

Δυσανεξία σε φάρμακα Ανεπιθύμητες ενέργειες αλλεργικές αντιδράσεις

Δρ Δήμητρα Νικηφόρου

Ρευματολόγος Γ.Ν. Λεμεσού και Γ.Ν. Πάφου



1^ο περιστατικό

Ιστορικό

- Γυναίκα 38 ετών, Υπέρβαρη, Διαβήτη κυήσεως, Αντίσταση στην ινσουλίνη, ΣΔ, Έλκος στομάχου, Δυσλιπιδαιμία. Δυσανεξία στα ΜΣΑΦ (επιγαστρικές ενοχλήσεις)
- 2/2017 εισαγωγή με έντονο άλγος λεκάνης, οσφυαλγία, αιμωδία κάτω άκρων, αδυναμία βάδισης, Διάγνωση οροαρνητικής Σπονδυλαρθρίτιδας
- Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα

- 3/2017 Τέθηκε σε σουλφασαλαζίνη
- 4/2017 διακόπηκε η σουλφασαλαζίνη λόγω δυσανεξίας (ναυτία, καύσος, διαρροϊκές κενώσεις)
- Τέθηκε σε Medrol 8mg

Επόμενο DMARDs 6/2017 : Μεθοτρεξάτη

Παρενέργειες

- Από το στόμα
 - Ναυτία
 - Κοιλιακό άλγος δεξιού υποχονδρίου
- Ενδομυϊκά
 - Τριχόπτωση
 - Ανορεξία
 - Ναυτία
 - Εφιδρώσεις

Ενδομυϊκά

- Μικρότερη διάρκεια παρενεργειών (3-4 ώρες)
- ΣΥΝΕΧΙΖΕΙ

Πορεία

- Χωρίς βελτίωση
- CRP από 8 μέχρι 80 με φτ<5mg/l
- Αύξηση δόσης MTX
- Ενέσεις κορτικοστεροειδών
- Αίτηση για anti-TNF

Anti-TNF 12/2017 πρώτη έγχυση infliximab (biosimilar)

Κατά τη διάρκεια της έγχυσης παρουσίασε αναπνευστική δυσφορία, βράγχος φωνής, ναυτία και πυρετό. Παρά τη χορήγηση κορτικοστεροειδών και αντιισταμινικών τα συμπτώματα υποτροπιάζαν οπότε γίνεται εισαγωγή. Νοσηλεύτηκε για 3-4 εβδ λόγω εμπύρετου, υποτροπιάζουσας δύσπνοιας, αρθραλγίας και αρθρίτιδας, οίδημα δέρματος.

ΩΡΛ εκτίμηση είχε αγγειοοίδημα τις πρώτες μέρες, οίδημα κρικοαρυταινοειδων. Στην συνέχεια αφθώδη στοματίτιδα, λοίμωξη από έρπη, (με IgM HSV αυξημένο) πήρε acyclovir.

Οφθαλμολογική εκτίμηση: αλλεργία.

Έλεγχος για άλλες λοιμώξεις: coxiella burnetti οριακά επίπεδα αντισωμάτων, ανοσοφθορισμός (-)

Καλλιέργειες αίματος και ούρων αρνητικές.

A/α θώρακα χπε, U/S κοιλιάς χπε, CT κοιλιάς χωρίς νέα ευρήματα.

Διακοπή MTX λόγω λοιμώξεως από έρπη (προσωρινά)

Τι αντίδραση είναι;

- **Αναφυλακτική αντίδραση.** Τα συμπτώματα εμφανίζονται άμεσα, περίπου 5-30' μετά την επαναληπτική έκθεση στο αλλεργιογόνο (Άμεση απόκριση) ή 2-8 ώρες μετά (Επιβραδυνόμενη απόκριση)
- **Μη ανοσολογική αναφυλαξία.** Δεν απαιτείται η προηγούμενη έκθεση του ατόμου στο αλλεργιογόνο και επομένως δεν παράγονται ειδικά IgE αντισώματα. Παραδείγματα αυτού του είδους των αντιδράσεων είναι η τοξική αντίδραση από υπερδοσολογία, οι ειδικές παρενέργειες του συγκεκριμένου φαρμάκου, η ιδιοσυγκρασιακή αντίδραση του ατόμου και οι φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις με άλλα συγχωρηγούμενα φάρμακα.
- **Ορονοσία.** Τύπου III αντίδραση υπερευαισθησίας. Απαιτείται η παρουσία ξένου αντιγόνου κατά του οποίου να μπορεί να σχηματιστεί αντίσωμα. Τα συμπτώματα εμφανίζονται 1 με 2 εβδομάδες μετά την επαφή με το αντιγόνο

Ταξινόμηση ανοσολογικών αντιδράσεων

- Τύπου I: άμεση υπερευαισθησία ή αναφυλαξία
- Τύπου II: διαμεσολαβούμενες από αντισώματα
- Τύπου III: διαμεσολαβούμενες από ανοσοσυμπλέγματα
- Τύπου IV: επιβραδυνόμενη υπερευαισθησία (διαμεσολαβούμενη από T κύτταρα)

Επίπεδα IgE ψηλά.... αντίδραση υπερευαισθησίας τύπου I

Ορονοσία? (Serum sickness)

- **Serum sickness** — Serum sickness is the prototypic example of the Gell and Coombs "type III" or immune complex-mediated hypersensitivity disease. The reaction requires the presence of the antigen, coincident with antibodies directed against the antigen, leading to the formation of antigen-antibody or immune complexes. These should normally be cleared by the mononuclear phagocyte system, although if this system is not functioning well or is saturated by the immune complex load, then excess immune complexes may form in the circulation and deposit in tissues or form directly in the involved tissues. Immune complexes may deposit preferentially in joints because the synovial endothelium is fenestrated (with more permeable pores or slits) and thus is more accessible to proteins and protein complexes, although the reason that immune complexes target specific tissues is not well-understood. Once deposited, the presence of immune complexes in parenchymal tissues triggers an inflammatory response.
- Serum sickness is a type III hypersensitivity reaction, also known as immune complex mediated hypersensitivity disease, resulting from the administration of foreign protein, serum or nonprotein medications. This reaction requires a foreign antigen of a specific size or specific physiological components that can stimulate the immune system to synthesize specific antibody against the antigen. **Symptoms develop 1 to 2 weeks after initial introduction to the antigen (as this primary immunization causes IgM antibodies to develop around 7-14 days later, and IgG antibodies appear a few days after IgM).**

Κλασσικά συμπτώματα

- Πυρετός
- Δερματικό εξάνθημα
- Συμπτώματα από τις αρθρώσεις
- Αλλά και
 - Οίδημα προσώπου
 - Λεμφαδενοπάθεια
 - Προσβολή νεφρών

Who gets serum sickness?

