

Screening y profilaxis de infecciones crónicas y oportunistas en Reumatología

Dr. Héctor Mery Avendaño
Bec. Medicina Interna
HCSBA

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

George E Fragoulis ,^{1,2} Elena Nikiphorou ,^{3,4} Mrinalini Dey ,^{5,6}
Sizheng Steven Zhao,⁷ Delphine Sophie Courvoisier ,⁸ Laurent Arnaud ,⁹
Fabiola Atzeni,¹⁰ Georg MN Behrens,¹¹ Johannes WJ Bijlsma,¹² Peter Böhm,¹³
Costas A Constantinou,¹⁴ Silvia Garcia-Diaz,¹⁵ Meliha Crnkic Kapetanovic,¹⁶
Kim Lauper ,^{7,17} Mariana Luís ,¹⁸ Jacques Morel,¹⁹ György Nagy ,^{20,21,22}
Eva Poleverino,²³ Jef van Rompay,²⁴ Marco Sebastiani ,²⁵ Anja Strangfeld ,²⁶
Annette de Thurah ,^{27,28} James Galloway ,^{3,4} Kimme L Hyrich ,^{7,29}

Generalidades

- Infecciones Oportunistas son más prevalentes y más severas en
 - Inmunodeficiencias
 - Enfermedades Reumáticas Autoinmunes Sistémicas (ERAS)
 - Uso de fármacos Inmunomoduladores/Inmunosupresores
- Prácticas heterogéneas y definidas a nivel local
- Dificultades para unificar recomendaciones
 - Múltiples agentes relacionados a IO
 - Área geográfica
 - Tipo de ERAS

Metodología

- Grupo de trabajo multidisciplinario de 22 personas (Reumatología, Infectología, Broncopulmonar)
 - 15 países Europeos
- Identificación de preguntas de investigación
- Revisión sistemática de literatura hasta Enero/22
- Recomendaciones son aceptadas bajo acuerdo de $\geq 75\%$ del grupo de trabajo
- Clasificación de recomendación según nivel de evidencia y grado de recomendación

Categorización según grupos farmacológicos

1. DMARDs biológicos (bDMARDs) y terapia target sintético (tsDMARDs)
 - a. Excepto apremilast
2. DMARDs convencionales sintéticos (csDMARDs)
 - a. MTX, Leflunomida
 - b. Excepto sulfasalazina e HCQ por su leve efecto inmunosupresor/inmunomodulador
3. Otros Inmunosupresores/Inmunomoduladores
 - a. Ciclofosfamida, MMF, Azatioprina, Ciclosporina, tacrolimus
4. Glucocorticoides

Table 1 The EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

Overarching principles	LoE	GoR	LoA mean (SD)
(A) The risk of chronic and opportunistic infections should be considered and discussed with all patients with AIIRD prior to treatment with csDMARDs, tsDMARDs, bDMARDs, immunosuppressants and/or glucocorticoids and reassessed periodically.	NA	NA	9.5 (1.0)
(B) Collaboration between rheumatologists and other specialists including but not limited to infectious disease doctors, gastroenterologists, hepatologists and pulmonologists is important.	NA	NA	9.6 (0.8)
(C) Individual risk factors should be considered in the decision for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections and reassessed periodically.	NA	NA	9.8 (0.7)
(D) National guidelines and recommendations, among other country/region-level factors pertaining to endemic infectious diseases, should be considered.	NA	NA	9.7 (0.8)

