

Ο Απαραίτητος έλεγχος πριν και μετά την έναρξη της ανοσοκαταστολής

Μ. ΜΥΛΩΝΑΚΗ

Γαστρεντερολόγος

Τ. Επιμελήτρια Α'

Γενικό Κρατικό Νοσοκομείο

Νίκαιας



"Impression: Sunrise" by Claude Monet (1872).

Photo by Buyenlarge/Getty Images

- 23 ετών, φοιτήτρια στην Νομική
- Ιστορικό 2 ετών με κολικοειδές κοιλιακό άλγος υπογαστρίου μετά την λήψη τροφής.
- Ήπια μικροκυτταρική αναιμία και αύξηση της CRP.
- Κολονοσκόπηση: οιδηματώδης ειλεοτυφλική βαλβίδα με παρουσία εξελιώσεων και αδυναμία εισόδου στον τελικό ειλεό.
- MRE: εκτεταμένη νόσο του ειλεού με προσβολή τμηματική και παρουσία διατάσεων κατά τόπους.
- Οι βιοψίες είναι 'διαγνωστικές' για νόσο Crohn

Ποιος έλεγχος θεωρείται απαραίτητος προ της έναρξης της θεραπείας ?

1. TST και CT θώρακα
2. IGRA (interferon γ release assay) και A/Γ θώρακα
3. TST, IGRA και A/Γ θώρακα
4. Λήψη ιστορικού ταξιδίων ή/και επαφής με νοσούντες από TB
5. Ανίχνευση μυκοβακτηριδίου TB στα πτύελα με PCR
6. 3+4

Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease

Rahier JF et al. *Journal of Crohn's and Colitis* 2014;8 (6), 443–468

ECCO Statement OI 6C

- The immunomodulators commonly used in IBD and associated with an increased risk of infections include corticosteroids, thiopurines, methotrexate, calcineurin inhibitors, anti-TNF agents and other biologics [EL1].
- For corticosteroids, a total daily dose equivalent to = 20 mg of prednisolone for = 2 weeks is associated with an increased risk of infections [EL3].

Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease

- Each immunomodulator carries an increased risk of infection, although to a varying degree that has not yet been quantified.
- Of fundamental importance is the observation that combinations of immunomodulator therapy in IBD are associated with an incremental increase in the relative risk of opportunistic infection
 - three fold increased risk (OR 2.9, 95% CI 1.5–5.3) if any one immunomodulator was used, increasing substantially (OR 14.5, 95% CI 4.9–43) if two or more drugs were used concomitantly).⁷

ECCO Statement OI 6A

- Reactivation of latent TB in patients treated with anti-TNFs is increased and is more severe than in the background population [EL2].
- Latent TB should be diagnosed by a combination of patient history, chest X-ray, tuberculin skin test and interferon-gamma release assays (IGRA) according to local prevalence and national recommendations.
- Screening should be considered at diagnosis and always performed prior to anti-TNF therapy [EL5].
- IGRA are likely to complement the tuberculin skin test and are preferred in BCG-immunised individuals [EL1].

ECCO Statement OI 6B

- Patients diagnosed with latent TB prior to anti-TNF should be treated with a complete therapeutic regimen for latent TB [EL1]. In other situations, specialist advice should be sought.
- Chemotherapy for latent TB may vary according to geographic area or the patient's epidemiological background [EL5].
- When there is latent TB and active IBD, anti-TNF therapy should be delayed for at least 3 weeks after starting chemotherapy, except in cases of greater clinical urgency and with specialist advice [EL5].

ECCO Statement OI 6C

- When active TB is diagnosed, anti TB-therapy must be started, and anti-TNF therapy must be stopped but can be resumed after two months if needed [EL4].

ECCO Statement OI 8E

- The risk of *M. tuberculosis* infection in long term travellers to countries with high-endemicity is of similar magnitude to the average risk of the local population [EL2].
- Patients with IBD traveling for more than a month to a moderately or highly endemic area should be advised to be screened for latent tuberculosis. If negative, screening should be repeated approximately 8–10 weeks after returning [EL5].