- Serum sickness typically followed exposure to foreign, non-human proteins, especially antivenoms and antitoxins made in horse, e.g., rattlesnake antivenom used in the USA. More recently, reactions have been reported with the increasing use of thymoglobulin and chimeric monoclonal antibody therapy ([biological response agents](#)).

Βιολογικοί παράγοντες (αντι-TNF και ορονοσία)

- Infliximab

[Lev Lichtenstein](#), ^a [Yulia Ron](#), ^b [Shmuel Kivity](#), ^c [Shomron Ben-Horin](#), ^c [Eran Israeli](#), ^d [Gerald M. Fraser](#), ^a [Iris Dotan](#), ^b [Yehuda Chowers](#), ^e [Ronit Confino-Cohen](#), ^f and [Batia Weiss](#) ^g Infliximab-Related Infusion Reactions: Systematic Review. [J Crohns Colitis](#). 2015 Sep; 9(9): 806–815.

M Corominas,¹ G Gastaminza,² T Lobera. Hypersensitivity Reactions to Biological Drugs. J Investig Allergol Clin Immunol 2014; Vol. 24(4): 212-225

- Δεν υπάρχουν/βρήκα αναφορές εμφάνισης ορονοσίας για άλλους αντι-TNF

Αντιδράσεις υπερευαισθησίας

Τι έχει η ασθενής;

Αναφυλακτική αντίδραση

- Συνήθως εμφανίζονται μετά από την δεύτερη έγχυση
 - Επίπεδα IgE ψηλά

Μη ανοσολογική αντίδραση

- Μπορεί να παρουσιαστεί από την πρώτη έγχυση

Serum sickness like reaction

- Συνήθως εμφανίζεται μετά από 7-14 μέρες από την χορήγηση του φαρμάκου
 - Υπάρχει μια αναφορά για εμφάνιση ορονοσίας μετά από 2 μέρες από την έγχυση infliximab (δεν ήταν η πρώτη έγχυση όμως)

Πίσω στο περιστατικό... 4/2018

- Η ασθενής παίρνει MTX 20mg/εβδομάδα inj im και αντιισταμινικά
- Έχει ΠΔ 15 λεπτά, αρθραλγίες, οσφυαλγία, αυχεναλγία, τροχαντηρίτιδα, αχίλλειο τενοντίτιδα
- Η αδερφή της εμφάνισε ψωρίαση
- CRP 7.92, BASDAI>7, ROM ΟΜΣΣ μείωση κατά 1εκ αλλά εφο ακόμα
- Νευροπαθητικός πόνος
- 2^{ος} anti-TNF: Benepali (etarnacept) λόγω:
 - Μικρού χρόνου ημίσεας ζωής
 - Λόγω μειωμένης ανοσογονικότητας

Χορήγηση benarali

- 10 λεπτά μετά αναφέρει αίσθημα βάρους στο θώρακα, έχει βράγχος φωνής, ανεβάζει ΑΠ και εμπύρετο (38 °C)
- Αντιμετωπίστηκε με κορτικοστεροειδή και αντιισταμινικά
- Έγινε εισαγωγή
- Είχε υποτροπές των αρχικών συμπτωμάτων αλλά (όπως και με το infliximab) παρουσίασε αναπνευστικό συριγμό, αρθραλγίες και αρθρίτιδες ΑΛΛΑ και ερυθρά στίγματα στην πλάτη χαμηλά με αίσθημα καύσους
- Αιμωδία αρ κ. άκρου... N/Λ εκτίμηση πιθ. Διαβητική Νευροπάθεια, έλεγχος βιταμίνης B12
- Μεθοτρεξάτη δεν φαίνεται να βοηθά, διακοπή λόγω φαρυγγίτιδας (υπόνοια υποτροπής λοίμωξης έρπη)

Σκέψη για: εκτίμηση από αλλεργιολόγο αντιμετώπιση νευροπαθητικού πόνου

Επικοινωνία με αλλεργιολόγο

Άποψη Αλλεργιολόγου: With infliximab biosimilar and Etanercept, she developed immediate dyspnoea and hoarseness suggestive of IgE-mediated anaphylaxis but in addition developed fever, rash and arthralgia over subsequent days suggestive of serum sickness (type III hypersensitivity).

- Αλλεργιολόγος προτείνει:

- Plan of investigation and management:

- 1) Given the history suggestive at least in part of an IgE-mediated reaction, undertaking skin testing with Infliximab and Etanercept would be useful..

- 2) This patient is likely to require de-sensitisation with anti-TNF agents given her steroid resistance and intolerance of MTX and Sulphasalazine.

- 3) Another option prior to proceeding to desensitisation is try other anti-TNF agents such as Adalimumab or Golimumab.

Finally, there is an intriguing case report of a patient with Crohn's disease and known mammalian food allergy who developed first dose anaphylaxis to Infliximab due to IgE antibodies to alpha-gal determinants (present in the Fc region of Infliximab) - Chitnavis et al JACI Pract 2017. Should your patient have a history of meat allergy, may I suggest testing alpha-gal IgE.

Προβληματισμοί

- Η ασθενής παρουσίασε παρενέργειες στα pos DMARDS και υπερευαισθησία στους anti-TNF και σε άλλα φάρμακα
- Υπάρχει και Τύπου I αντίδραση υπερευαισθησίας. Επίπεδα IgE αυξημένα (αναφυλακτική και μη ανοσολογική)
- Δεν είναι τυπική αντίδραση ορονοσίας (ως προς το χρόνο εμφάνισης), με την πρώτη έγχυση του φαρμάκου
- Η αντίδραση ορονοσίας περιγράφεται στους χιμαιρικούς παράγοντες. Για τους πλήρως ανθρώπινους παράγοντες δεν υπάρχει (δεν βρήκα) αναφορά.
 - Βέβαια η ασθενής έκανε αντίδραση και στο etanercept. Υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία ότι σε ασθενή με αντίδραση στο infliximab τα αντισώματα (στο φάρμακο) ανιχνεύονταν στον οργανισμό για πολύ καιρό. Μήπως είναι διασταυρούμενη αντίδραση λόγω αυτών των αντισωμάτων;
- Αλλαγή κατηγορίας βιολογικού?
- Απευαισθητοποίηση?
 - Στους βιολογικούς που πήρε (πρωτόκολλα υπάρχουν/βρήκα για infliximab και adalimumab)
 - Σε βιολογικό που δεν έχει πάρει ακόμα (δεν υπάρχουν/βρήκα δεδομένα)