Recommendations			
(1) Screening for latent tuberculosis is recommended in patients prior to starting bDMARDs or tsDMARDs*. Screening should also be considered in patients with increased risk for latent tuberculosis prior to starting csDMARDs, immunosuppressants* and/or glucocorticoids (according to dose and duration).	2b 5*	B D*	9.5 (0.9)
(2) Screening for latent tuberculosis should follow national and/or international guidelines and would typically include a chest X-ray* and Interferon-gamma release assay over tuberculin skin test where available.	2b 5*	B D*	9.5 (0.8)
(3) Choice and timing of latent tuberculosis therapy should be guided by national and/or international guidelines. Special attention should be given to interactions with drugs commonly used to treat AIIRD.	5	D	9.3 (1.4)
(4) All patients being considered for treatment with csDMARDs, bDMARDs, tsDMARDs*, immunosuppressants* and glucocorticoids (according to dose and duration) should be screened for HBV.	2a 2b*	C C*	9.1 (1.3)
(5) Screening for chronic hepatitis C should be considered in patients prior to starting csDMARDs, bDMARDs, tsDMARDs*, immunosuppressants and glucocorticoids* (according to dose and duration). Screening is recommended for patients with elevated alanine aminotransferase or those with known risk factors.	2b 5*	C D*	9.0 (1.3)
(6) Screening for HIV is recommended prior to treatment with bDMARDs and should be considered prior to treatment with csDMARDs, tsDMARDs, immunosuppressants and glucocorticoids (according to dose and duration).	5	D	8.9 (1.6)
(7) All patients commencing csDMARDs, bDMARDs, tsDMARDs, immunosuppressants and/or glucocorticoids (according to dose and duration) who are non-immune to VZV should be informed about post-exposure prophylaxis following contact with VZV.	5	D	8.9 (1.5)
(8) Prophylaxis against PCP should be considered in patients with AIIRD in whom high doses of glucocorticoids are used, especially in combination with immunosuppressants* and depending on the risk–benefit ratio.	2b 5*	B D*	9.2 (1.1)
*Denotes separate LoE and GoR, where this is different from the rest of the statement. AIIRD, autoimmune inflammatory rheumatic diseases; bDMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs; csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; GoR, grade of recommendation; HBV, hepatitis B virus; LoA, level of agreement; LoE, level of evidence; NA, not applicable; PCP, pneumocystis pneumonia; tsDMARDs, targeted synthetic DMARDs; VZV, varicella zoster virus.			

Principios Generales

A) *Considerar y discutir riesgo de infecciones crónicas/IO con el paciente, previo al inicio de csDMARDs, tsDMARDs, bDMARDs, inmunosupresores y/o glucocorticoides*

- Impacto en morbimortalidad
- Riesgos y beneficios → Toma de decisiones compartidas
- Educación en relación a signos de alarma
- Reevaluar y discutir periódicamente

B) Importancia de la colaboración interdisciplinaria entre reumatología y otras especialidades

C) Considerar y reevaluar periódicamente factores de riesgo individuales en la decisión del screening y profilaxis de infecciones crónicas/IO

- *Edad, comorbildades, tratamiento con otros fármacos, residencia o viaje a áreas endémicas*

D) Considerar guías y recomendaciones nacionales en relación a infecciones endémicas

Recomendaciones

1. **Se recomienda screening universal de TBC latente previo al inicio de bDMARDs, tsDMARDs (IIb - B)**
 - Generalmente incorporado en normas locales
 - Considerar screening en pacientes con riesgo aumentado de TBC latente antes del inicio de csDMARDs, inmunosupresores y/o glucocorticoides (según dosis y duración)
 - FR: OH, tabaquismo, contactos TBC, áreas endémicas, etc.
 - Duración/dosis mínima para GC no ha sido establecida.
 - Prednisolona > 15 mg por más de 4 semanas?
 - Evidencia escasa del impacto de inmunosupresores

2. Screening de TBC latente debiera seguir guías nacionales o internacionales e incluir generalmente Rx tórax + PPD o IGRA según disponibilidad (IIb - B)

- Rendimiento IGRA > PPD
 - Menos afectado por uso de GC, DMARDs o inmunosupresores
 - Considerar ambos en caso de alta sospecha clínica o en países con TBC endémica
- Concordancia entre Quantiferon y EliSPOT
- Ausencia evidencia robusta que respalde Rx tórax de rutina
 - IGRA o PPD negativo no descartan TBC activa
- Screenings periódicos
 - Se ha descrito positivización durante tratamiento