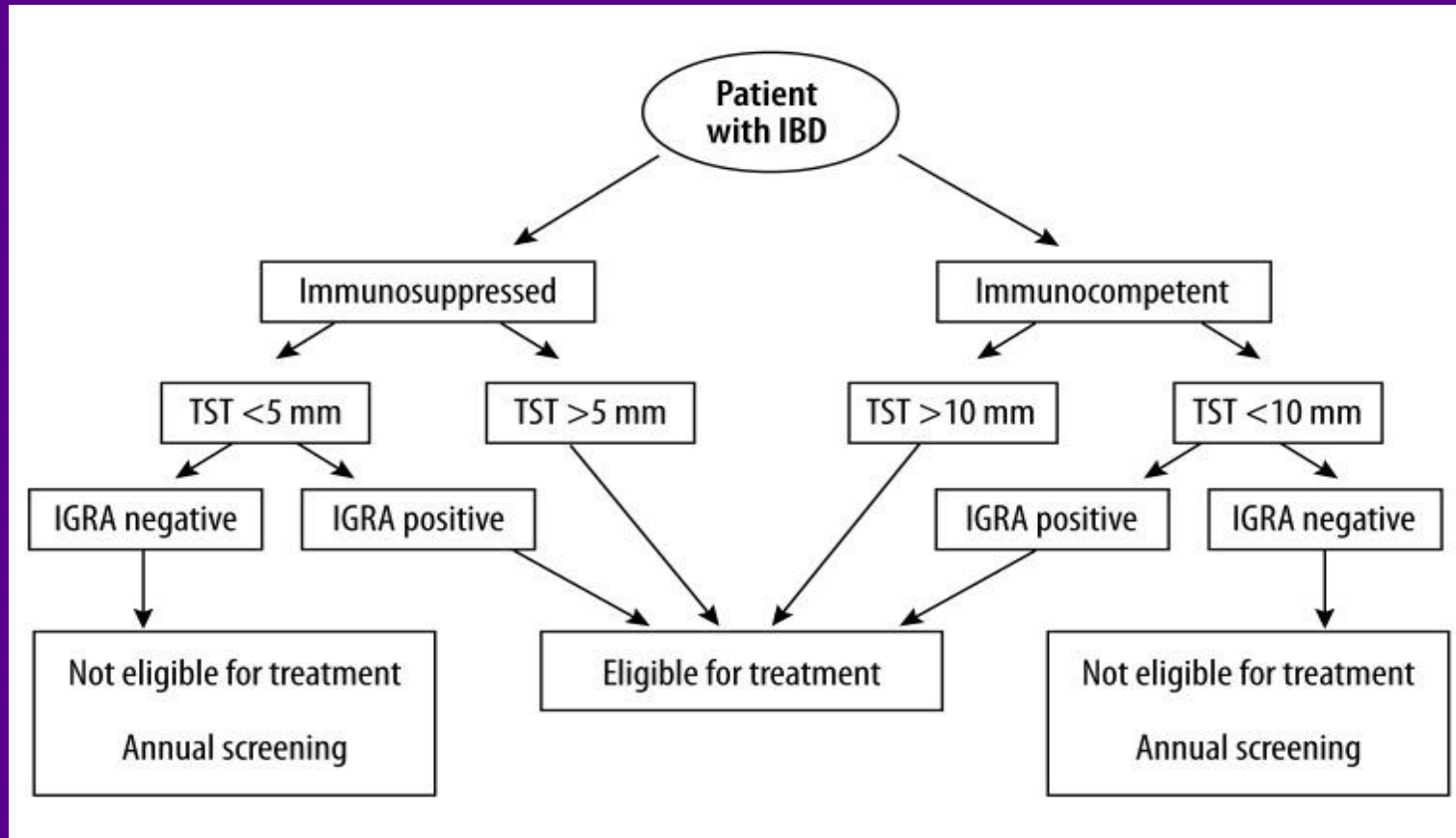
Ασθενείς με ΙΦΝΕ σε ανοσοκαταστολή

- Any TST = 5 mm should be considered positive for latent TB.
- IGRAs (interferon-gamma release assays) are more likely to be positive in persons who have recently been infected with *M. tuberculosis*, a group at particularly high risk for disease progression.²⁷⁷
- Another potential advantage of the IGRAs is that there is no cross-reactivity with the tuberculosis vaccine. Therefore, IGRAs may be particularly valuable in evaluating tuberculosis-infection status in persons who have received BCG vaccination as younger than 10 years old.
- Positivity was significantly influenced by immunosuppression.²⁷⁸
- Therefore, screening prior to initiation of IST should be considered, particularly in those on anti-TNF.

Second European evidence-based consensus on the prevention, diagnosis and management of opportunistic infections in inflammatory bowel disease

Whenever there is evidence of exposure to TB (regardless the results of the screening and after exclusion of active TB) or LTBI (positive TST and/or IGRA or changes in chest radiograph suggestive of previous untreated TB), preventive treatment should be offered before initiating biological therapy, as these patients have a high risk of progression to disease

Θεραπεία λανθάνουσας φυματίωσης: TST - IGRA



Λανθάνουσα Φυματίωση: επανέλεγχος

- Patients should be re-screened for LTBI if the previous screen had been negative and the patient had not started biologicals, to exclude possible infection in the meantime
- In the absence of a known contact with a TB patient, the screen would be valuable for 6 months.
- **In the event of contact with active TB, TB screening should be promptly performed and in the absence of disease and LTBI, chemoprophylaxis should be guaranteed.¹⁹**

Θεραπεία φυματίωσης και anti-TNF

- The optimal duration of anti-TB therapy has not been well defined[35] and to consider prolonged course (i.e., 9 months) may be prudent.
- The anti-TNF- α therapy should be discontinued temporarily and the time to restart these drugs are unknown[36].
- It is considered safe to delay anti-TNF- α resumption until the anti-TB therapy is finished, but biological therapy can be started after two months if patients require early resumption of anti-TNF- α agent and demonstrate favorable response to anti-TB therapy[35,44].

- Η ασθενής θα λάβει αγωγή με βουδεσονίδη 9mg per os
- Ανέφερε ότι έχει κάνει τα εμβόλια της στην παιδική ηλικία και ότι θυμάται ότι έχει νοσήσει από ανεμευλογία

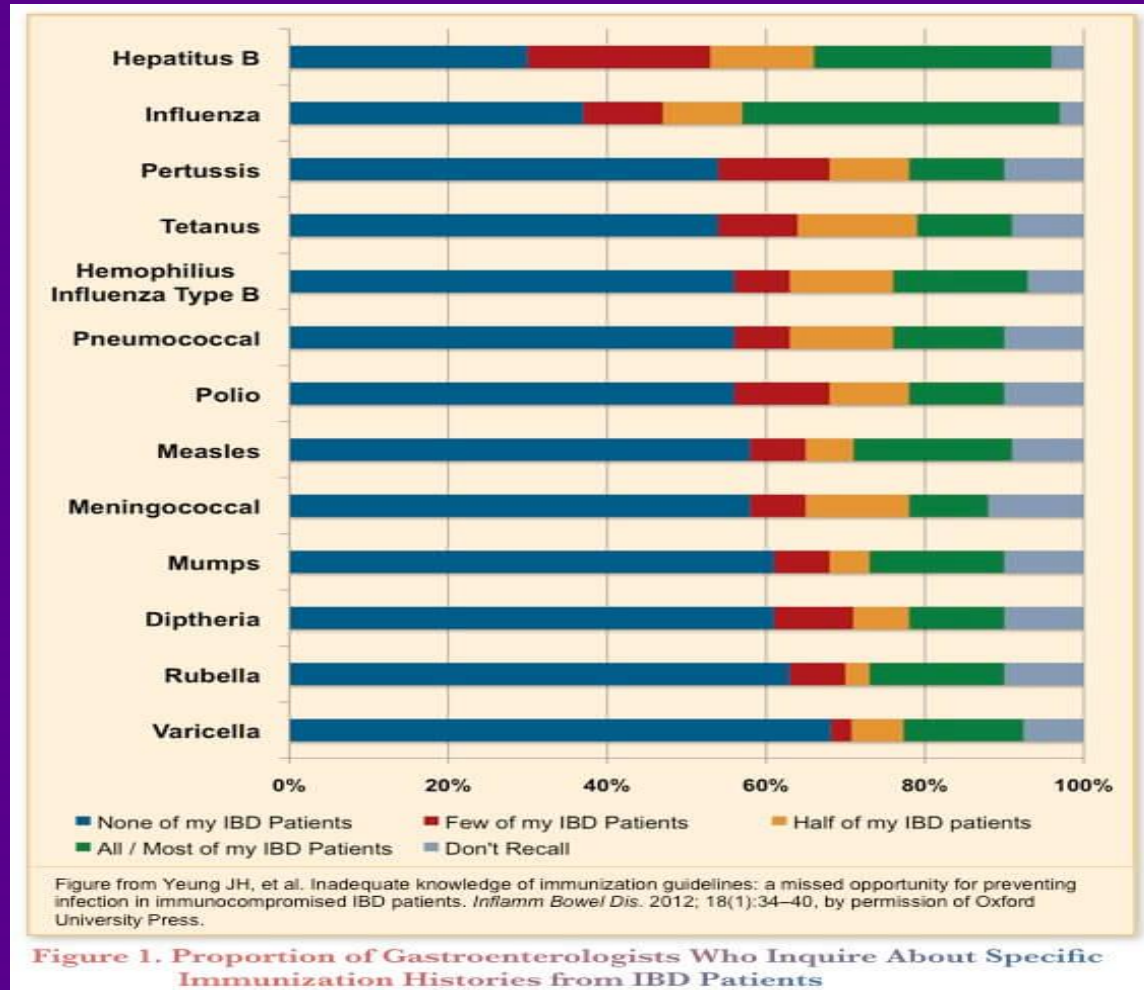
Ποιός έλεγχος αντισωμάτων θεωρείται απαραίτητος?