	Infliximab	Adalimumab	Golimumab	Etanercept	Certolizumab
Structure	Monoclonal antibody	Monoclonal antibody	Monoclonal antibody	P75TNFR/Fc fusion protein	PEGylated humanised Fab fragment
Fully human	No	Yes	Yes	Yes	No
Ligand	TNF	TNF	TNF	TNF & LTα3	TNF
Molecular weight (kDa)	150	150	150	150	95
Half-life (days)	8–10	10–14	12 ± 3	3	14
Dosing route and frequency	Iv every 8 weeks following loading at weeks 0,2 and 6	Sub-cut every 2 weeks	Sub-cut monthly	Sub-cut weekly	Sub-cut every 2 weeks

ΠΟΣΟ ΕΠΙΚΙΝΔΥΝΗ
ΜΠΟΡΕΙ ΝΑ ΕΙΝΑΙ ΜΙΑ
ΝΕΑ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ????

Τελικά τι έγινε?



Πίσω στο ιστορικό:

Μετά από επίμονη «ανάκριση» της ασθενούς διαπιστώνεται ότι:
Πρόκειται για ασθενή με χρόνια κνίδωση, χωρίς θεραπεία

Βήμα 1^ο: αξιολόγηση/έλεγχος κνίδωσης από Αλλεργιολόγο

Βήμα 2^ο: νέα MRI, έχει ενεργότητα από τη Ορο (-) Σπονδυλαρθρίτιδα?
Χρήζει θεραπείας?

Βήμα 3^ο: Βιολογικός Παράγοντας, ΠΟΙΟΣ?

Στενή συνεργασία με αλλεργιολόγο

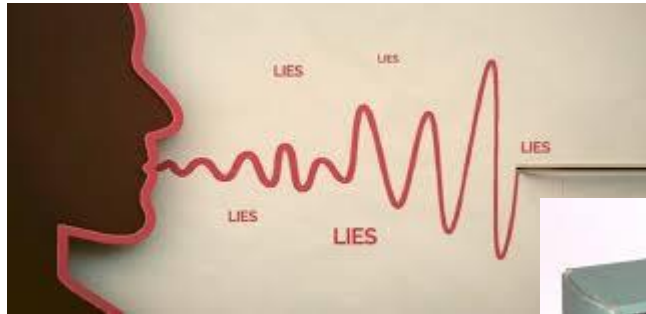
- Ασθενής τέθηκε σε αγωγή με αντισταμινικά
- MRI: ήπιο οστικό οίδημα αρ ΙΕ, ατροφία γλουτιαίων, τροχαντηρίτιδα, στένωση αρ κατ' ισχίον άρθρωσης
- Αρθρίτιδα άκρων χειρών
- Αχίλλειος τενοντίτιδα
- Νευροπαθητικός πόνος: Χορήγηση Neurontin (Gabapentin)
 - Πήρε Neurontin 3 μέρες εμφάνισε διάχυτο ερυθρό εξάνθημα... διακοπή. Ύφεση εξανθήματος
 - Amitryptiline, το έκοψε λόγω ανεπαρκούς ανταπόκρισης
- Σκέψη για secukinumab

Test αλλεργίας

- Γίνονται δοκιμασίες με φυσιολογικό ορό, με ισταμίνη, και με το φάρμακο σε διάφορες αραιώσεις: 1/100 και 1/10.
- Χωρίς αντίδραση, χορηγείται 0,3 ml και στη συνέχεια το υπόλοιπο φάρμακο 0,5ml
- ΧΩΡΙΣ ΑΝΤΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟ ΦΑΡΜΑΚΟ, παίρνει την πρώτη δόση.... Και συνεχίζει χωρίς πρόβλημα και με σχετικά καλή ανταπόκριση



- Οι ασθενείς μπορεί να μας παρασύρουν όταν υποτιμούν οι ίδιοι μια δική τους ιατρική κατάσταση ή λένε ψέματα
- Η συγκεκριμένη ασθενής υποτίμησε την χρόνια κνίδωση, δεν την ανέφερε στο ιστορικό της και δεν έπαιρνε θεραπεία. Απέδιδε τις αλλεργικές αντιδράσεις στα φάρμακα και έπαιρνε μόνη της κορτικοστεροειδή και αντισταμινικά
- Τι ευθύνεται όμως τελικά για τις αντιδράσεις? Η χρόνια ευαισθητοποίηση λόγω της κνίδωσης ή ήταν και αντίδραση στο φάρμακο?



Περιστατικό 2^ο

Ιστορικό

- Γυναίκα, 42 ετών
- Αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα
- Ινομυαλγία
- Ευερέθιστο έντερο
- ΓΟΠ
- Ημικρανίες
- Πιθ. Νόσος λεπτών μεμβρανών
- Ρινικές επιστάξεις
- Διάγνωση: αδιαφοροποίητη οροαρνητική φλεγμονώδης αρθρίτιδα με ενθεσίτιδα
- Οροαρνητική Σπονδυλαρθρίτιδα με προσβολή περιφερικών αρθρώσεων, ΨΑ?
- Έντονη ξηροφθαλμία και ξηροστομία, με ANA (-), ΡΠ (-)
- Μυοσκελετικές εκδηλώσεις ενδοκρινολογικού νοσήματος?

Θεραπεία

Αρχικά plaquenil (11/2016)

- Μετά από 2 εβδομάδες Εξάνθημα κάτω άκρων, πελμάτων και παλαμών με έντονο κνησμό

- Αντιμετώπιση: Medrol

Methotrexate (2/2017)

- Δυσανεξία: γλωσσίτιδα
- Ενέσιμο καλύτερα ανεκτό (10/2017)
- 4/2017 αρθρίτιδα στερνοκλειδικής, ακρωμιοκλειδικής; Έναρξη Medrol 4mg. Μετά μια εβδομάδα άλγος υπό την αρ κλείδα με μαλακό οίδημα. CRP 10,5 → 6,4. αύξηση mtx (10mg) Medrol 6mg
- 9/2017 υποτροπιάζουσα πολυαρθρίτιδα, περιαρθρίτιδα, ενθεσίτιτιδα, αυχεναλγία, CRP 21.43 MTX 15 mg, Medrol 3mg → 8mg → 16mg
- 11/2017 inj MTX 20mg, Medrol 4mg

