive TST: ≥10 mm	2RZ 3RH 9H	≥3 wks	Not specified
Switzerland, 2007 (61)	IGRA only	9H 4R	1 mo	Not specified
TBNET International consensus, Europe (23)	TST or IGRA. TST performed only in patients without BCG. Positive TST: ≥10 mm	9–12H 3RH	4 wks	Not specified

European CDC(2018): Negative QFT-GIT followed by TST (cut off value≥ 5 mm) for the immunocompromised population is cost-effective for diagnosis


Chest X-ray, clinical assessment
Normal
Suspected TB or abnormal chest X-ray
Tuberculin skin test
(A)
IGRA
≥ 5 mm
< 5 mm
Negative
Positive
(B)
Active TB evaluation
Latent TB
Observation
Latent TB

Αποκλεισμός ενεργότητας

- Συνήθως με ακτινογραφία θώρακος: Μέτρια ευαίσθητη αλλά μη ειδική
- Έλεγχος πτυέλων: 100% ειδικός – χαμηλή ευαισθησία – μεγάλος χρόνος αναμονής
- Αναζήτηση συμπτωμάτων συμβατών με ενεργότητα: Μη ειδικά

Host-and traditional DMARD-related TB risk reactivation.

Host-related		Traditional DMARD-related	
Demographic characteristic and comorbidity	Estimated RR	Drug	Estimated RR
Age <50 years	2	Corticosteroids	2.4
Family history of TB	2.38	Methotrexate	3.4
Recent TB infection (<2 years)	15	Leflunomide	11.7
Former TB disease	2.69		
Exposure to active TB subjects	10.1	Cyclosporine	3.8
Cigarette smoker	2	Other (sulphasalazine, azathioprine, hydroxychloroquine)	1.6
Alcohol abuse	1.84		
Drug abuse	2.83		
Malnutrition, low body weight (BMI ≤ 20)	2		
Pso/PsA [24]	3.1		
Diabetes	3.11		
RA [21]	3.68		
AS [25]	3.9		
Silicosis	30		
Severe kidney disease	25		
Abnormal chest x-ray—with upper lobe fibronodular disease typical of healed TB infection	19		

Ο ρόλος της CT στη διάγνωση ενεργότητας

- Η CT πλεονεκτεί σε σύγκριση με CXR στη διάγνωση ενεργού νόσου 96% vs 48%

- Ευρήματα συμβατά με ενεργό TB στη CT:

    1. Πύκνωση στον κορυφοπίσθιο ή στους κορυφαίους των κάτω
    2. Κοιλοτική βλάβη (20-45%)
    3. Σύμπλεγμα μικροζιδίων-Tree in Bud βλάβες

Θεραπεία Λανθάνουσας Φυματικής Λοίμωξης

Εγκεκριμένα Θεραπευτικά σχήματα αγωγής λανθάνουσας ΤΒ

Φάρμακο	Διάρκεια	Διάστημα	Ολοκλήρωση
Ισονιαζίδη	6 - 9 Μήνες	Καθημερινά	• 180 δόσεις μέσα σε 9 μήνες (6μηνο σχήμα) • 270 δόσεις μέσα σε 12 μήνες (9μηνο σχήμα)
Ισονιαζίδη + Ριφαμπικίνη	3 μήνες	Καθημερινά	• 120 δόσεις μέσα σε 6 μήνες
Ριφαμπικίνη	4 μήνες	Καθημερινά	• 120 δόσεις μέσα σε 6 μήνες
Ισονιαζίδη & Ριφαπεντίνη	3 μήνες	Άπαξ εβδομαδιαίως DOT	• 12 δόσεις

Αποτελεσματικότητα

Η καθιέρωση του ελέγχου και της θεραπείας Λανθάνουσας Φυματίωσης στην Ισπανία (αρχείο BIOBADASER) μείωσε την επίπτωση ενεργού Φυματίωσης κατά 78% (IRR 0.22; 95% CI, 0.03 to 0.88; P = 0.008) και προσέγγισε την επίπτωση της Φυματίωσης σε ασθενείς με RA που δεν λαμβάνουν anti-TNF παράγοντα

Carmona L et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. Arthritis Rheum. 2005.