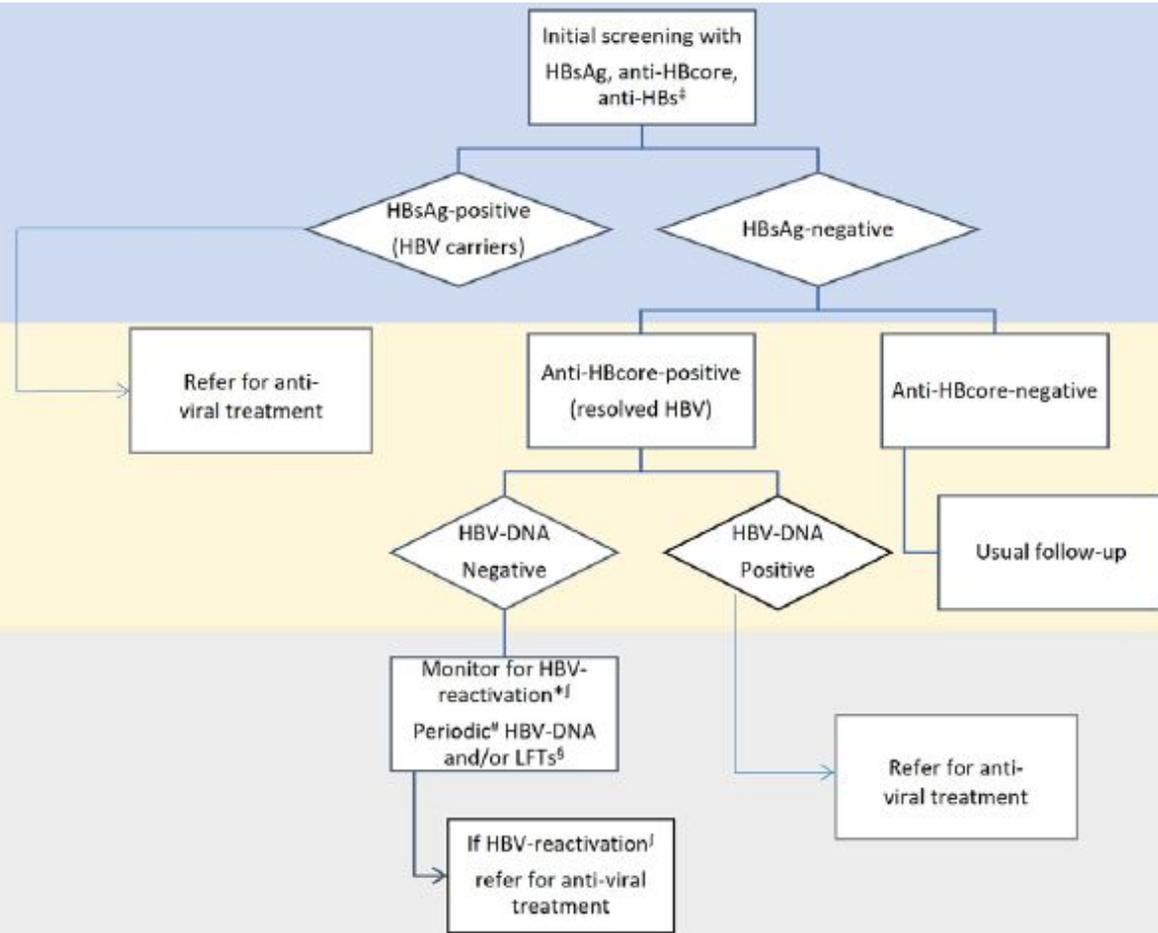
3. Elección y momento de tratamiento TBC latente debería ser guiada por protocolos nacionales o internacionales. Se deben considerar potenciales interacciones farmacológicas.