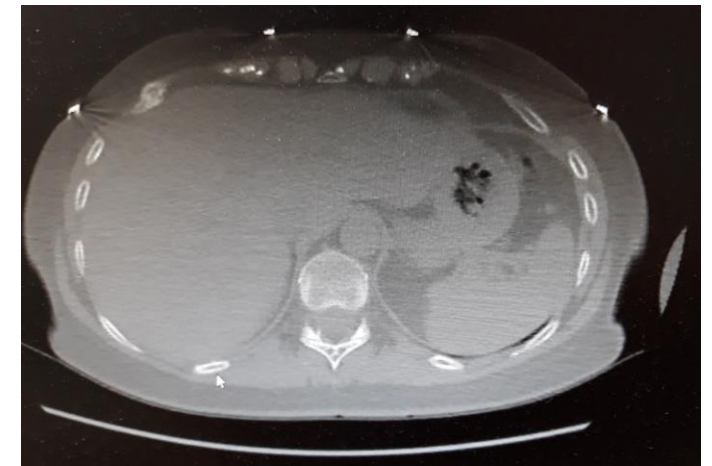
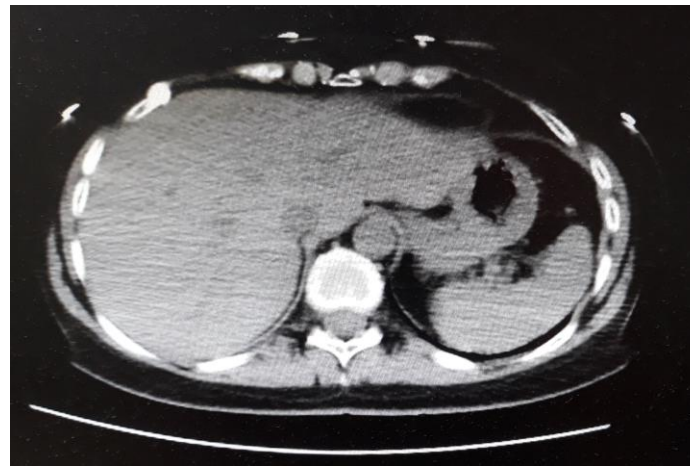
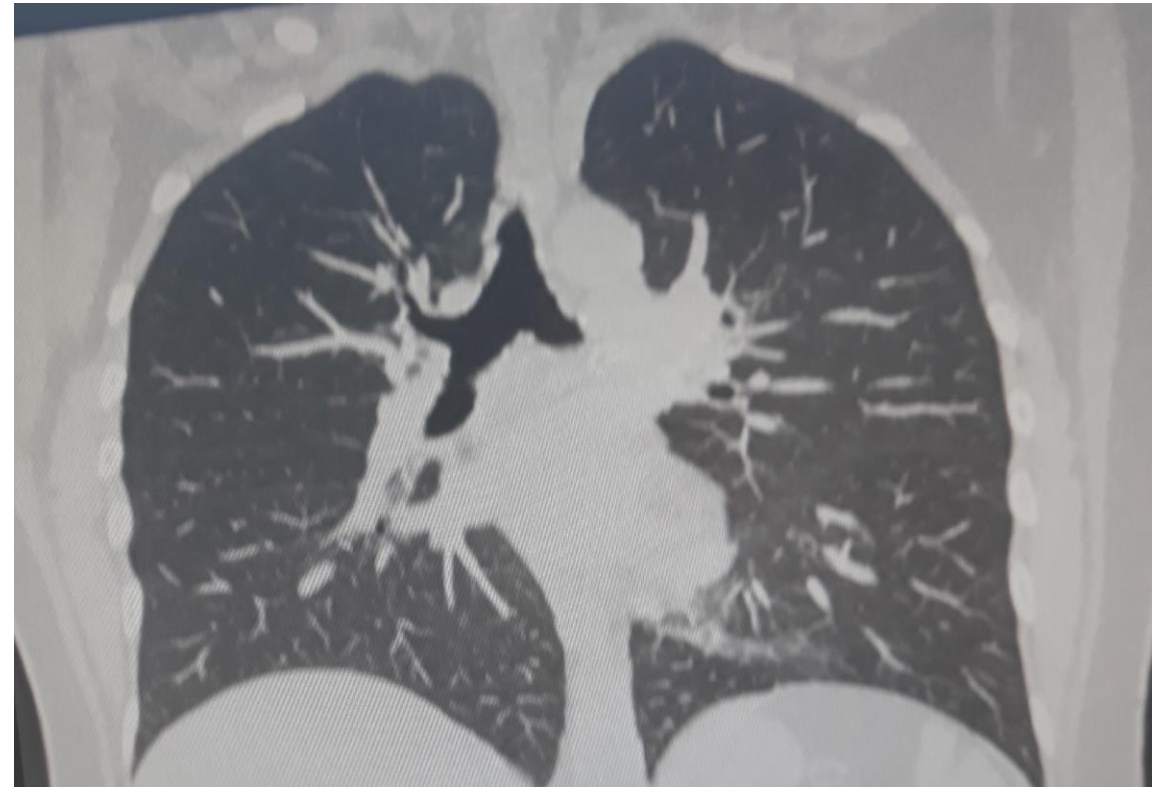
• Εν το μεταξύ

- Θετικοποίηση Mantoux χωρίς ενεργή φυματίωση, Isoniazide 9 μήνες (6-7/2017 έναρξη με διπλή, δυσανεξία στη ριφαμπικίνη)
- Βιοψία σιελογόνων: ελάχιστες αλλοιώσεις χρ λεμφοκυτταρικής σιελαδενίτιδας (αρν για συνδ. Sjogren)
- Παρατηρείται υφή πλακώδους βλεννογόνου, ο οποίος περικλείει οροβλεννώδη αδένια με ελάχιστα χρόνια φλεγμονώδη στοιχεία, χωρίς παρούσων λεμφοκυτταρικών αθροίσεων. Ως εκ τούτου, στοιχεία εστιακής λεμφοκυτταρικής σιελαδενίτιδας δεν αναγνωρίζονται. (εθν. Και Καποδισ. Παν. Αθηνών, ιατρική σχ. Α' εργ. παθ. Ανατομικής)

