

Πώς προσεγγίζω τις λοιμώξεις σε ανοσοκατασταλμένους (νεφροπαθείς)

Effrossyni Gkrania-Klotsas, MD, MPH, PhD, CF, FRCP, FRCPath (Hon), FESCMID, FIDSA

Consultant in Infectious Diseases, CUHFT

Affiliated Associate Professor, The University of Cambridge

Bye Fellow, St Edmund's College, The University of Cambridge

Clinical Director, National Institute of Health Research Clinical Research Network, East of England

National Specialty Director, Infectious Diseases, National Institute of Health Research, United Kingdom

Πανελλήνιο Συνέδριο Νεφρολογίας
19-21 Ιουνίου 2024, Μέγαρο Μουσικής, Αθήνα

Μία παντελώς πρακτική αντιμετώπιση

- Δεν έχω σχετιζόμενα οικονομικά συμφέροντα
- Η νεφροπάθεια και η αιμοκάθαρση συχνά έτσι και αλλιώς ανοσοκατασταλτικές – αλλά δεν έχω χρόνο να μιλήσω για όλα!
- Οι βασικές μου αρχές
- Η λοιμωξιολογική εκτίμηση πριν τη μεταμόσχευση ή την ανοσοκαταστολή είναι πολύ σημαντική
- Ιατρογενής Ανοσοκαταστολή και Λοιμώξεις στους Νεφροπαθείς
- Λοιμώξεις μετά από Μεταμόσχευση Νεφρού
- Σύνοψη

Η νεφροπάθεια συχνά έτσι και αλλιώς ανοσοκατασταλτική

- Απέκκριση κυτταροκινών και βακτηριδιακών προϊόντων
- Καθώς το 85% του νερού φιλτράρεται από το σπείραμα, τα κύτταρα άπω δέχονται 10πλάσια συγκέντρωση αντιγόνων μικρού μοριακού βάρους >> λεμφοκυτταρική επιτήρηση
- Τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια >> λοίμωξη και ιογενείς καρκίνοι

Οι Βασικές μου αρχές

Πριν

- Οι λοιμωξιολόγοι είναι χρήσιμοι (και) πριν την ανοσοκαταστολή

Μετά

- Για όλα φταίνε τα κορτικοστεροειδή
- Όταν ακούς ποδοβολητά, μάλλον δεν έρχεται ζέβρα
- Όταν ο Γουίλιαμ παίζει μπάλα με τον Τζον, συνήθως κερδίζει ο Γουίλιαμ
- Το 90% της διάγνωσης είναι το ιστορικό, το 5% εργαστηριακά/απεικονιστικές και το 5% η κλινική παρακολούθηση
- Τα μοτίβα είναι ένας χρήσιμος τρόπος προσέγγισης ασθενών

Το ραντεβού πριν τη μεταμόσχευση ή την ανοσοκαταστολή



Μία προσέγγιση της λοιμωξιολογικής εκτίμησης πριν την ανοκαταστολή

Κάλλιο γαϊδουρόδενε

Η λοιμωξιολογική εκτίμηση πριν τη μεταμόσχευση νεφρού ή την ανοσοκαταστολή

- **Ιστορικό**
 - Ταξιδιωτικό
 - Κοινωνικό
 - Κατοικίδια
 - Προηγούμενες λοιμώξεις
 - Συνήθειες και χόμπι
 - Προηγούμενοι εμβολιασμοί
- **Αντισώματα** για CMV, EBV, HSV, HLTV* 1 and 2, RPR/VDRL, HBV, HCV & HIV. IGRA για φυματίωση.
- **Αντισώματα** για *Strongyloides* spp., West Nile virus, *Trypanosoma cruzi**, *Coccidioides** spp., *Histoplasma** spp.
- **Εμβόλια** (πνευμονιόκοκκος; γρίπη; TDP; VZV; MMR; HPV, Hep A & B, ACYW135 /MenB*)

Μία ζωή γεμάτη υγεία μετά τη μεταμόσχευση (και την ανοσοκαταστολή)