1. ελέγχουμε αντισώματα για ιλαρά, ερυθρά και παρωτίτιδα
2. ελέγχουμε αντισώματα για VZV
3. Ελέγχουμε αντισώματα για HBV, HCV, HIV, HAV
4. Ελέγχουμε αντισώματα για διφθερίτιδα , τέτανο, κοκκύτη , πολιομυελίτιδα, HSV, CMV
5. Όλα τα παραπάνω
6. 1+2+3

Σχεδιασμός Θεραπείας

- Στο μέλλον πιθανή χρήση ανοσοτροποποιητικών
- “Window of opportunity”
 - Τα εμβόλια είναι αποτελεσματικότερα
 - Τα ζωντανά εμβόλια είναι ασφαλή
- Σχεδιασμός Θεραπείας : κάποια εμβόλια (HBV, HPV) ολοκληρώνονται σε 6 μήνες

Αναζήτηση ιστορικού εμβολιασμών



Προτεινόμενος εμβολιασμός σε ασθενείς με ΙΦΝΕ

Table 1. Recommended Vaccines in IBD

Inactive Vaccines				
Vaccine	Population		Serology	Schedule
Diphtheria / Tetanus / Pertussis	All – Update if not given in last 10 years		No	TdaP x 1 dose and Td booster q10yrs
Pneumococcus	All		No	PCV13 and PPV23
Influenza	All		No	Annual
Hepatitis B	All – If anti-HBs titre <10 IU/mL		Yes	3 doses at 0,1,6 months
Hepatitis A	At risk – liver disease, travelers, men having sex with men		Yes	2 doses at 0,6 months
HPV	Males 9–26 and Females 9–45*		No	3 doses at 0,2,6 months
Meningococcus	High risk (traveler, splenectomy)		No	2 doses of quadrivalent conjugate vaccine
Live-attenuated Vaccines				
Vaccine	Considered Immune	Population	Serology	Schedule
Measles / Mumps / Rubella	2 documented doses of vaccine	Patients with unknown vaccine history Administer before immunosuppression starts	Yes	2 doses one month apart Wait 4 weeks before starting immunosuppression
Varicella	Positive serology Born before 1970		Yes	2 doses one month apart Wait 4 weeks before starting immunosuppression
Shingles	Shingles in the last 1 year	Age >= 50	Yes	One dose 4 weeks before immunosuppression; consider in those on biologics

Table adapted from Farraye F, et al. *Am J Gastroenterol.* 2017; 112(2):241–58.

ΈΛΕΓΧΟΣ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΩΝ: MMR

- Evidence of immunity is provided by one of the following:
 - (i) serological evidence of measles (measles IgG positive),
 - (ii) being born before 1960 (virtually everyone had natural measles) or
 - (iii) having documentary evidence of 2 doses of measles vaccine.
- Susceptible individuals should ideally be vaccinated prior to initiation of any immunomodulator therapy
- The two dose schedule of measles-containing live virus vaccines, given 4 weeks apart, affords lifelong protection.
- Immunomodulator therapy can then be initiated 3 weeks or more following the second dose.

ECCO Statement OI 4C

- At diagnosis of IBD, patients should be screened by history for susceptibility to primary VZV infection.
- Those without a clear history of chickenpox, shingles or receipt of two doses of varicella vaccine should be tested for VZV IgG [EL2].
- Where possible, seronegative patients should complete the two dose course of varicella vaccine at least 3 weeks prior to commencement of immunomodulator therapy [EL5].
- Subsequent immunisation can only be administered after a 3–6 month cessation of all immunosuppressive therapy [EL4]. Seronegative patients should receive timely post-exposure prophylaxis [EL4].

ECCO Statement OI 3F

- Testing for HIV is recommended for adolescent and adult patients with IBD, and should always precede commencement of immunomodulator therapy, based on reports of increased risk and severity of HIV-related infections in patients receiving immunomodulator therapy [EL4].
- However, immunomodulators are not necessarily contraindicated in HIV-infected patients [EL4].
- Re-testing is indicated for patients at risk.

EBV ΛΟΙΜΩΣΗ

- EBV IgG screening should be considered before initiation of immunomodulator therapy.^{176,183}
- Anti-TNF monotherapy could then be used in preference to thiopurines in EBV seronegative patients at the clinician's discretion.

ECCO Statement OI 3B

- All IBD patients should be tested for HBV (HBsAg, anti-HBAb, anti-HBcAb) at diagnosis of IBD to determine HBV status. In patients with positive HBsAg, viremia (HBV-DNA) should also be quantified [EL2].