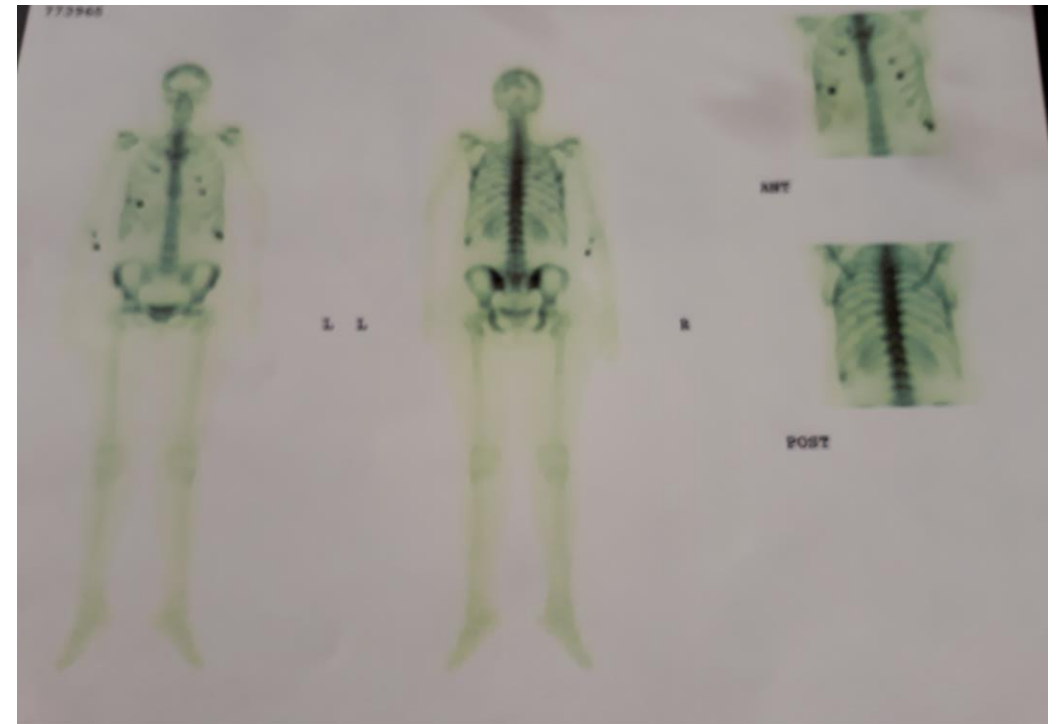
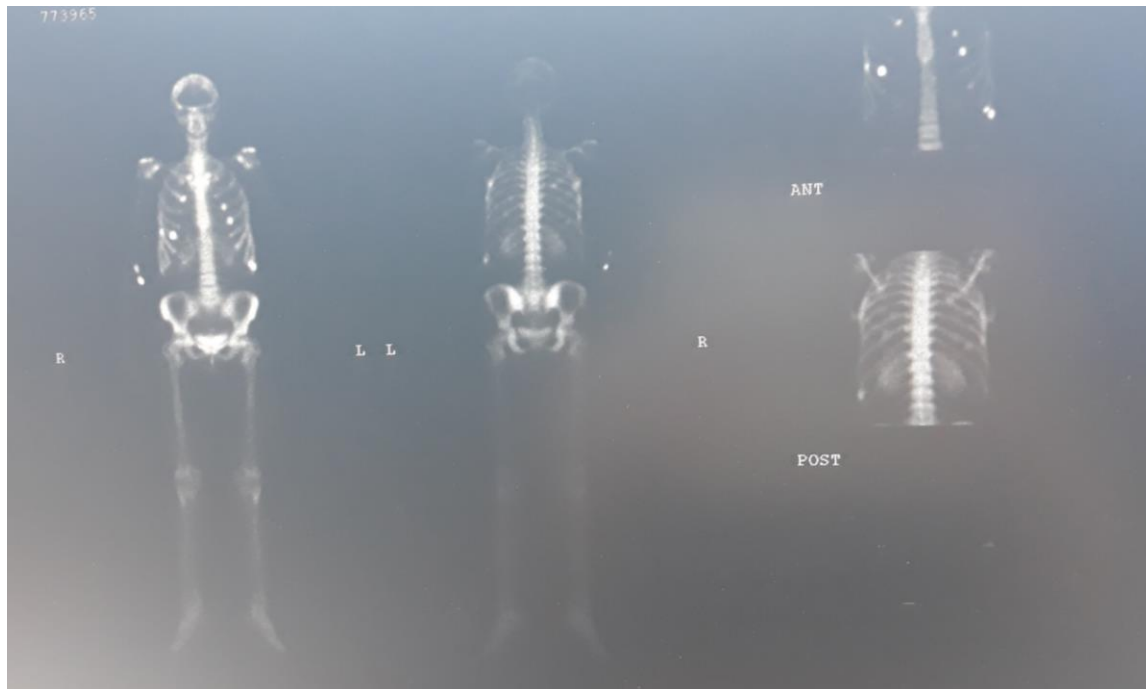
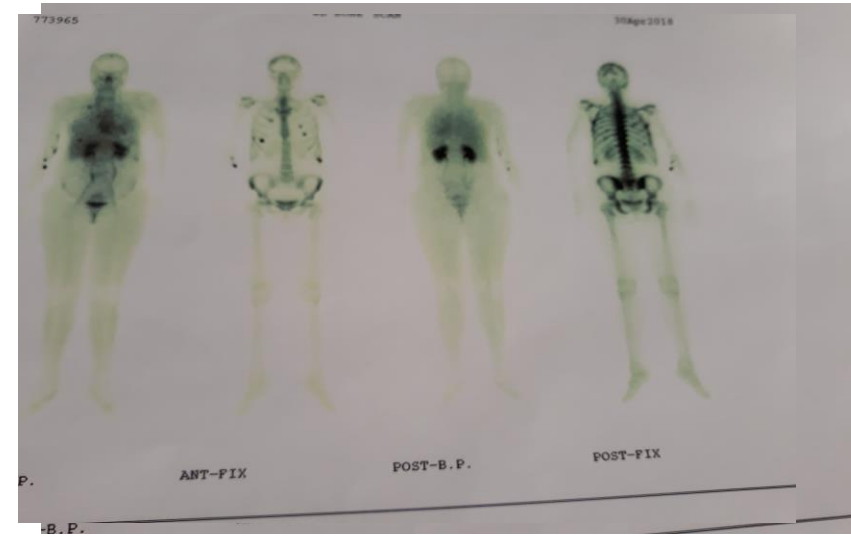
Εισαγωγή