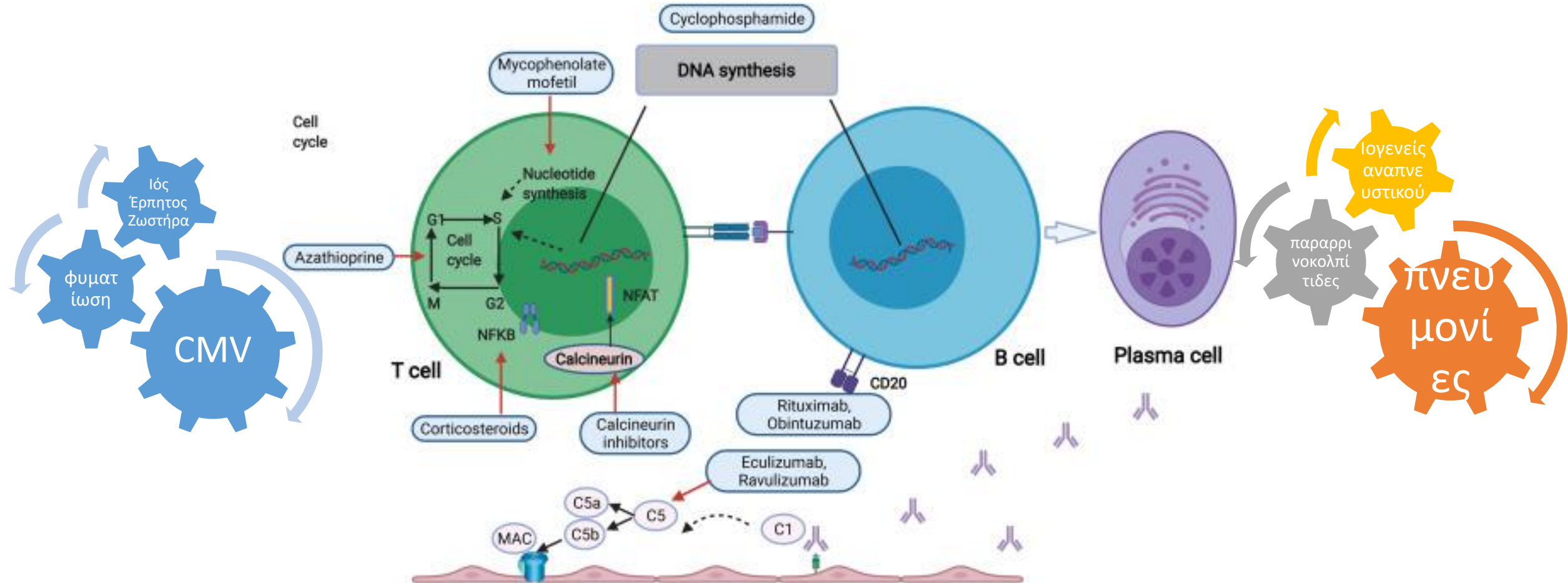
Όλη η οικογένεια συμμετέχει στην πρόληψη	Μάσκες κατά περίπτωση και Πλύσιμο χεριών	Προσοχή σε ζώα, αγροτικά περιβάλλοντα, σκόνη και χωματουργικές εργασίες	Προσοχή σε κοτέτσια, σπήλαια, χώρους με περιττώματα πτηνών	Προσοχή σε νερό εκτός παροχής (πηγάδια, λίμνες, ποτάμια) και Κρυπτοσποριδίωση από πισίνες*
Hot tubs (Jacuzzi), σπα – συνίσταται να αποφεύγονται (λεγιονέλλα, ψευδομονάδες, άτυπα μυκοβακτηρίδια)				
Τρόφιμα προς αποφυγή-Μή παστεριωμένα προϊόντα όπως γάλα, χυμοί, τυριά (<i>Escherichia coli</i> 0 1 57: H7, Σαλμονέλλα, Βρουκέλλα, Λιστερίωση, Υερσινίωση, Κρυπτοσποριδίωση) - Ωμά αυγά (Σαλμονέλλα). -Κρέας, Κοτόπουλο, Ψάρι που δεν έχει μαγειρευτεί επαρκώς. Πατέ ή καπνιστά. -Θαλασσινά				
Υγιεινή στο Μαγείρεμα		Ερπετά στο σπίτι	Αμμοδόχος γάτας	Ασφαλές σεξ
Ταξιδιωτική Ιατρική	Αθλητισμός	Αποφυγή δήγματος κουνουπιών		
Avery Clinical Transplantation 2019				