ECCO Statement OI 3A

- Screening for hepatitis C (HCV) using antibody testing should be considered. If positive, it should be confirmed by detection of HCV RNA.
- This is important due to the potential risk of worsening liver function as a result of immunosuppressive therapy, concomitant infection with other viruses, (HBV/HIV) or by potentiating the effects of hepatotoxic medications [EL3].
- Immunomodulators may influence active chronic HCV (HCVAb +, HCV RNA +) infection. They are not contraindicated but should be used with caution [EL3].
- The decision depends on the severity of IBD and the stage of the liver disease. The risk that anti-viral therapy or drug interactions with IBD therapy might exacerbate IBD should be weighed cautiously when considering the need for HCV treatment [EL3].

ECCO Statement OI 4B

- Screening for HSV infection is not necessary prior to initiation of immunomodulator therapy [EL2].
- HSV infection is not a contraindication to immunomodulator therapy [EL2]. The need for oral suppressive antiviral therapy should be considered in patients with recurrent oral or genital HSV infection at commencement, or arising during immunomodulator therapy [EL2].
- If there is a clinical suspicion, HSV colitis is best excluded by immunohistochemistry or tissue PCR as a cause of immunomodulatory refractory IBD before increasing immunomodulator therapy [EL4].
- In the event of severe HSV disease during immunomodulator therapy, antiviral therapy should be initiated and immunomodulators discontinued until symptoms improve [EL4].

ECCO statement OI 4A

- Screening for CMV infection is not necessary before starting immunomodulator therapy [EL4].
- In patients with acute steroid-resistant colitis, CMV should be excluded, preferably by tissue PCR or immunohistochemistry, before increasing immunomodulator therapy [EL3].
- In case of severe steroid-resistant colitis with CMV detected in the mucosa during immunomodulator therapy, antiviral therapy should be initiated and discontinuation of immunomodulators considered until colitis symptoms improve [EL5].
- In case of systemic CMV disease, immunomodulator therapy must be discontinued [EL2].

Ποιός έλεγχος αντισωμάτων θεωρείται απαραίτητος?

1. ελέγχουμε αντισώματα για ιλαρά, ερυθρά και παρωτίτιδα
2. ελέγχουμε αντισώματα για VZV
3. Ελέγχουμε αντισώματα για EBV, HBV, HCV, HIV, HAV
4. Ελέγχουμε αντισώματα για διφθερίτιδα , τέτανο, κοκκύτη, πολιομυελίτιδα, HSV, CMV.
5. Όλα τα παραπάνω
6. 1+2+3

Αποτελέσματα εξετάσεων

- VZV IgG(+) , EBV IgG (+)
- (-) όλα τα υπόλοιπα (ερυθρά, ιλαρά, παρωτίτιδα, HbsAb, anti HCV, anti-HIV, anti HAV)
- Αναφέρει η ασθενής ότι ο οικογενειακός ιατρός θέλει οδηγίες για τον εμβολιασμό

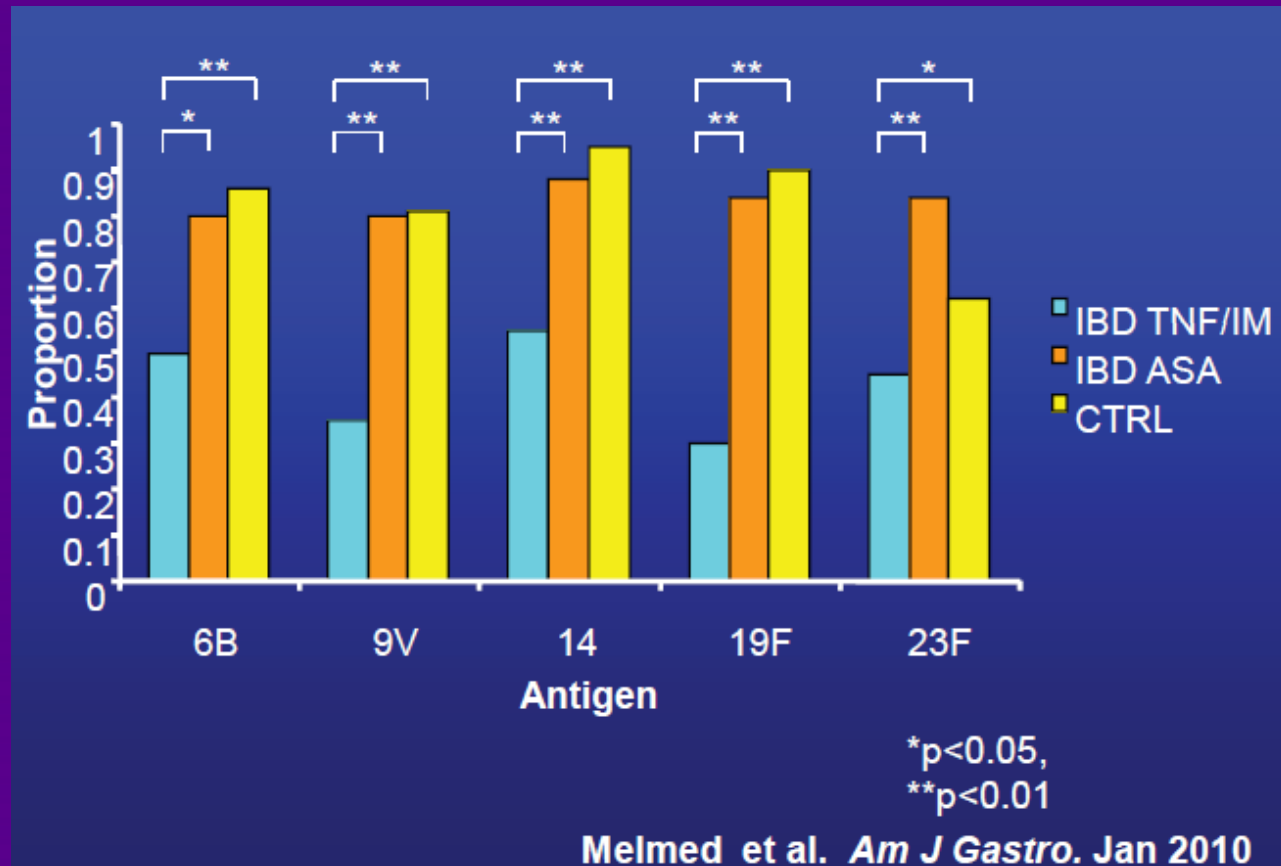
Ποια από τα παρακάτω εμβόλια πρέπει να κάνει η ασθενής?