- 1/2018 έντονο άλγος θωρακικό αρ (πρόσθια μασχαλιαία γραμμή, άνω ήμισυ μαστού, υποκλειδίως)
 - α/α αρν για κάταγμα
 - 2/2018 εξάνθημα με κνησμό Δ/Μ
Medrol 16 mg
 - Ακολουθήσαν επεισόδια πλευριτικού άλγους άμφω, σε πολλές πλευρές τους επόμενους μήνες και συμπτωματικές υπογλυκαιμίες
 - 4/2018 MRI κατάγματα πλευροχόνδρινο τμήμα πλευρών, πάχυνση τοιχώματος χολ. κύστης
- Εισαγωγή για διερεύνηση καταγμάτων και επεισοδίων υπογλυκαιμίας:
 - u/s καρδιάς
 - u/s κοιλίας
 - Bone scan
 - HRCT
 - Βρογχοσκόπηση
 - Γαστροσκόπηση

- US Καρδιάς: ήπια κοκκιώματωση ΜΚΔ
- US Κοιλιάς: κατά τόπους οζώδης πάχυνση τοιχώματος χ.κ.
- Πνεύμονα: υπουπεζωκοτικό οζίδιο 0.28cm και περιοχή δίκην θολής υάλου ΑΚΛ συστοίχως. Κατάγματα 5^{ης} πλευράς άμφω προσθίου τόξου
- Βρογχοσκόπηση: εύθρυπτος βλεννογόνος
- MRI Καρδιάς: χπε



Bone scan:
multiple rib lesions
of the anterior ribs.
Most likely fractures



Προβλήματα

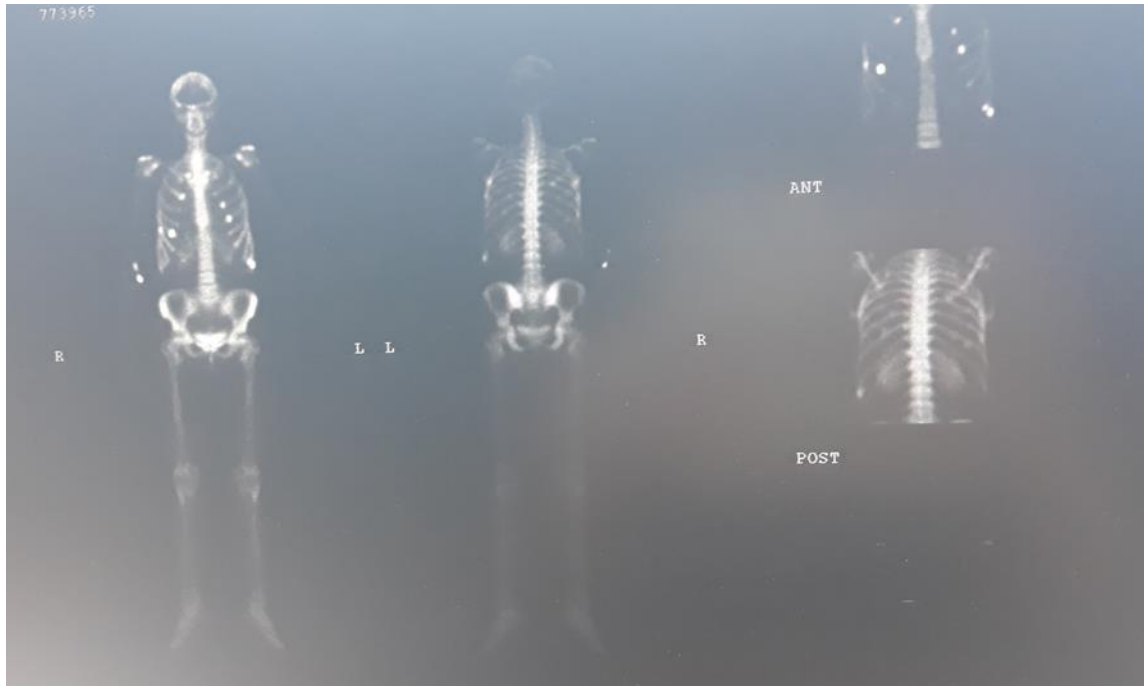
- Υπογλυκαιμίες
 - Φαρμακευτικές?
 - Διαταραχή ενδοκρινολογική?
- Αρθρίτιδα, ενθεσίτιδα
 - ???
- Πάχυνση τοιχώματος χ.κ
- Σύνδρομο ξηρότητας
- Εξανθήματα
- Εύθρυπτος βρογχικός βλεννογόνος
- Ρινορραγίες
- Φυματίωση
- Κατάγματα
 - Οστεοπόρωση?
 - ?

- Διακοπή ισονιαζίδης (συμπλήρωσε 9 μήνες)
- Διακοπή MTX, κορτιζόνης
- Έλεγχος ορμονών
- Εξάνθημα ύφεση
- Φυματίωση: αρνητικός έλεγχος
- ANCA 2013 (-) 2018 (-), GBM (-)
- Crosslaps 474, bone ALP 9,7, vit A 0,49, CTX 0,32, PINP 54,87

DEXAm,	ΟΜΣΣ	ΙΣΧΙΟ
9/2017	-2,5 (Ο3: -3,4)	-1,8
7/2018	-2,9 (-3,3)	-2
9/2019		

Τελικά?

- Οστεοπόρωση
- Υπογλυκαιμίες: διακοπή ισονιαζίδης, ορμονικός και απεικονιστικός έλεγχος χπε
- Αλλά:



Costochondritis, Πλευροχονδρίτιδα?



Costochondriti

Costochondritis is the medical term for inflammation of the cartilage that joins your ribs to your breastbone (sternum). This area is known as the costochondral joint. Cartilage is tough but flexible connective tissue found throughout the body, including in the joints between bones. It acts as a shock absorber, cushioning the joints. Costochondritis may improve on its own after a few weeks, although it can last for several months or more. The condition does not lead to any permanent problems, but may sometimes relapse.