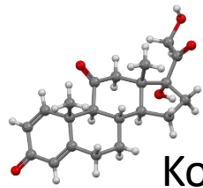
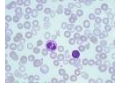
Φυσικά, οι περισσότεροι μπορεί να μην ακούσουν τη συμβουλή

- (οπότε τα παραπάνω ερωτήματα είναι χρήσιμα να ξανασυζητηθούν, σε περίπτωση που ο ανοσοκατασταλμένος πάθει λοίμωξη!)
- Ερωτηματολόγιο 61 λεπτών μεταμόσχευσης (που είχαν λάβει οδηγίες πριν τη μεταμόσχευση), ένα με δύο χρόνια μετά, ΗΠΑ 2015
 - 48% επαφή με garden, lawn work, composting, soil, dirt or plants
 - 39% Non-occupational construction or home repair
 - 39% κολύμπι σε πισίνες, 34% στον ωκεανό/ποτάμια/λίμνες, 15% σάουνες και hot tubs
 - 24 είχαν σκύλο, 14 γάτα, 5 τροπικά ψάρια, 4 ωδικά πτηνά, 1 φίδι, 1 κουνέλι, 1 ινδικό χοιρίδιο

Avery R, Ostrander D, Shoham S, Alp S, Lu N, Cave C, Kraus E, Marr K.
Recreational and Lifestyle Infection Risks in Transplant Recipients [abstract]. *Am J Transplant.* 2015; 15 (suppl 3)

Η λοιμωξιολογική εκτίμηση πριν τη χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών για νόσους του νεφρού





Κορτικοστεροειδή

AAV




Αγγειίτιδα με ANCA



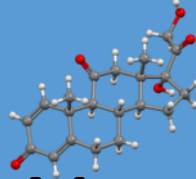
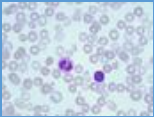


Γρίπη



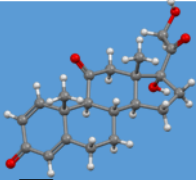

Πνευμονιόκοκκος

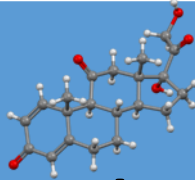
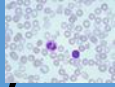