1. HBV, MMR
2. Αντιγριππικό εμβόλιο
3. PCV13 (συνδεδεμένο με πρωτεΐνη)
4. PPSV23 (πολυσακχαριδικό εμβόλιο)
5. 1+2+3

ECCO Statement OI 4G

- Patients on immunomodulator therapy are considered to carry an enhanced risk for the development of severe influenza infection [EL5].
- Annual vaccination with trivalent inactivated influenza vaccine is an effective strategy to prevent influenza [EL1].
- The live attenuated vaccine is not recommended.
- Vaccination does not appear to have an impact on the activity of inflammatory bowel disease [EL3].
- Routine influenza vaccination of patients on immunomodulators is recommended in accordance with national guidelines [EL5].
- Seroconversion after influenza vaccine is reduced in patients receiving immunomodulator therapy, particularly in those on combination therapy [EL3].

Seroconversion to H1N1 antigens



Αντιγριππικός εμβολιασμός

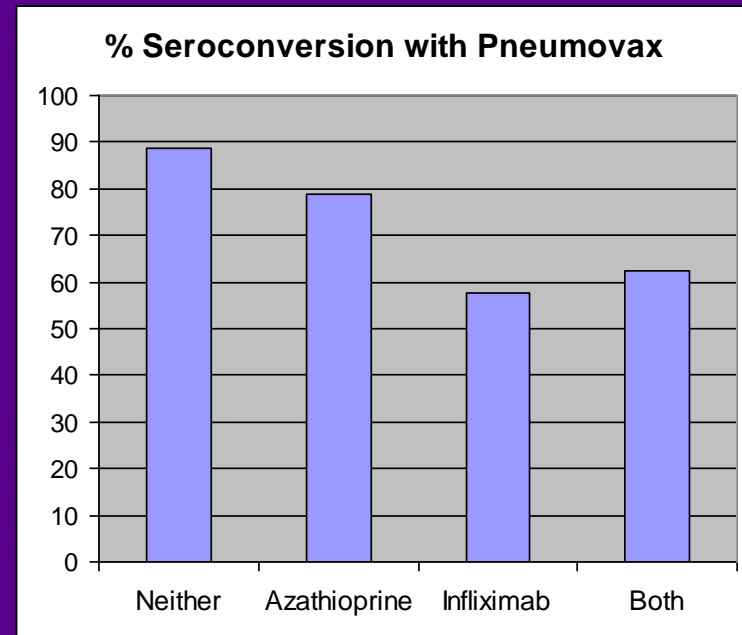
- However, compliance with these recommendations remains poor^{228,229} and definitive proof of benefit is circumstantial.²³⁰
- There is emerging data to suggest that influenza vaccination may be less effective in patients with IBD receiving immunosuppressants, particularly those receiving combination therapy.^{231–233}
- The use of anti-TNF monotherapy may also reduce response to vaccination.^{234,235}
- However, the immune response remains sufficient to warrant annual influenza vaccination. Influenza vaccination appears safe in patients with IBD and is not associated with a risk of flare of disease.²³

ECCO Statement OI 7A – ECCO Statement OI 7B

- Patients with IBD on immunomodulators are considered to be at risk for pneumococcal infections [EL4].
- Pneumococcal vaccination should be given shortly before initiation of immunomodulators [EL5]. Immunity to *S. pneumoniae* after polysaccharide vaccination is altered by immunosuppression [EL2].

Pneumococcal vaccination

- First vaccination recommended at age 19-26 in IBD
- Second vaccination 5 years later
- Infliximab reduces seroconversion



Gionata Fiorino, DDW 2011

Εμβολιασμός για πνευμονιόκοκκο

- Το 23-δύναμο πολυσακχαριδικό πνευμονιοκοκκικό εμβόλιο (PPSV23) έχει προταθεί για ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες εδώ και πολλά χρόνια.
- 2012: United States Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) συνιστά τόσο το PPSV23 και το 13-δύναμο σύζευγμένο εμβόλιο πνευμονιοκοκκικού (PCV13) για ανοσοκατεσταλμένους ενήλικες.
- Σύμφωνα με την ACIP, προτείνουμε ότι τα άτομα που λαμβάνουν TNF-άλφα αναστολέα να λαμβάνουν PCV13 επιπλέον PPSV23 ως ακολούθως:
 - Για ασθενείς που δεν έχουν λάβει προηγουμένως είτε PCV13 ή PPSV23, θα πρέπει να δοθεί, μία εφάπαξ δόση PCV13, ακολουθούμενη από μία δόση PPSV23 τουλάχιστον οκτώ εβδομάδες αργότερα.
 - Για τους ασθενείς οι οποίοι έχουν λάβει προηγουμένως μία ή περισσότερες δόσεις PPSV23, •πρέπει να χορηγείται μία εφάπαξ δόση PCV13 ένα ή περισσότερα χρόνια μετά την τελευταία δόση PPSV23
 - Για τους ασθενείς που χρειάζονται επιπλέον δόσεις του PPSV23, η πρώτη δόση θα πρέπει να δοθεί όχι νωρίτερα από οκτώ εβδομάδες μετά το PCV13 και τουλάχιστον πέντε χρόνια μετά την τελευταία δόση του PPSV23

ECCO Statement OI 3C

- HBV vaccination is recommended in all HBV anti-HBcAb seronegative patients with IBD. [EL1].
- Efficacy of hepatitis B vaccination is impaired in IBD, probably by the disease itself and by anti-TNF drugs.
- Anti-HBs response should be measured after vaccination.
- Higher doses of the immunizing antigen may be required to provide protection [EL 2].
- Maintenance of HBs antibody should be monitored in patients at risk [EL 5].

