

SCREENING SI PROFILAXIE IN IMUNOSUPRESII

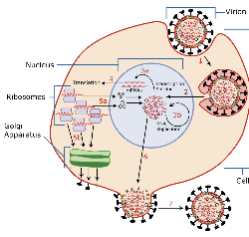
Prof.Univ.Dr.Sorin RUGINA

1.Academia de Stiinte Medicale

2.Academia Oamenilor de Stiinta din Romania

3.Universitatea .Ovidius din Constanta

SCREENING SI PROFILAXIE IN IMUNOSUPRESII



- Sistemul imunitar este alcătuit din celule, țesuturi și organe care ajută organismul să prevină infecția. Fără un sistem imunitar intact, infecțiile pe care organismul le-ar putea controla altfel pot deveni grave și chiar fatale.
- Imunitatea în sensul folosit astăzi reprezintă o balanță între mecanismele de apărare împotriva infecțiilor (imunitatea naturală și cea dobândită prin imunizare activă sau pasivă prin administrarea de seruri sau vaccinuri) și mecanismele de toleranță față de structurile proprii, pentru a evita apariția alergiilor sau bolilor autoimune.
- Imunosupresia este starea în care sistemul imunitar nu funcționează așa cum ar trebui. Imunosupresia poate fi cauzată de anumite boli, dar poate fi indusă și de medicamente care suprimă sistemul imunitar. Unele proceduri medicale pot provoca, de asemenea, imunosupresie.
- Simptomele de alertă a unei posibile disfuncționalități a sistemului imunitar includ: frecvente infecții de cai respiratorii, tulburări digestive, vindecarea întârziată a rănilor, infecții ale pielii, oboseală, întârzierea creșterii și dezvoltării diverselor organe și sisteme, tulburări de sânge și boli autoimune.

Definitie

- Imunosupresia este definită ca „o stare de disfuncție temporară sau permanentă a răspunsului imun care rezultă din insulte aduse sistemului imunitar și care duce la o susceptibilitate crescută la boli”, așa cum a propus inițial de către Dohms și Saif (1984) cu adăugarea de „și adesea un suboptimal răspunsul anticorpilor” așa cum a sugerat Lütticken (1997).
- **IMUNOSUPRÉSIE** s. f. (Med.) Scădere sau diminuare a imunității organismului după iradiere, droguri, toxine microbiene. –
- **IMUNOSUPRÉSIE** s. f. inhibare a unui proces imunogenetic cu ajutorul unei substanțe imunosupresive. (< engl. *immunosuppression*)

Laboratorul si verificarea sănătății sistemului imunitar

- Evaluarea stării de sănătate imunitară, trebuie facuta periodic, în funcție de condițiile, simptomele și factorii de stil de viață, la indicatia medicului, prin determinarea urmatoarelor :
 - Leucocite
 - Proteina C-reactiva
 - Globuline
 - Vitamina D
 - Zinc
 - Fier/feritină
 - Magneziu
 - Folat
 - Vitamina C

Se vor efectua teste suplimentare dacă medicul considera ca este necesar.

Cauzele medicamentoase

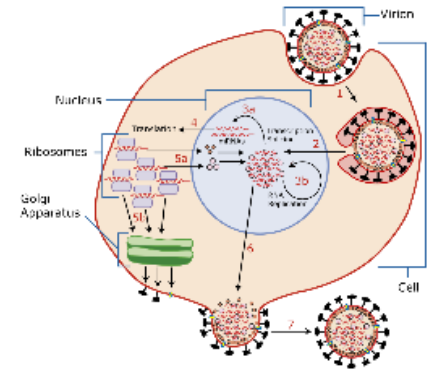
- Medicamentele imunosupresoare sunt utilizate pentru tratarea unei game largi de boli inflamatorii și autoimune, precum și pentru a preveni respingerea țesuturilor la primitorii de transplant de organe:
- **Corticosteroizi**
- **Medicamente chimioterapice**
- **Anticorpri monoclonali**
- **Inhibitorii TNF- α**

Cauze medicale

- **Imunosupresia temporară** poate fi cauzată de o varietate de infecții comune, inclusiv gripa și mononucleoza, care slăbesc răspunsul imun.
- **Imunodeficiență primară** – mostenită (Boală granulomatoasă cronică, Imunodeficiență variabilă comună (CVID), Deficit de imunoglobuline A, Imunodeficiență combinată severă);
- **Imunodeficiență dobândită** – HIV /SIDA;
- **Asplenia** congenitală sau secundară (ciroza, anemie hemolitică, leucemie, limfom, malarie, siclemie)