Μεγαλοκυτταροϊός

AAV
Πνευμονοκύστωση

Ιός της
Ανεμειλογιάς-
Έρπητα Ζωστήρα

Ηπατίτιδα Β




Η πρόληψη πριν τη χρήση άλλων ανοσοκατασταλτικών για νόσους του νεφρού

Κορτικοστεροειδή	Επαγρύπνιση για βακτήρια, μύκητες, μυκοβακτηρίδια, ιούς, παράσιτα Έλεγχος (φυματίωση), εμβολιασμός για πνευμονιόκοκκο και γρίπη/C19
Αζαθειοπρίνη	Εμβολιασμός για πνευμονιόκοκκο και γρίπη/C19 – προσοχή στα «ζωντανά» εμβόλια
Κυκλοσπορίνη	Εμβολιασμός για πνευμονιόκοκκο και γρίπη/C19 – προσοχή στα «ζωντανά» εμβόλια
MMF - μυκοφαινόλη μοφετίλ	Επαγρύπνιση για ευκαιριακές λοιμώξεις, ηπατίτιδα Β (εμβολιασμός), εμβολιασμός για HPV
Ραπαμυκίνη / Εβερολάιμους	Έλεγχος για υπάρχουσες χρόνιες λοιμώξεις π.χ. φυματίωση
Κυκλοφωσφαμίδη	Εμβολιασμός για πνευμονιόκοκκο και γρίπη/C19 – προσοχή στα «ζωντανά» εμβόλια
Τακρόλιμους, Voclosporin	Έλεγχος για υπάρχουσες χρόνιες λοιμώξεις π.χ. φυματίωση
Belimumab, Rituximab	Εμβολιασμός για πνευμονιόκοκκο και γρίπη/C19/VZV, 10% μόνιμη υπογαμμασφαιριναιμία (RTX) , Έλεγχος για υπάρχουσες χρόνιες λοιμώξεις
Alemtuzumab, basiliximab, ATG, belatacept – αντιλυμφοκυτταρικά	CMV, BK, EBV, HBV/HCV, Επαγρύπνιση για βακτήρια(?), μύκητες, Νοκαρδίαση, Τοξοπλάσμωση

εμβόλια που χρειάζονται πιθανή προσαρμογή (προσοχή στις λεπτομέρειες)



Τα Κορτικοστεροειδή επηρεάζουν το ανοσοποιητικό με πολλούς τρόπους

Λεμφοκύτταρα

- Μείωση λεμφοκυττάρων, εξάλειψη CD4 κατά 50%
- Μείωση πολλαπλασιασμού και κίνησης
- Μείωση κυτταροτοξικότητας
- Μείωση παραγωγής Ιντερλευκίνης 2, 12, ιντερφερόνης
- Μείωση Th1, Αύξηση Th2
- Μείωση φαγοκυτταρικής δράσης

Ουδετερόφιλα

- Μείωση φαγοκυτταρικής δράσης, αποκοκκίωσης, οξειδωτικής μικροβιοκτονίας
- Μείωση παραγωγής κυτταροκινών
- Μείωση προσκόλλησης στο επιθήλιο, χημειοταξίας
- Αναστολή κυτταρικής απόπτωσης
- Μείωση παραγωγής NO