- The administrations of accelerated double-dose at 0,1,2 months followed by re-vaccination (0, 1, and 2 months) at a double dose if no adequate response is achieved has demonstrated a better efficacy than the standard schedule (60 to 70% efficacy).⁷⁰
- The serological response should be assessed 1 to 2 months after the last dose. Since many patients will lose seroprotection after successful vaccination (18% per patient-year), levels of anti-HBs > 100 IU/l are advisable to achieve adequate seroprotection particularly if anti-TNF treatment is planned.⁷¹ On the other hand, a unique booster dose has demonstrated to restore immune response in pediatric patients who had lost seroprotection and is the recommended schedule in these cases.⁷² The frequency of monitoring is not well established but check-ups for anti-HBs yearly or every 2 years seems reasonable mainly in countries with intermediate and high endemicity

ECCO Statement OI 8C

- All patients with IBD should have Hepatitis A vaccination according to guidelines for the general population before travel to endemic areas.
- The normal two dose schedule should be completed, preferably before travel [EL5].
- Response to Hepatitis A immunisation in IBD patients on immunomodulators should be checked by serological assay [EL5].

ΠΡΟΛΗΨΗ ΗΡV ΛΟΙΜΩΣΗΣ

- ΗΡV infection is considered to be the necessary aetiological agent for cervical cancer and intra-epithelial neoplasia.
- Preventive measures include ΗΡV vaccination and regular Pap-test screening.²⁰²

- Η ασθενής παρουσιάζει επιδείνωση του κοιλιακού άλγους, αύξηση της CRP
- Αποφασίζεται η χορήγηση infliximab ταυτόχρονα με αζαθειοπρίνη

Εμβόλια με ζωντανούς οργανισμούς

Αντένδειξη ο εμβολιασμός σε ανοσοκατεσταλμένους

- BCG
- **MMR**
- Intranasal H1N1
- Oral Typhoid
- Oral Polio
- Smallpox (*Vaccinia*)
- Zoster: (if on >20 mg/day prednisone)
- Yellow Fever



Αντένδειξη εμβολιασμού MMR

- When vaccination is not possible due to ongoing immunomodulator treatment, household contacts should be vaccinated so that the patient can be indirectly protected.
- Measles vaccine can safely be given to immunocompetent individuals without prior testing as additional doses do not pose a problem.
- It is important to establish measles-status even if vaccination is not feasible prior to immunomodulator therapy. This is to facilitate prompt administration of measles post-exposure prophylaxis with human immunoglobulin or intravenous immunoglobulin to susceptible immunocompromised patients.

Ποια από τα παρακάτω εμβόλια πρέπει να κάνει η ασθενής?

1. HBV, MMR
2. Αντιγριππικό εμβόλιο
3. PCV13 (συνδεδεμένο με πρωτεΐνη)
4. PPSV23 (πολυσακχαριδικό εμβόλιο)
5. 1+2+3

- Ασθενής 60 ετών με ελκώδη ορθοσιγμοειδίτιδα από 5 έτη υπό μεσαλαζίνη.
- Από 10ημέρου παρουσιάζει υποτροπή με βλενοαιματηρές κενώσεις (3-5/24h) και τεινισμό.
- Ο ασθενής παρουσιάζει ιστορικό HBV λοίμωξης (HbsAg)+, anti-Hbc IgG +, HbeAg -, anti-Hbe+ HBV DNA < 2.000 IU/ml.

Ποια θεραπεία θα λάβει ο ασθενής?

1. Έναρξη πρεδνιζολόνης per os σε δόση 40mg
2. Χορήγηση υποκλυσμών μεσαλαζίνης
3. Αύξηση της δόσης της μεσαλαζίνης από του στόματος σε 4,8gr ημερησίως
4. Έναρξη προφυλακτικής αντιικής αγωγής για την ηπατίτιδα Β
5. 2+3+4

ΚΑΤΕΥΘΥΝΤΗΡΙΕΣ ΟΔΗΓΙΕΣ ΤΗΣ
ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΕΤΑΙΡΕΙΑΣ ΜΕΛΕΤΗΣ
ΗΠΑΤΟΣ (ΕΕΜΗ) ΓΙΑ ΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ
ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΝΕΡΓΟΠΟΙΗΣΗΣ ΤΟΥ ΙΟΥ
ΤΗΣ ΗΠΑΤΙΤΙΔΑΣ Β ΚΑΤΑ ΤΗ ΧΟΡΗΓΗΣΗ
ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΑΛΤΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ

ΕΕΜΗ, ΙΟΥΝΙΟΣ 2015

Ασθενείς υψηλού κινδύνου

Θεωρούνται οι ασθενείς με κίνδυνο ενεργοποίησης του HBV >10%.

- **HBsAg(+)** ασθενείς που πρόκειται να λάβουν μέτριες (10-20mg πρεδνιζολόνης ή αναλόγων) ή υψηλές δόσεις (>20 mg πρεδνιζολόνης ή αναλόγων) κορτικοστεροειδών για διάστημα >4 εβδομάδων.

Ασθενείς υψηλού κινδύνου

Σύσταση 3: Οι ασθενείς υψηλού κινδύνου ΠΡΕΠΕΙ να λαμβάνουν προφυλακτική θεραπευτική αγωγή με αντιικό φάρμακο.

Σύσταση 4: Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά ιδανικά 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της ανοσοκαταστολής και να συνεχίζεται για 12 μήνες μετά την ολοκλήρωσή της

Ασθενείς μέτριου κινδύνου

Θεωρούνται οι ασθενείς με κίνδυνο ενεργοποίησης του HBV1-10%.

- HBsAg(+) ή HBsAg(-)/anti-HBc(+)ασθενείς που πρόκειται να λάβουν anti-TNFαπαράγοντες ή αναστολείς άλλων κυτταροκινών ή ιντεγρινών
- HBsAg(+)ασθενείς που πρόκειται να λάβουν χαμηλές δόσεις κορτικοστεροειδών (<10 mg πρεδνιζολόνης ή αναλόγων) για διάστημα >4 εβδομάδων.
- HBsAg(-)/antiHBc(+)ασθενείς που πρόκειται να λάβουν μέτριες (10-20mg πρεδνιζολόνης ή αναλόγων) ή υψηλές δόσεις (>20 mg πρεδνιζολόνης ή αναλόγων) κορτικοστεροειδών για διάστημα >4 εβδομάδες.