Proceduri medicale

- **Splenectomie**- îndepărtarea chirurgicală a splinei, necesară pentru a trata o leziune a splinei, limfomul și bolile autoimune precum purpura trombocitopenică idiopatică. Asplenia este o consecință a splenectomiei și una care manifestă un risc crescut de *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* și *Neisseria meningitidis*. Aceste infecții sunt mai probabil să apară în primii câțiva ani de la efectuarea unei splenectomie.
- **Terapie cu radiații**
- **Ablația măduvei osoase**



SCREENING INAINTEA TERAPIEI IMUNOSUPRESOARE

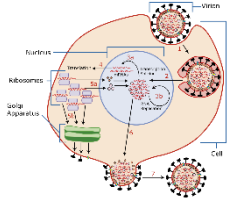
Screening HVB/HCV

- Toti pacientii trebuie evaluati (recomandare: CDC, EASL, APASL)
 - AgHBs
 - Ac antiHBc
 - Ac antiHBs
 - Aditional ADN-VHB
- Exista diferente intre unele ghiduri care recomanda screeninguri diferite in functie de riscul de reactivare VHB
 - AGA : pacienti cu risc moderat sau crescut
 - ASCO pacientii cu risc inalt si cei ce primesc tratament CD20 - Rituximab (MabThera)
 - AASLD: pacientii cu risc inalt

Screening Tests



Virusul hepatitic C



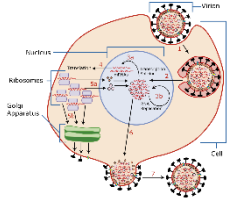
- **Antagonisti de TNF α**

- Nu există dovezi care să poată confirma creșterea riscului de reactivare VHC la pacienții aflați în tratament cu antagonisti anti-TNF.
- Prescrierea Etanerceptului ca terapie adjuvantă (24 de săptămâni) alături de Interferon și Ribavirină s-a dovedit eficientă în îmbunătățirea răspunsului viral la pacienții cu VHC.

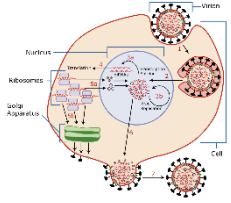
- **CD20 (Rituximab)**

- utilizată predominant pentru tratamentul vasculitelor din cadrul VHC
- S-a demonstrat asocierea acestei scheme de tratament cu **nivele crescute ale ARN VHC**
- Screeningul VHC este indicată în momentul prescrierii Rituximab

Herpesvirusuri



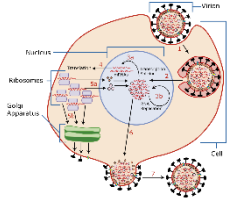
- Majoritatea populației a fost expusă la virusuri din familia Herpesviridae:
 - CMV,
 - VZV,
 - HSV
 - EBV
- Reactivarea acestor virusuri este frecvent întâlnită la pacienții cu **transplat de organ** dar și la alți **pacienți imunosupresați**.



Virusul Varicelo-zosterian

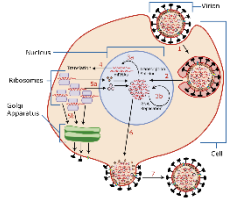
- Reactivarea VZV este frecvent întâlnită în terapia cu **agenți anti-TNF**.
- VZV se poate reactiva, de asemenea, la reluarea terapiei după o perioadă de pauză.
- Forme clinice severe
- Riscul s-a dublat odată cu utilizarea **Infliximab și Adalimumab** după ajustarea dozelor de corticosterizi utilizate concomitent
- În cadrul infecției active, medicația anti-TNF trebuie întreruptă până la rezoluția veziculelor și **reluată ulterior în asociere cu medicație antivirală**.
- **Vaccinarea VZV** este recomandată **anterior initierii terapiei anti-TNF**.
(vaccinurile vii nu trebuie administrate concomitent terapiei biologice)

Cytomegalovirus



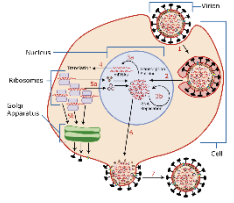
- Un risc crescut al reactivării CMV a fost demonstrat în cadrul **asocierii Rituximab (anti CD20) cu chimioterapia citotoxică**.
- Alemtuzumab, un anticorp monoclonal umanizat anti-CD52, a fost asociat cu un **risc crescut al reactivării CMV** la pacienții cu malignități hematologice.