Tietze's syndrome

Costochondritis may be confused with a separate condition called Tietze's syndrome. Both conditions involve inflammation of the costochondral joint and can cause very similar symptoms. But Tietze's syndrome is much less common and often causes chest swelling, which may last after any pain and tenderness has gone. Costochondritis also tends to affect adults aged 40 or over, whereas Tietze's syndrome usually affects young adults under 40. As the conditions are very similar, most of the information below also applies to Tietze's syndrome

Signs and symptoms of costochondritis

- When the costochondral joint becomes inflamed, it can result in sharp [chest pain](#) and tenderness, which may develop gradually or start suddenly. The pain may be made worse by:
- a particular posture, such as lying down
- pressure on your chest, such as wearing a seatbelt or hugging someone
- deep breathing, coughing and sneezing
- physical activity

Causes of costochondritis

Inflammation is the body's natural response to infection, irritation or injury. It's not known exactly why the costochondral joint becomes inflamed, but in some cases it's been linked to:

- severe [coughing](#), which strains your chest area
- an injury to your chest
- physical strain from repeated exercise or sudden exertion you're not used to, such as moving furniture
- an infection, including [respiratory tract infections](#) and wound infections
- wear and tear – your chest moves in and out 20 to 30 times a minute, and over time this motion can lead to discomfort in these joints

Diagnosing costochondritis

If you have symptoms of costochondritis, a GP will probably examine and touch the upper chest area around your costochondral joint. They may ask you when and where your pain occurs and look at your recent medical history. Before a diagnosis can be confirmed, some tests may need to be carried out to rule out other possible causes of your chest pain.

- If no other condition is suspected or found, a diagnosis of costochondritis may be made.

- Κατάγματα πλευρών λόγω οστεοπόρωσης και λήψης κορτικοστεροειδών
- Δδ costochondritis



Πορεία

- Μυοσκελετικές εκδηλώσεις υποτροπή.
 - Επανεναρξη MTX, προσθήκη benepali,
 - προσθήκη SSA
- Διακοπή και των δύο λόγω παρενεργειών!!!!
 - SSA κεφαλαλγία, ανορεξία, ναυτία Benepali έντονη δερματική αντίδραση, σχηματισμός υποδόριου οζιδίου (?)
- Οστεοπόρωση
 - 9/2019 Aclasta ναυτία, έντονη συσφικτική κεφαλαλγία και οπισθοστερνικό συσφικτικό άλγος

- Τα Κορτικοστεροειδή είναι γνωστό ότι κάνουν οστεοπόρωση
 - Κατάγματα όμως μετά από λιγότερο από 1 χρόνο λήψη?
 - Πολλαπλά?
 - Αυτόματα?
- Costochondritis ?
- Δυσανεξία, ανεπιθύμητες ενέργειες σε πολλά φάρμακα
 - Αιτία?
 - Τι κάνουμε?

3^ο περιστατικό

- Ρευματοειδής Αρθρίτιδα
- Κατά τη διάγνωση μειωμένο εύρος κίνησης-αγκύλωση δε ΠΧΚ, με α/α ευρήματα ΡΑ, δείκτες φλεγμονής (-) Anti CCP θετικά
- Πορεία: αρθρίτιδα δε και αρ ΠΧΚ και ΜΚΦ
- Methotrexate: παρενέργειες,
 - Αδυναμία, υπνηλία
 - Εκνευρισμός, υπερένταση
 - Κατάθλιψη
 - Αλλαγή στον χαρακτήρα
- Επιμένει η αρθρίτιδα
- Ασθενής χωρίς ιδιαίτερα προβλήματα αλλά με μια αγκυλωμένη άρθρωση ήδη χρήζει θεραπείας
- Τέθηκε σε σουλφασαλαζίνη 5/2016

ΔΙΑΚΟΠΗ

Μετά τρεις μήνες παραπεμπτικό από αιματολογική κλινική

Νοσηλεία

Για διερεύνηση ακοκκιοκυτταραιμίας,

- Αιματολόγοι
 - Πλήρης διερεύνηση
 - Οστεομυελική
 - Συνεχίζει τη σουλφασαλαζίνη



ΟΥΔΕΝ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟ

- Ρευματολόγος

- ΑΜΕΣΗ ΔΙΑΚΟΠΗ
ΣΟΥΛΦΑΣΑΛΑΖΙΝΗΣ



ΠΛΗΡΗΣ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗ

- Αρνείται πλέον να πάρει θεραπεία
- Επιμένει η υμενίτιδα

Προβληματισμοί

- Μερικοί ασθενείς έχουν δυσανεξία σε πολλά DMARDs
 - Που οφείλετε αυτό?



Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management

Ivor Ralph Edwards, Jeffrey K Aronson Published in The Lancet 2000

We define an adverse drug reaction as "an appreciably harmful or unpleasant reaction, resulting from an intervention related to the use of a medicinal product, which predicts hazard from future administration and warrants prevention or specific treatment, or alteration of the dosage regimen, or withdrawal of the product." Such reactions are currently reported by use of WHO's Adverse Reaction Terminology, which will eventually become a subset of the International Classification of Diseases. **Adverse drug reactions are classified into six types (with mnemonics): dose-related (Augmented), non-dose-related (Bizarre), dose-related and time-related (Chronic), time-related (Delayed), withdrawal (End of use), and failure of therapy (Failure).** Timing, the pattern of illness, the results of investigations, and rechallenge can help attribute causality to a suspected adverse drug reaction. Management includes withdrawal of the drug if possible and specific treatment of its effects. Suspected adverse drug reactions should be reported. Surveillance methods can detect reactions and prove associations.

Adverse drug reactions

Allergy? Side-effect? Intolerance?

[Volume 42, No.1, January/February 2013](#) Pages 12-16

<https://www.racgp.org.au/afp/2013/januaryfebruary/adverse-drug-reactions/>

Table 2. Terminology of adverse drug reaction mechanisms	
Classification	Mechanism
Allergy (= hypersensitivity)	Immunological
Side-effect	Pharmacological
Intolerance (= sensitivity)	Pharmacological plus susceptibility; unknown
Other terms	
Idiosyncrasy	Genetic susceptibility to adverse drug reaction
Pseudo-allergy	Various mechanisms – mimics allergy
Toxicity*	Excess dosage
Interaction*	Drug combinations
* Not further discussed in this article	

Genetic susceptibility to adverse drug reactions

Munir Pirmohamed and B. Kevin Park

Προδιάθεση για αντιδράσεις στα φάρμακα

Classification of adverse drug reactions

- **Type A reactions** are predictable from the known pharmacology of the drug and often represent an exaggeration of the known primary and/or secondary pharmacology of the drug.
- **Type B ADRs** are bizarre reactions that are unpredictable from the known pharmacology of the drug and show no apparent dose–response relationship.
- Typically, type A ADRs have been labelled as host independent (i.e. not dependent on genetic factors).