Ασθενείς μέτριου κινδύνου

Σύσταση 5: Οι ασθενείς μετρίου κινδύνου ΠΡΟΤΕΙΝΕΤΑΙ να λαμβάνουν προφυλακτική θεραπευτική αγωγή με αντιικό φάρμακο

Σύσταση 6: Η θεραπεία πρέπει να ξεκινά ιδανικά 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της ανοσοκαταστολής και να συνεχίζεται για τουλάχιστον 6 μήνες μετά την ολοκλήρωσή της.

Σύσταση 7: Ασθενείς μέτριου κινδύνου [ειδικά όσοι έχουν HBsAg(-)] που δεν επιθυμούν να λάβουν ή για οποιονδήποτε λόγο δεν ξεκινούν προφυλακτική θεραπεία, θεωρώντας ότι ο κίνδυνος ενεργοποίησης είναι μικρός πρέπει να τίθενται σε στενή παρακολούθηση

Ασθενείς χαμηλού κινδύνου

- **Σύσταση 8:** Γενικώς, οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου ΔΕΝ χρειάζονται προφυλακτική θεραπευτική αγωγή παρά μόνο το συνήθη έλεγχο.
- **Σύσταση 9:** Εντούτοις, σε αρριετές οδηγίες ηπατολογικών εταιρειών όλοι οι HBsAg(+) ασθενείς και συνεπώς και αυτοί που λαμβάνουν συστηματικά συνήθη ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ. αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη) προτείνεται να λαμβάνουν προφυλακτική θεραπευτική αγωγή με αντιικό φάρμακο, όπως οι ασθενείς μέτριου κινδύνου.

Ασθενείς χαμηλού κινδύνου

- **Σύσταση 8:** Γενικώς, οι ασθενείς χαμηλού κινδύνου ΔΕΝ χρειάζονται προφυλακτική θεραπευτική αγωγή παρά μόνο το συνήθη έλεγχο.
- **Σύσταση 9:** Εντούτοις, σε αριετές οδηγίες ηπατολογικών εταιρειών όλοι οι HBsAg(+) ασθενείς και συνεπώς και αυτοί που λαμβάνουν συστηματικά συνήθη ανοσοκατασταλτικά φάρμακα (π.χ. αζαθειοπρίνη, 6-μερκαπτοπουρίνη, μεθοτρεξάτη) προτείνεται να λαμβάνουν προφυλακτική θεραπευτική αγωγή με αντιικό φάρμακο, όπως οι ασθενείς μέτρου κινδύνου.

Ενεργοποίηση HBV σε ασθενείς υπό ανοσοκατασταλτική αγωγή

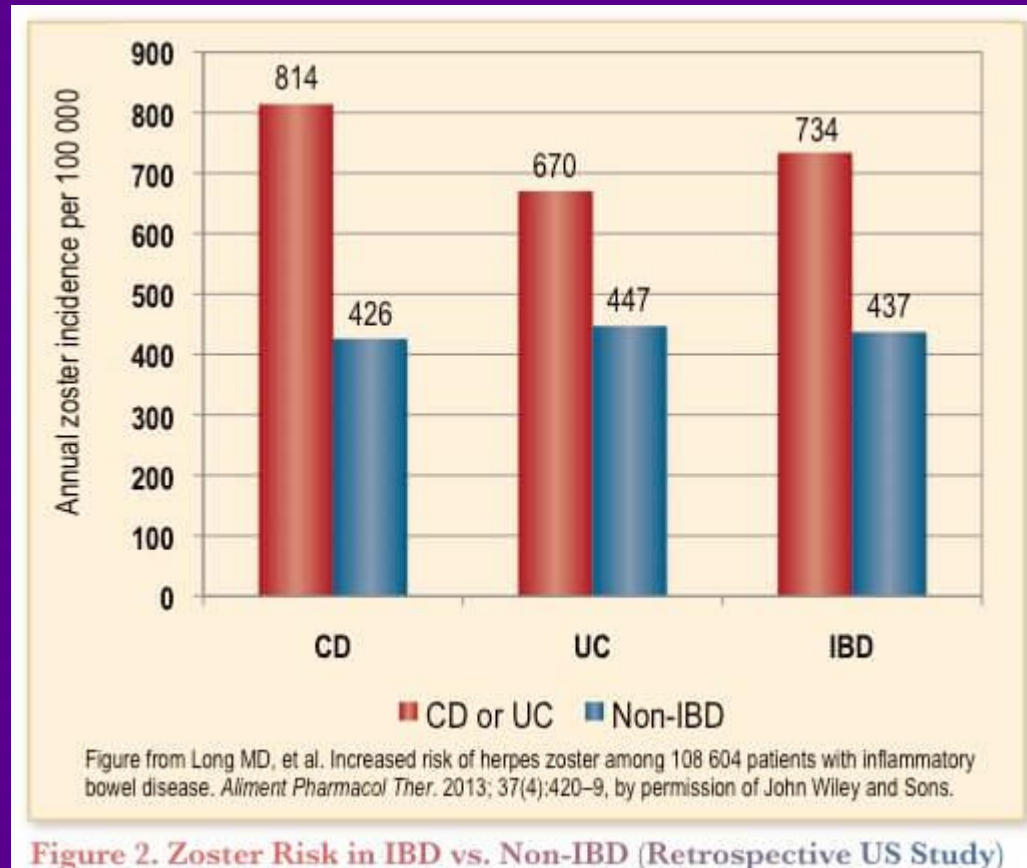
- Άμεση έναρξη θεραπείας
- Τα κριτήρια διάγνωσης της ενεργοποίησης του HBV είναι τα ακόλουθα:
 - α) Σε ασθενείς με HBsAg (+), ενεργοποίηση του HBV ορίζεται ως η αύξηση των επιπέδων του HBV DNA $\geq 2 \log_{10}$ IU/ml, εφόσον το HBV DNA ήταν αρχικά ανιχνεύσιμο, ή η επανεμφάνιση του HBV DNA, εφόσον αυτό αρχικά ήταν μη ανιχνεύσιμο.
 - β) Σε ασθενείς με HBsAg (-) και anti-HBc (+), ενεργοποίηση του HBV ορίζεται ως η ανίχνευση HBsAg και/ή HBV DNA.
- Επισημαίνεται ότι η αύξηση των τρανσαμινασών, με ή χωρίς κλινική ηπατίτιδα, έπεται των παραπάνω δεικτών και συνεπώς η έγκαιρη διάγνωση της ενεργοποίησης του HBV με ορολογικούς και ιολογικούς δείκτες έχει πολύ μεγάλη σημασία για την έκβαση του ασθενούς

Ποια θεραπεία θα λάβει ο ασθενής?