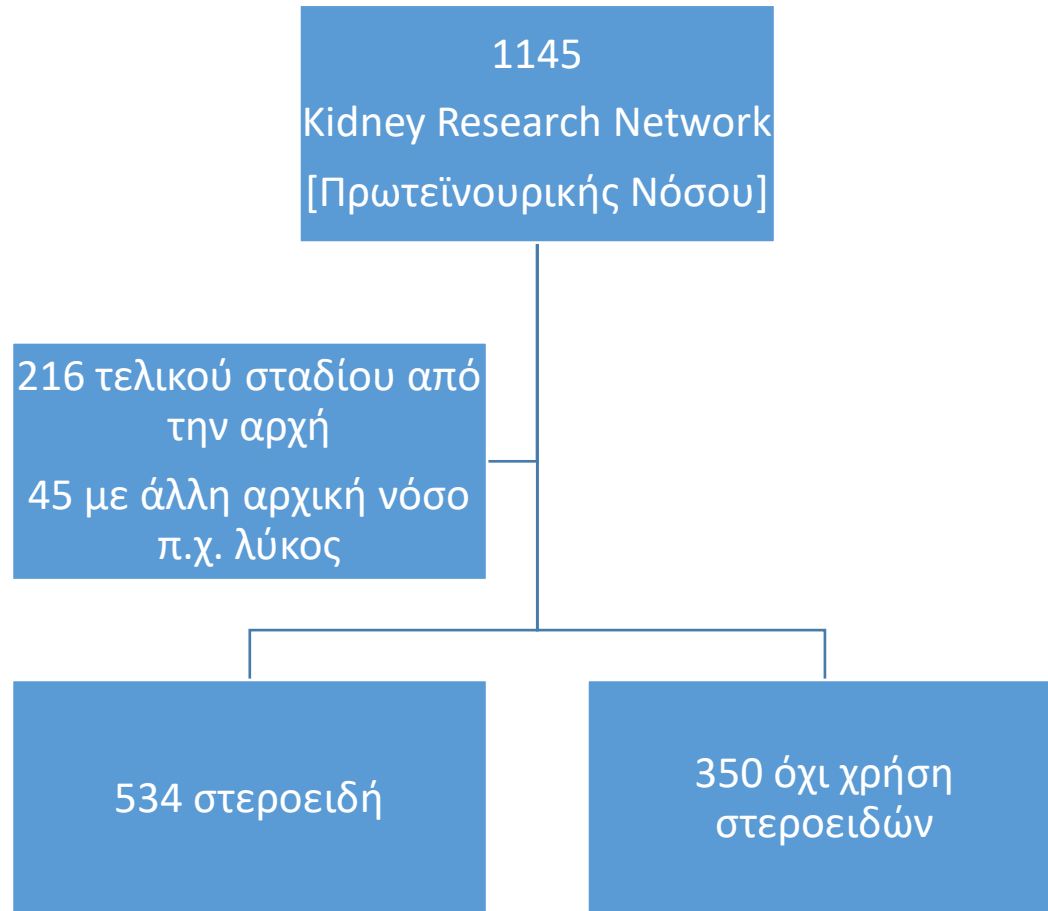
Μονοκύτταρα / Μακροφάγα

- >40% μείωση μονοκυττάρων (αναστρέψιμη)
- Μείωση φαγοκυτταρικής δράσης, οξειδωτικής μικροβιοκτονίας
- Μείωση μετακίνησης στο σημείο φλεγμονής, χημειοταξίας
- Αναστολή παραγωγής κυτταροκινών (Ιντερλευκίνης 1 και 6, TNF), Μείωση παραγωγής NO

Άλλα κύτταρα ανοσοποιητικού

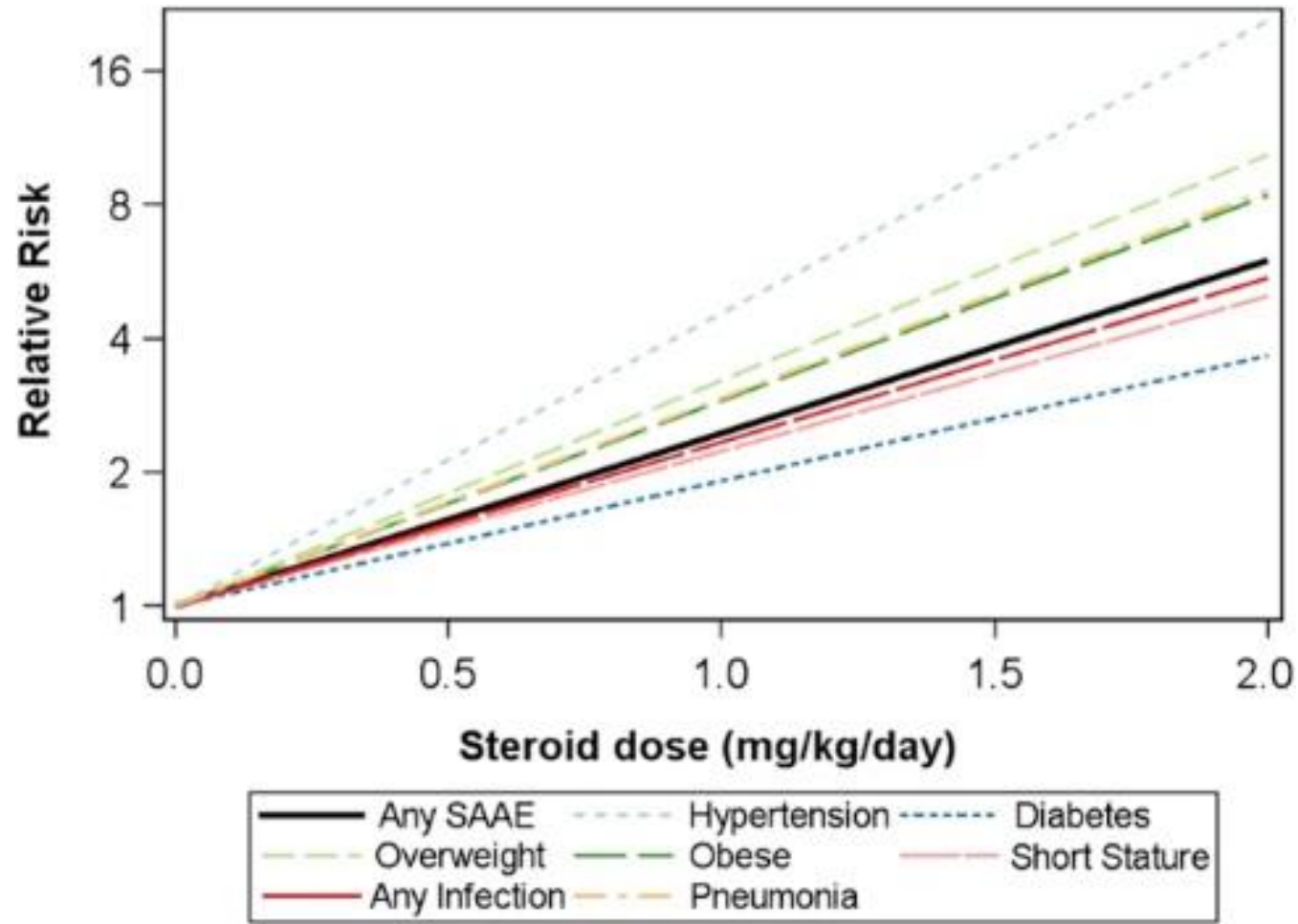
- Μείωση αριθμών δενδριτικών κυττάρων αναπνευστικού επιθηλίου, μικρογλοίας κεντρικού νευρικού, κυττάρων Λάνγκερχανς
- Μείωση ικανότητας παρουσίασης αντιγόνων (μείωση επιφανειακής έκφρασης MHC-II στην επιφάνεια) δενδριτικών και κυττάρων Λάνγκερχανς
- Μείωση παραγωγής NO