Epstein–Barr virus



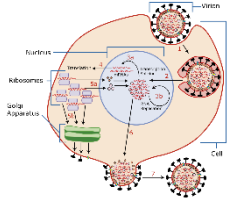
- La peste 90% din populatie, EBV cauzează infecții latente ale limfocitelor B
- **tratamentul cu agenți anti-TNF** pentru artrită reumatoidă. (Infliximab sau Etanercept) **Nu** determina modificari semnificative ale încărcăturii virale.
- Un factor de risc semnificativ pentru dezvoltarea unui limfom este o **încărcătură virală EBV mai mare de 1000 copii**/105 celule sangvine periferice mononucleare

Herpes simplex virus



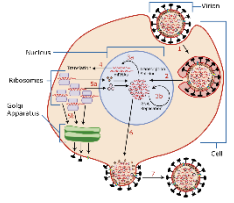
- În ciuda frecvențelor reactivări ale virusurilor herpetice, nu există dovezi care să sugereze că **terapia anti-TNF** este un factor de risc semnificativ pentru reactivarea HSV.
- Au fost raportate cazuri de
 - **esofagită HSV** și
 - **encefalită herpetică** în cadrul tratamentului cu antagoniști TNF α .

Human papillomavirus



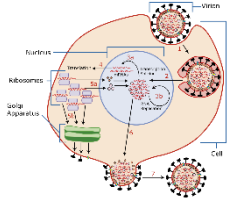
- Femeile în tratament cu Infliximab au prezentat **rate mai mari de displazie cervicală secundară datorată infecției HPV**
- Un studiu ulterior asupra populației aflată în tratament cu medicație imunosupresoare, incluzând Infliximab, **nu a reușit însă să stabilească o creștere semnificativ statistică a riscului de cancer cervical.**

Human herpesvirus-8

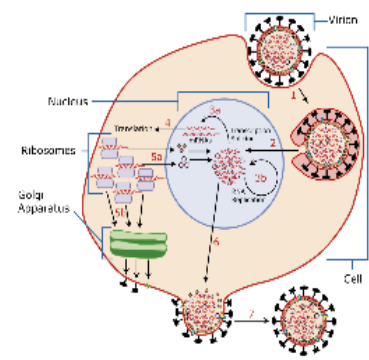


- Au fost documentate **reactivări ale HV-8** într-un studiu prospectiv asupra unui lot de 60 de pacienți în tratament curent cu Infliximab.
- Nu au existat date ulterioare care sa sprijine teoria rolului terapiei biologice în reactivarea virusului,

Polyomavirus



- **Virusul JC** este incriminat in patogenia PML
- Ca și VZV, virusul JC rămâne într-o fază latentă și a fost descoperit la nivelul **oligodendrocitelor și astrocitelor creierului uman**.
- Această asociere a devenit frecventă la **pacienții cu scleroză multiplă** care au primit tratament
 - **inhibitor de integrină**, Natalizumab.
 - Efalizumab (folosit în tratamentul psoriazisului)
- Fleischmann a publicat un studiu de caz al **unui pacient cu poliartrită reumatoidă, sub terapie cu Rituximab, care a dezvoltat PML**.



PROFILAXIA INFECTIILOR LA IMUNOSUPRESATI



Vaccination for people who are immunocompromised

People who are immunocompromised have an increased risk of disease. They may need extra doses of some vaccines to optimise protection. Some vaccines are contraindicated in these people.



Immunosuppression can be caused by:

- ▶ autoimmune conditions
- ▶ therapy such as corticosteroids or DMARDs
- ▶ cancer and cancer therapy
- ▶ HIV
- ▶ solid organ transplant or haematopoietic stem cell transplant
- ▶ functional or anatomical asplenia

Give

- ✔ ▶ Influenza
- ✔ ▶ Pneumococcal (13vPCV and 23vPPV)
- ✔ ▶ Other inactivated vaccines as required

? People on immunosuppressive therapy and people who have received a transplant may need extra doses of some vaccines either before or after treatment.

Avoid live vaccines

✘ **DO NOT** give live vaccines to people who are **severely** immunocompromised.

? People who are less severely immunocompromised **may** be able to receive live vaccines, depending on their level of immunocompromise:

- ▶ MMR
- ▶ MMRV
- ▶ Rotavirus
- ▶ Zoster
- ▶ Yellow fever

DO NOT give:

- ▶ BCG
- ▶ Oral typhoid

Household contacts should be fully vaccinated to protect the person who is immunocompromised. Household contacts can safely receive live vaccines.