1. Έναρξη πρεδνιζολόνης per os σε δόση 40mg
2. Χορήγηση υποκλυσμών μεσαλαζίνης
3. Αύξηση της δόσης της μεσαλαζίνης από του στόματος σε 4,8gr ημερησίως
4. Έναρξη προφυλακτικής αντιικής αγωγής για την ηπατίτιδα Β
5. 2+3+4

- Ασθενής 52 ετών με νόσο Crohn A3, L3, B2 βρίσκεται σε διπλή ανοσοκατασταλτική αγωγή με αντι-TNF παράγοντα και αζαθειοπρίνη.
- Αναφέρει από 24h εμφάνιση ενός κνισμώδους επώδυνου εξανθήματος, στον θώρακα.
- Ετέθη η διάγνωση του έρπητα ζωστήρα.

ΕΡΠΗΣ ΖΩΣΤΗΡΑ & ΙΦΝΕ



ΕΡΠΗΣ ΖΩΣΤΗΡΑ ΚΑΙ ΑΝΟΣΟΚΑΤΑΣΤΟΛΗ

Table 2. Odd Ratios for Zoster Infection by Type of Immunosuppressive Therapy (Retrospective US Study)

Medication (any use in prior 120 days)	Adjusted Odds Ratio (95% Confidence Interval)		
	IBD overall (n=13,129)	Crohn's disease (n=6,688)	Ulcerative colitis (n=6,381)
Thiopurine	1.86 (1.61 to 2.15)	1.96 (1.64 to 2.34)	1.65 (1.27 to 2.14)
Biologic	1.83 (1.44 to 2.31)	1.78 (1.37 to 2.32)	2.22 (1.30 to 3.80)
Combination	3.29 (2.33 to 4.65)	3.13 (2.16 to 4.55)	4.79 (1.84 to 12.45)

Table from Long MD, et al. Increased risk of herpes zoster among 108 604 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37(4):420–9, by permission of John Wiley and Sons.

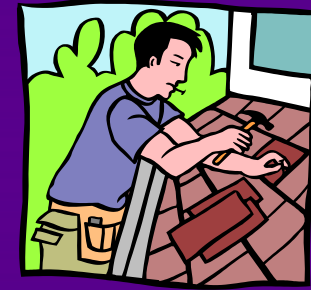
1. Θεραπεία με βαλακυκλοβίρη 1000mg x3/24h και διακοπή των ανοσοκατασταλτικών
2. Αλοιφή ακυκλοβίρης τοπικά
3. Διακοπή των ανοσοκατασταλτικών και τοπικά αλοιφή ακυκλοβίρης

ECCO Statement OI 4D

- Immunomodulator therapy should not be commenced during active infection with chickenpox or herpes zoster [EL4].

- Suspected varicella or zoster warrants prompt action in IBD, and therapy should be initiated.
- Newer agents valaciclovir or famciclovir, with higher oral bioavailability, are preferable to acyclovir when oral therapy is appropriate.¹⁴⁰

Shingles Vaccine



- A live vaccine

BUT

- Zoster infection becomes disseminated in 30% of immunocompromised
- Careful risk:benefit evaluation in at-risk, naïve patients
- Not contraindicated if $<3\text{mg/kg}$ azathioprine, $<1.5\text{mg/kg}$ 6-MP or $<20\text{mg}$ prednisone
- Contraindicated if higher doses or anti-TNF within the past month

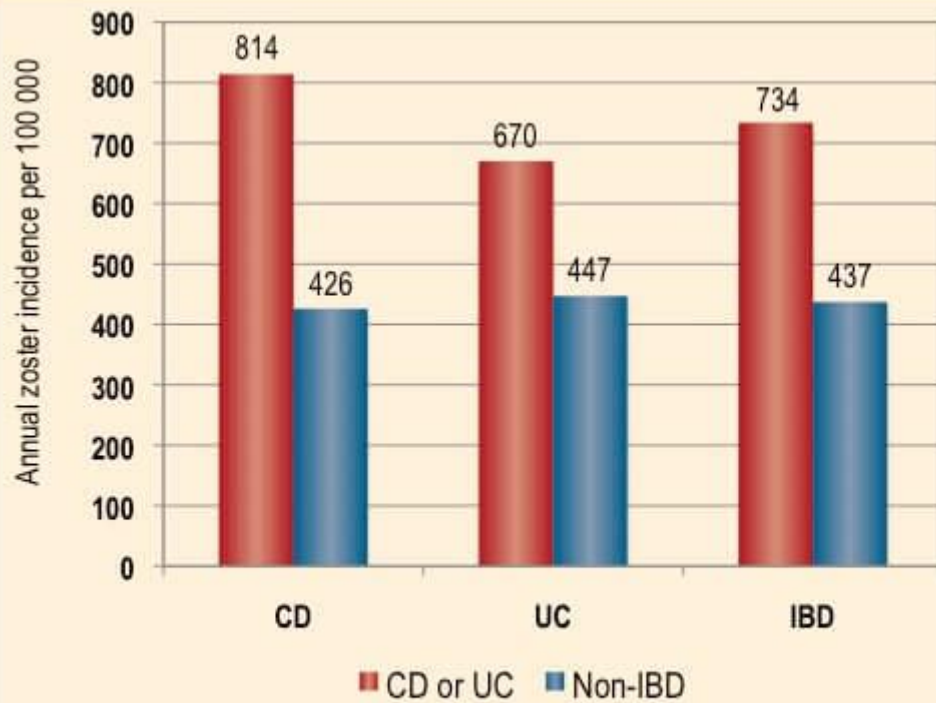


Figure from Long MD, et al. Increased risk of herpes zoster among 108 604 patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2013; 37(4):420-9, by permission of John Wiley and Sons.

Figure 2. Zoster Risk in IBD vs. Non-IBD (Retrospective US Study)