Κορτικοστεροειδή και λοιμώξεις στη νεφρική νόσο



N	Πριν την έναρξη στεροειδών (επίπτωση ανά 1000 ασθενοέτη)	Μετά την έναρξη στεροειδών (επίπτωση ανά 1000 ασθενοέτη)	Adjusted relative risk (95% CI)
Οποιαδήποτε λοίμωξη	24.6	46.1	2.0 (1.1-3.5)
Πνευμονία	9.3	***	2.4 (1.2-4.8)
Βακτηραιμία / Σηψαιμία	3.2	8.3	3.7 (1.3-10.3)
Κυτταρίτιδα	11.8	13.2	6.4 (0.7-55.5)
Περιτονίτιδα	0.4	4.5	(0.6-2.2)

Κορτικοστεροειδή και λοιμώξεις στη νεφρική νόσο – η δόση έχει σημασία



Γιατρέ, έχω πυρετό

Η διαγνωστική προσέγγιση του ανοσοκατασταλμένου νεφροπαθή με πιθανή λοίμωξη

Ο Όκαμ έχει πάντα δίκιο (εκτός από τις περιπτώσεις ανοσοκαταστολής)

- Το ξυράφι (η λεπίδα) του Όκαμ
- Κανείς δεν θα πρέπει να προβαίνει σε περισσότερες εικασίες από όσες είναι απαραίτητες
- "*τῶν μὲν Πυθαγορείων ... παρακέλευσμα ἦν δι' ἐλαχίστων καὶ ἀπλουστάτων ὑποθέσεων...*" (Πρόκλος)
- Το απόφθεγμα του Τζον Χίκαμ
- "Patients can have as many diseases as they damn (or darn) well please"