- Múltiples esquemas disponibles
- Se recomienda adherir a protocolos nacionales por distinta carga de enfermedad y resistencias a fármacos anti TB
 - 1° Rp + H por 12 semanas
 - 2° H x 6 meses o Rifampicina por 4 meses
- Interacciones farmacológicas
 - Seguimiento pruebas hepáticas en HIN asociado a otros fármacos hepatotóxicos
 - Rifampicina puede afectar metabolismo de inhibidores JAK-2 y GC

4. Pacientes candidatos a csDMARDs, bDMARDs, tsDMARDs, inmunosupresores y GC (según dosis y duración) deberían recibir screening para VHB (IIa - C)

- Riesgo de conversión (HBsAg negativo a positivo) o reactivación (\uparrow CV) depende de estado serológico basal
 - Determinar previo al inicio del tto
 - Permite identificar pacientes de riesgo candidatos a inmunización
- Portadores (HBsAg [+]) podrían beneficiarse de profilaxis antiviral
 - Mayor evidencia en bDMARDs
 - DMARDs no biológicos \rightarrow evaluación por hepatólogo
- Duración y dosis GC que incrementa riesgo de reactivación es desconocida
 - American Gastroenterology Association define alto riesgo si Prednisolona > 10 mg ≥ 4 meses (opinión de expertos)

- Menor riesgo de reactivación en infección resuelta (anti core [+] HBsAg [-])
 - Se recomienda seguimiento por sobre profilaxis
 - Perfil hepático y CV HBV basal, seguimiento cada 3-6 meses
 - Rituximab → Alto riesgo reactivación
 - Considerar profilaxis y derivar a hepatólogo, independientemente de CV
- Fármaco a usar debe ser indicado por hepatólogo
 - Tratamiento antiviral antes o al mismo tiempo
 - Mantener por 6-12 meses luego de suspender e incluso mayor en RTX



5. Pacientes candidatos a csDMARDs, bDMARDs, tsDMARDs, inmunosupresores y GC (según dosis y duración) deberían recibir screening para VHC, además de aquellos con GPT alterada u otros factores de riesgo

- Mayoría de estudios hechos en bDMARDs, especialmente anti TNF
- No existe evidencia respecto al screening en el caso de GC e inmunosupresores
- Debido a la alta eficacia y mayor disponibilidad del tratamiento anti VHC, se extiende recomendación a todos los grupos

6. Pacientes candidatos a csDMARDs, bDMARDs, tsDMARDs, inmunosupresores y GC (según dosis y duración) deberían recibir screening para VIH

- No existe evidencia robusta que respalde la seguridad del tto con DMARDs, inmunosupresores o GC en VIH
- El grupo de trabajo recomienda screening previo al inicio de bDMARDs debido a la costoefectividad del tratamiento e implicancias en la salud pública

7. Todos los pacientes que iniciarán csDMARDs, bDMARDs, tsDMARDs, inmunosupresores o glucocorticoides (según dosis y duración) que no son inmunes a infección por VZV debieran ser informados de la profilaxis post exposición luego de contacto con VZV.

- No se emite recomendación específica en relación al screening serológico de inmunidad al VZV
- Se recomienda establecer estado de inmunidad en base a historia clínica detallada y antecedente de exposición previa (varicela)
 - Si hay dudas o si se establece ausencia de inmunidad, informar oportunamente sobre profilaxis post exposición

8. Se debería considerar profilaxis contra PCP en pacientes con ERAS que reciban altas dosis de glucocorticoides, especialmente asociado a otros inmunosupresores y dependiendo del riesgo-beneficio

- Dosis mínima y duración aún no están definidas
 - Evidencia sugiere prednisolona > 15-30 mg/d o equivalente por > 2-4 semanas
- No hay recomendaciones basadas en patologías específicas
 - El riesgo puede ser diferente entre distintas patologías
- Administración conjunta de inmunosupresores y GC aumenta riesgo de PCP
 - Especialmente ante otros FR (linfopenia persistente, mayor edad y patología pulmonar previa)
- Esquema recomendado TMP/SMX 480 mg/d o 960 mg trisemanal
 - 20% RAMs GI, cefalea, rash
 - 2da línea tan efectiva como cotrimoxazol