Ο βιολογικός παράγοντας πρέπει να ξεκινά κατά προτίμηση τουλάχιστον ένα μήνα μετά την έναρξη της αγωγής για λανθάνουσα φυματίωση

Holroyd CR et al. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis Rheumatology (Oxford). 2018

Παρακολούθηση

Δεν υπάρχει σαφής οδηγία για το ποιοι και αν πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για Λανθάνουσα ΤΒ

Σε ασθενείς με θετική mantoux που έχουν λάβει

Σε ασθενείς με αρνητική mantoux ή/και IGRA:

ΟΙ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΟΝΤΑΙ ΓΙΑ ΕΓΚΑΙΡΗ ΑΝΑΓΝΏΡΙΣΗ ΣΥΜΠΤΩΜΑΤΩΝ ΣΥΜΒΑΤΩΝ ΜΕ ΕΝΕΡΓΟ ΤΒ ΚΑΙ ΟΙ ΓΙΑΤΡΟΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΣΕ ΕΠΙΦΥΛΑΚΗ

εκτεταμένες αλλοιώσεις

•Ετησίως με ακτινογραφία θώρακος εφόσον υπάρχει αυξημένος επαναμόλυνσης

•Επί επαφής με ασθενή με μεταδοτική μορφή ενεργού ΤΒ

τον σημαντικό κίνδυνο ψευδούς μεταστροφής

•Επί επαφής με ασθενή με μεταδοτική μορφή ενεργού ΤΒ

Προβλήματα στην παρακολούθηση των ασθενών με αρνητική mantoux ή/και Quantiferon στον αρχικό έλεγχο

1) Οι βιολογικοί παράγοντες επηρεάζουν τη μεταστροφή κυρίως της mantoux και λιγότερο της Quantiferon (με την εξαίρεση του Infliximab)

To KW, Reino JJG, Yoo DH, Tam LS. Respirology 2013

2) Υπάρχει ένα σημαντικό ποσοστό ψευδούς μεταστροφής ανάλογα με την χρησιμοποιούμενη μέθοδο

•Σε προοπτικές μελέτες παρατήρησης το ποσοστό μεταστροφής κυμαίνεται από 0-37% για την mantoux, 0-12% για την QFT-GIT και 0-12% για το T-SPOT.TB

•Σε Ελληνική μελέτη 237 ασθενών με διάφορα ρευματικά νοσήματα το 29% είχαν μεταστροφή σε τουλάχιστον μια δοκιμασία χωρίς κανείς να ανάπτύξει ενεργό TB.

Hatzara C et al. Ann Rheum Dis. 2015.

Ενεργός Φυματίωση υπό anti-TNFa

1. Άτυπη παρουσίαση:

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

2. Μέσος χρόνος εμφάνισης από την έναρξη του anti-TNF παράγοντα

Infliximab (Inf) =12 εβδομάδες (1-52 εβδομάδες)

Etanercept (Etn) = 11,5 Μήνες (1-20 μήνες)

Keane J et al. *N Engl J Med.* 2001;345:1098-1104.

Mohan AK et al. *Clin Infect Dis.* 2004;39:295-299

Ενεργός Φυματίωση υπό anti-TNFa

• Η έναρξη της Αντιφυματικής αγωγής πρέπει να γίνεται άμεσα με την κλινική υποψία της νόσου, εν αναμονή μικροβιολογικής επιβεβαίωσης από κατάλληλο δείγμα και ανεξάρτητα από το ιστορικό λανθάνουσας φυματίωσης ή/και λήψης αγωγής στο παρελθόν

•Η θεραπεία με τον anti-TNFα παράγοντα θα πρέπει να διακόπτεται τη στιγμή της διάγνωσης ενεργού φυματίωσης, τουλάχιστον προσωρινά

•Δεν είναι σαφές ποιος είναι ο καταλληλότερος χρόνος για την επανέναρξη της του βιολογικού παράγοντα -συνήθως μετά την ολοκλήρωση της αντιφυματικής αγωγής-τουλάχιστον μετα την εντατική φάση θεραπείας (3 μήνες)

•Στην επανεισαγωγή θα πρέπει να προτιμάται παράγοντας με μικρότερο κίνδυνο

•Η Διάρκεια της αντιφυματικής θεραπείας θα πρέπει πιθανώς να παρατείνεται στους 9 μήνες

•Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται ανά εξάμηνο για 2 έτη μετά το πέρας της θεραπείας

•Οι ασθενείς θα πρέπει να εκπαιδεύονται για την αναγνώριση συμπτωμάτων συμβατών με υποτροπή της νόσου