Η σημασία του ιστορικού - Κάθε ασθενής είναι διαφορετικός

- Ο ξενιστής
 - Συνοδός Διαβήτης
 - Συνοδή Πνευμονική Νόσος
 - Προηγούμενοι εμβολιασμοί
- Ο τύπος της νεφρικής νόσου
 - Βαθμός Νεφρικής Δυσλειτουργίας
 - Συνοδός Υπογαμμασφαιριναιμία
 - Αιμοκάθαρση
- Ο τύπος της ανοσοκαταστολής
 - Μεταμόσχευση (και τότε έγινε), Κορτικοστεροειδή, Μονοκλωνικά και άλλα Αντισώματα
- Το περιβάλλον
 - Εποχή του χρόνου, Διασπορά λοιμώξεων στην κοινότητα
 - Έκθεση μέσω ταξιδιού ή οικογένειας

Ιστορικό



Λοιμώξεις μετά από μεταμόσχευση νεφρού





Λοιμώξεις μετά από μεταμόσχευση νεφρού

Κατά τη διάρκεια του 1 ^{ου} μήνα	2 ^{ος} έως και 6 ^{ος} μήνας	Μετά τους 6 μήνες
Από το δότη π.χ. Ιός του Δυτικού Νείλου	(επί προφύλαξης για πνευμονοκύστη και ηπατίτιδα) – Κλωστηρίδιο <i>difficile</i> , ΒΚ, Αδενοϊοί, Γρίπη Κρυπτοκόκκωση Φυματίωση Ηπατίτιδα C	Πνευμονία ή ουρολοίμωξη κοινότητας Νοκαρδίωση Ροδοκόκκωση Μυκητιάσεις από Ασπέργιλλο, Μουκορμύκωση, Υφομυκητιάσεις
Κοινές λοιμώξεις π.χ. Πνευμονία από εισρόφηση, λοίμωξη χειρουργικού τραύματος, ισχαιμία οργάνου, λοιμώξεις καθετήρων κλπ	(επί Έλλειψης προφύλαξης για πνευμονοκύστη και ηπατίτιδα) – Πνευμονοκύστη Λοίμωξη από ερπητοϊούς Ηπατίτιδα Β Τοξοπλάσμωση Νοκαρδίωση	CMV HBV, HCV HSV εγκεφαλίτιδα Ιώσεις κοινότητας π.χ. Ιός Δυτικού Νείλου JC virus/ PML
Λοίμωξη από MRSA, VRE, non-albicans Candida	Στρογγυλοειδίαση	PTLD Λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή μετά από μεταμόσχευση

Ιστορικό



Λοιμώξεις μετά από ανοσοκαταστολή – Σύνδρομα



Κορτικοστεροειδή	Πνευμονοκύστη (και όταν μειώνονται), βακτηριακές λοιμώξεις, μυκητιάσεις (Καντιντίαση), HSV, VZV, CMV, HBV
Υπογαμμασφαιριναιμία	Λοιμώξεις γαστρεντερικού Παραρρινοκολπίτιδα + Πνεύμονας
Αζαθειοπρίνη	VZV, CMV, PML, HBV/HCV υποτροπές Βακτηριακές λοιμώξεις (επί ουδετεροπενίας)
Κυκλοσπορίνη, Τακρόλιμους	CMV, EBV PTLD, JC virus (PML), BK νεφροπάθεια, hepatitis C virus reactivation
MMF - μυκοφαινολάτη μοφετίλ	Ερπητοϊοί (HSV, VZV, CMV), υποτροπές ηπατίτιδας B / C, JC virus (PML), Candida επιθηλίων, πνευμονοκύστωση, Κρυπτόκοκκος, Aspergillus, Mucor
Rapamycin / Everolimus	Ερπητοϊοί (HSV, VZV, CMV), πνευμονοκύστωση, Λεμφοϋπερπλαστική διαταραχή μετά από μεταμόσχευση, BK νεφροπάθεια, JC virus (PML), μυκοβακτηριδιακές λοιμώξεις όλων των τύπων
Μπελιμουμαμπ (Benlysta)	JC virus (PML), κυστιτιδα 4%, γριππώδης συνδρομή (>5%), πνευμονία, βρογχίτιδα 9%, γαστρεντερίτιδα