Table 1. Characteristics of type A and type B adverse drug reactions

Characteristic	Type A	Type B
Dose dependency	Usually shows a good relationship	No simple relationship
Predictable from known pharmacology	Yes	Not usually
Host factors	Genetic factors might be important	Dependent on (usually uncharacterized) host factors
Frequency	Common	Uncommon
Severity	Variable, but usually mild	Variable, proportionately more severe
Clinical burden	High morbidity and low mortality	High morbidity and mortality
Overall proportion of adverse drug reactions	80%	20%
First detection	Phases I–III	Usually Phase IV, occasionally Phase III
Animal models	Usually reproducible in animals	No known animal models

Table 2. Cytochrome P450 enzyme gene polymorphisms and putative adverse drug reactions

P450 enzyme	Drug ^a	Adverse reaction	Refs
CYP1A2	Typical antipsychotics	Tardive dyskinesia	14
CYP2C9	Warfarin	Haemorrhage	13,15
	Tolbutamide	Hypoglycaemia	
	Phenytoin	Phenytoin toxicity	13
CYP2C19	Mephenytoin	Neurotoxicity	
	Diazepam	Prolonged sedation	
CYP2D6	Antiarrhythmics	Arrhythmias	13,16,17
	β-Blockers	Bradycardia	
	Tricyclic antidepressant	Confusion	
	Opioids	Dependence	
	Phenformin	Lactic acidosis	
	Perhexilene	Hepatotoxicity	
CYP3A4	Anti-leukaemic	Treatment-related	18

Table 3. Phase II drug metabolizing enzyme gene polymorphisms and putative adverse drug reactions

Phase II enzyme	Drug	Adverse reaction ^a	Refs
Plasma butyrylcholinesterase	Succinylcholine	Prolonged apnoea	35
N-acetyltransferase	Sulfonamides	Hypersensitivity	36
	Amonafide	Myelotoxicity	
	Procainamide, hydralazine, isoniazid	SLE	
Thiopurine methyltransferase	6-Mercaptopurine, azathioprine	Myelotoxicity, treatment-related second tumours	37
Dihydropyrimidine dehydrogenase			
UDP glucuronosyl transferase 1A1			

^aAbbreviation: SLE, systemic lupus erythematosus

Table 4. Pharmacogenetic defects in enzymes that lead to undesirable pharmacodynamic adverse effects^a

Enzyme defect	Drug	Adverse reaction
Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency	Primaquine, sulfonamides, dapsone, nitrofurantoin	Haemolytic anaemia

Methaemoglobin reductase deficiency

Porphobilinogen deaminase deficiency (acute intermittent porphyria)

Acetylcholinesterase

^aAdapted from Ref. 35

Table 5. HLA and adverse drug reactions^{a,b}

Drug	Adverse reaction	HLA association
Carbamazepine	Severe hypersensitivity reactions	DR3, DQ2
Clozapine	Agranulocytosis	B38, DR4, DQ3
Dipyrrone	Agranulocytosis	A24, B7, DQ1
Gold	Proteinuria, dermatological reactions, thrombocytopenia	DR3
Hydralazine	SLE	DR4
Levamisole	Agranulocytosis	B27
Oxicam	Toxic epidermal necrolysis	A2, B12
Penicillamine	Penicillamine toxicity	DR3
Sulfonamides	Toxic epidermal necrolysis	A29, B12, DR7

^aThe list of HLA associations is not exhaustive. Importantly, most of these findings are based on single studies, and therefore do need replication. Table is adapted from Ref. 35.

^bAbbreviations: HLA, human leukocyte antigen; SLE, systemic lupus erythematosus.

- It is important to note that although the focus of this review is genetic sources of variation, environmental factors such as disease, alcohol, smoking and diet might also be significant sources of variability and might predominate. Indeed, the environment might interact with the genetic factors and either increase or decrease the risk of an ADR.

MULTIPLE DRUG INTOLERANCE SYNDROME

- Multiple drug intolerance syndrome is defined as having greater than 3 or more unrelated drug intolerances or allergies. Based on medical record data, about 2 to 5% of the population that uses health care may have multiple drug intolerance syndrome in North America and Europe, with higher rates seen in hospitalized patients.
- Multiple drug intolerance syndrome is more likely to occur **with increasing age** as the number of life-time drug exposures increases. It is more common in **females** and in individuals being treated for **higher numbers of different specific health conditions**.
- Multiple drug intolerance syndrome can appear in patients with true allergies as have been reported in patients allergic to penicillin and quinolones antibiotics.
- All individuals with multiple drug intolerance syndrome should be evaluated by an allergist / immunologist

Table 6. Indications for referral to a clinical immunology and allergy specialist

Drug allergy history uncertain and/or allergic reaction occurred in the distant past

AND

Indication to use the drug to which the patient is thought to be allergic and alternatives are not available or not optimal

OR

For consideration of desensitisation, where drug allergy history is definite or confirmed but there is a strong indication to use the drug

- Μερικοί ασθενείς έχουν δυσανεξία σε πολλά DMARDs
 - Που οφείλετε αυτό?
 - Τι κάνουμε όταν ο ασθενής αρνείται πλέον να πάρει αγωγή?
 - Όταν δεν μπορεί να πάρει πολλά φάρμακα λόγω δυσανεξίας?
- Πολύ καλό ιατρικό ιστορικό
- Χρειάζεται πολύ καλή συνεργασία με άλλες ειδικότητες και αλλεργιολόγο/ανοσολόγο για να μην υποβάλλεται ο ασθενής σε αχρείαστες και επώδυνες εξετάσεις
- Οι ασθενείς με δυσανεξία σε πολλά φάρμακα πρέπει να αξιολογούνται από αλλεργιολόγο/ανοσολόγο

Ευχαριστώ πολύ



Καλώς ήρθατε στην ιστοσελίδα του Κυπριακού Οργανισμού Τουρισμού

Ανακαλύψτε ένα νησί με πλούσια ιστορία και πολιτισμό, γεμάτο υπέροχες εμπειρίες που σας περιμένουν να τις απολαύσετε. Αν προγραμματίζετε ταξίδι στην Κύπρο, όλα όσα χρειάζεστε για να σχεδιάσετε το τέλειο ταξίδι σας είναι εδώ στην ιστοσελίδα του ΚΟΤ.

Μοναδικές εμπειρίες

Όποια και αν είναι η εποχή, η Κύπρος προσφέρει πάρα πολλές ευκαιρίες για να βιώσετε νέες, ενδιαφέρουσες και συναρπαστικές δραστηριότητες, εκδηλώσεις και έθιμα.



Φύση



Ήλιος & Θάλασσα



Αθλητισμός & Προπόνηση



Υγεία & Ευεξία



Γροφιμα & Ποτά



Γάμοι & Γαμήλια Ταξίδια



Πολιτισμός & Θρησκεία



Θεματικές Διαδρομές