Holroyd CR et al. Rheumatology (Oxford). 2018

Dobler CC et al. Microbiol Spectr. 2016

Σύνδρομο IRIS-Παράδοξη Αντίδραση

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

Rivoisy C, et al. Joint Bone Spine. 2016

- 65 Χρονών
- Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
- MTX από 1,5 έτους-Adalimumab από 6μήνου (χωρίς έλεγχο)
- Ιστορικό έκθεσης σε TB σε παιδική ηλικία
- Πρόθεση για αλλαγή παράγοντα (Golimumab)
- TST: 24mm-IQFT: + με Αρνητική CT Θώρακος
- Έναρξη αγωγής για LTBI με INH από ρευματολόγο και παραπομπή στο AI

Ασυμπτωματική

Συνέχιση αγωγής για LTBI (από διμήνου)

Ολοκλήρωση 9μηνου 10/17

8/2018 εμπύρετο παρατεινόμενο

9/18 Διάγνωση: Γενικευμένη TB (κεχροείδή-Περιτόναιου)

Στέλεχος Ευαίσθητο INH-RIF (μοριακά)

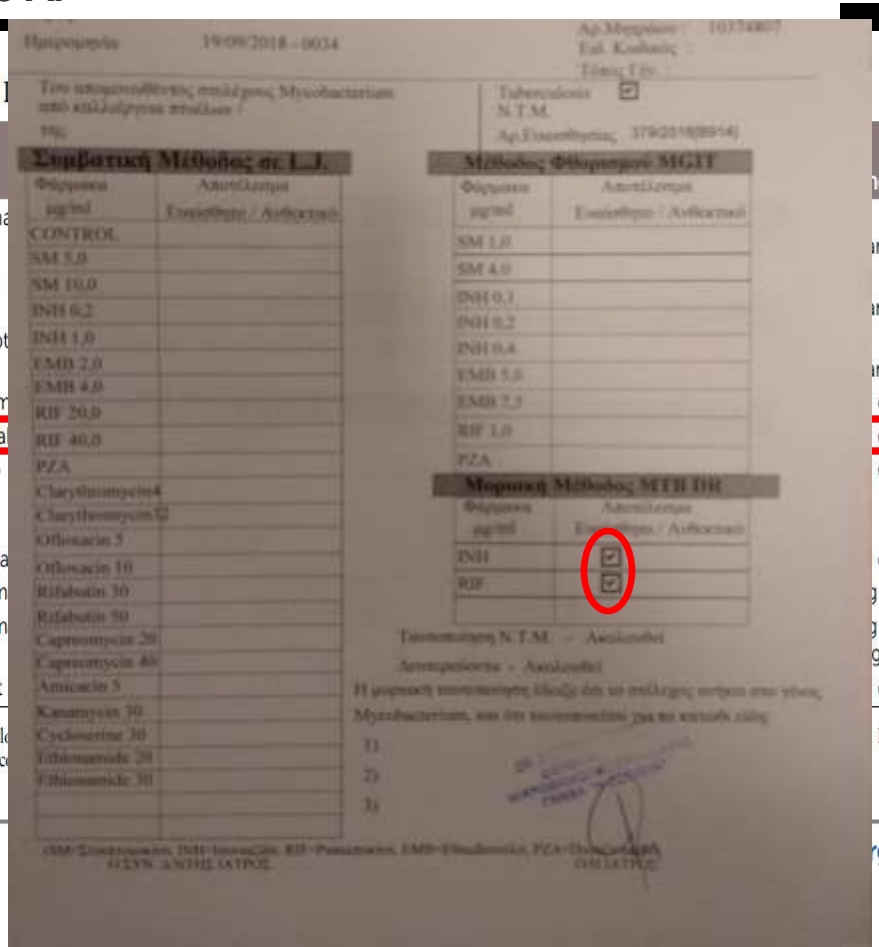


TABLE 1

Biologic	ne general population
Adalimuma	nd sex)
Infliximab	nd sex)
Etanercept	nd sex) 3.5
Certolizum	data from RCTs (4)
Golimuma	data from RCTs (5)
Rituximab	data from RCTs (6)
Tocilizuma	data from RCTs (7)
Vedolizum	g safety data (8)
Ustekinum	g safety data (9)
	gh infection and TB risk (10)
Abatacept	data from RCTs (6)

[a]AS, ankylo RA, rheumatoid arthritis; RCTs, randomized c

2 rg/MicrobiolSpectrum

Συμβατική Μέθοδος σε L.J.