Λοιμώξεις μετά από ανοσοκαταστολή – Μοτίβα



Μοτίβο	Τί δεν πρέπει να ξεχάσω στη διαφορική διάγνωση των λοιμώξεων
Πνεύμονας & Εγκέφαλος	Νοκαρδίωση Ακτινομυκητίαση (φυματίωση, μυκητιάσεις – ειδικά αν και λεμφαδενοπάθεια)
Εγκεφαλικές βλάβες μόνο	Ενδοκαρδίτιδα, Τοξόπλασμα, Κρυπτόκοκκος (Φυματίωμα, PTLD)
Δέρμα & Αρθρώσεις	Άτυπα μυκοβακτηρίδια
Γαστρεντερικό & Πνεύμονας	CMV
Πυρετός αγνώστου αιτιολογίας	Φίστουλα /μόσχευμα
Οφθαλμικές Βλάβες	Αμφιβληστροειδίτιδα από τοξόπλασμα, σύφιλη, φυματίωση, κυτταρομεγαλοϊό

Οδηγίες που αναμένονται στο μέλλον

Immunomodulators

[← View all Guidelines](#)



Get the Guidelines App!



Immunomodulators

This new guideline is currently in development.



Guidelines in development

We work throughout the year to propose and endorse quality guidelines to our members and the global professional community. Below is a list of guidance documents that are currently under development. Dive deeper into the details of each guidance document and follow the evolution of their progress via the links provided.

[Ongoing projects](#) [Under public consultation](#)

The status of each project is defined based on the steps of the GIN-McMaster Guideline Development Checklist available [here](#).

Title	Chair	Approval Date	Status	Website
Approach to suspected antibiotic allergy	Mark de Boer, Netherlands	January 2023	Data extraction (Completed)	Get to know more →
Vaccination of the immunocompromised host	Olivier Epaulard, France	January 2023	Data extraction (Ongoing)	Get to know more →
Dosing of antimicrobials in patient with renal impairment with or without RRT	Thomas Tängdén, Sweden	January 2023	Screening of literature (Ongoing)	Get to know more →
OPENING Project: Incorporating Ethics in Clinical Guidelines: Practical Indications	Eida Righi, Italy	October 2022	Summarising evidence and conclusions (Ongoing)	Get to know more →
ESCMID Consensus document for management of COVID-19 in immunocompromised patients	Michele Bartoletti, Italy and Roy Chernaly, United States	May 2022	Summarising evidence and conclusions (Ongoing)	Get to know more →

Σύνοψη

- Προσπαθώ να ενθαρρύνω την αποφυγή των κορτικοστεροειδών
- Οι κοινές λοιμώξεις είναι και οι πιο συχνές
- Η λοιμωξιολογική εκτίμηση πριν τη μεταμόσχευση ή την ανοσοκαταστολή μπορεί να προλάβει πολλά προβλήματα αργότερα
- Ιατρογενής Ανοσοκαταστολή και Λοιμώξεις στους Νεφροπαθείς – το μοτίβο βοηθά στην αναγνώριση του αιτίου
- Λοιμώξεις μετά από Μεταμόσχευση Νεφρού – ο χρόνος που συμβαίνει η λοίμωξη βοηθά την αναγνώριση του αιτίου
- Τελικές σκέψεις

Τελικές σκέψεις – η εποχή των εμβολίων

- Κλινικές μελέτες εμβολιασμών εστιάζουν σε μέτρηση τίτλων αντισωμάτων
- Ανοσιακή απάντηση χαμηλή σε νεφροπαθείς και φθίνει γρήγορα
- Αρκετά στοιχεία που αποδεικνύουν ότι τα T κύτταρα προστατεύουν από λοιμώξεις / Inflammaging



Η βελτίωση της απάντησης στα εμβόλια δε θα έρθει μόνο με περισσότερες δόσεις, ειδικά σε περιπτώσεις ανοσοκαταστολής που διακόπτει τη μετάφραση του mRNA
?Adjuvants, ενδοδερμική έγχυση, επιπλέον δόσεις