Φάρμακα μg/ml	Αποτέλεσμα Ευαίσθητο / Ανθεκτικό
CONTROL	
SM 5.0	
SM 10.0	
INH 0.2	
INH 1.0	
EMB 2.0	
EMB 4.0	
RIF 20.0	
RIF 40.0	
PZA	
Clarythromycin4	
Clarythromycin8	
Ofloxacin 5	
Ofloxacin 10	
Rifabutin 30	
Rifabutin 50	
Capreomycin 20	
Capreomycin 40	
Amicacin 5	
Kanamycin 30	
Cycloserine 30	
Ethionamide 20	
Ethionamide 30	

Μέθοδος Φθορισμού MGIT

Φάρμακα μg/ml	Αποτέλεσμα Ευαίσθητο / Ανθεκτικό
SM 1.0	
SM 4.0	
INH 0.1	
INH 0.2	
INH 0.4	
EMB 5.0	
EMB 7.5	
RIF 1.0	
PZA	

Μοριακή Μέθοδος MTB DR

Φάρμακα μg/ml	Αποτέλεσμα Ευαίσθητο / Ανθεκτικό
INH	☑
RIF	☑

Επιλογή Βιολογικού Παράγοντα βάσει εκτιμώμενου κινδύνου

Table 2
SAFEBIO guidance for biologic choice in patients with RA, PsA, AS, and Pso stratified in different categories of TB risk.

Disease	Risk factors	Risk category	First biologic choice
Rheumatoid arthritis	DMARD + CS + no host-related RF	Low	Any
	DMARD + CS + 1 minor host-related RF	Intermediate	ABA, TCZ, ANK, ETN
	DMARD + CS + 2 or >2 minor host-related RFs	High	ABA, TCZ, ANK
	DMARD + CS + 1 major host-related RF		
Psoriatic arthritis	DMARD + CS + no host-related RF	Low	Any
	DMARD + CS + 1 minor host-related RF	Intermediate	ETN, UTK
	DMARD + CS + ≥2 minor host-related RFs	High	UTK
	DMARD + CS + 1 major host-related RF		
Ankylosing spondylitis	No host-related RF	Low	Any anti-TNF
	≤2 minor host-related RFs	Intermediate	ETN
	>2 minor host-related RFs	High	Try bisphosphonates
	1 major host-related RF		ETN (tight control for TB reactivation)
Psoriasis	DMARD + CS + no host-related RF	Low	Any
	DMARD + CS + 1 minor host-related RF	Intermediate	ETN, UTK
	DMARD + CS + ≥2 minor host-related RFs	High	UTK
	DMARD + CS + 1 major host-related RF		

Abbreviations. RF = risk factor; DMARD = disease modifying anti-rheumatic drug; CS = corticosteroids; ABA = abatacept; TCZ = tocilizumab; ANK = anakinra; ETN = etanercept; UTK = ustekinumab.

F. Cantini et al. Autoimmunity Reviews 2015
SAFEBIO Expert Panel

Συμπερασματικά

1. Οι ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες έχουν αυξημένη πιθανότητα **ενεργοποίησης** λανθάνουσας φυματικής λοίμωξης
2. Δεν ενοχοποιούνται **όλοι** οι βιολογικοί παράγοντες εξίσου
3. Ο έλεγχος για ΛΦ γίνεται προς την κατεύθυνση της **μέγιστης ευαισθησίας**
4. Επί **σημαντικής υποψίας** λανθάνουσας ΤΒ, ο έλεγχος είναι δευτερεύουσας σημασίας
5. Ο βιολογικός παράγοντας ξεκινά **1 μήνα** μετά την έναρξη της αγωγής
6. Η Θεραπεία για λανθάνουσα ΤΒ **ΔΕΝ** επαναλαμβάνεται
7. Η ενεργός ΤΒ υπό βιολογικό παράγοντα αναζητείται και θεραπεύεται **επιθετικά**
8. Οι παράγοντες θα πρέπει **να διακόπτονται** κατά τη διάρκεια της θεραπείας
9. Οι βιολογικοί παράγοντες μπορούν να τεθούν εκ νέου κατά προτίμηση μετά την ολοκλήρωση της αγωγής – **εναλλακτικοί παράγοντες**

ΕΥΧΑΡΙΣΤΩ