If unsure about whether to vaccinate, check with the person's treating physician or an immunisation specialist.

Vaccinare

- **Vaccin antigripal**

- In special la pacientii cu transplant medular
- Inclusiv familia pacientului

- **Vaccin antipneumococcic**

- Previne infectiile severe (sepsis, meningita, pneumonie)

- **Vaccin pentru prevenirea HZ**

- Prevenirea episoadelor de HZ
- Prevenirea nevralgiei post-zosteriene
- Se indica vaccinul inactivat, recombinant

- **Vaccin HiB**



Vaccinare COVID

- Astfel, EMA a autorizat:
- Administrarea unei doze suplimentare (doza 3) de Comirnaty sau Spikevax la **persoane cu imunodepresie severă, cu vârsta peste 12 ani**, la interval de cel puțin **28 de zile după doza 2**;
- administrarea unei doze de rapel (booster) la **persoanele cu vârsta peste 18 ani, după cel puțin 6 luni de la administrarea dozei 2**.
- **Condiții de administrare a dozei 3:**
- **În cazul persoanelor sever imunocompromise, cu vârsta peste 12 ani**, se poate administra o doză suplimentară (doza 3) ca parte a schemei de vaccinare primară, după un interval de minim 28 de zile și până la 4 luni de la doza 2.
- *Doza suplimentară (doza 3) se administrează doar în baza recomandării medicului curant, specialist, sau medicului de familie care are în monitorizare pacientul.*
- **Programarea la vaccinare:**
- **Persoanele sever imunocompromise**, eligibile pentru o schemă de vaccinare primară cu 3 doze, **care se adresează pentru prima oară la vaccinare**, se pot prezenta la centrul de vaccinare, fie direct, fie cu programare prealabilă în platforma națională de programare a vaccinării;
- **Persoanele sever imunocompromise**, eligibile pentru o schemă de vaccinare primară cu 3 doze, **care se află în curs de efectuare a schemei de vaccinare la data aprobării prezentei instrucțiuni**, își vor completa schema cu cele trei doze, în baza recomandării de la medicul curant sau medicul de familie.
- *Recomandarea medicală de administrare a unei scheme de vaccinare primară cu 3 doze va fi reținută de medicul vaccinator, în copie, la fișa de triaj medical a persoanei care se prezintă la vaccinare.*

Vaccinare COVID

- **Categoriile de persoane considerate sever imunocompromise:**
- **Pacienți oncologici** (tumori maligne solide și hematologice) **în tratament activ** (chimioterapie, radioterapie, terapie moleculară/biologică și alți agenți biologici care sunt clasificați ca imunosupresori sau imunomodulatori);
- **Pacienți oncologici în stadii avansate de boală, cu sau fără tratament activ** anterior (radioterapie, chimioterapie, terapie moleculară, terapie imunosupresoare);
- **Pacienți post-transplant** de organe solide cu sau fără tratament imunosupresor;
- **Pacient cu transplant** de celule stem hematopoetice cu sau fără tratament imunosupresor;
- **Pacienți cu imunodeficiențe severe** cauzate de **imunodeficiențe primare**, congenitale (ex: sindromul DiGeorge, Sindrom Wiskott-Aldrich, etc) și **dobândite**, respectiv:
- **Pacienți cu infecție HIV în orice stadiu**, fără tratament sau în stadiu de SIDA (CD4<200 mmc), cu sau fără tratament antiretroviral;
- **Imunodeficiența secundară cauzată** de administrarea unui tratament imunosupresor:
- **Radioterapie;**
- **Chimioterapie:** agenții chimioterapici pentru cancer sunt clasificați ca imunosupresori severi;
- **Terapii biologice** (moleculare, celulare): anticorpi monoclonali, anticorpi bispecifici, CAR-T (Chimeric Antigen Receptor T), blocanți TNF, etc;
- **Tratament cu cortizon și cu produse derivate administrate sistemic:** tratament activ cu doze mari (> 20 mg prednison sau echivalentul pe zi când se administrează mai mult de 2 săptămâni);
- **Alte terapii cu efecte imunosupresoare** (ex: remisive sintetice convenționale, remisive sintetice țintite);

Table 1. Summary of Recommendations for Antimicrobial Prophylaxis

Type of Prophylaxis	Population	Recommendation	Timing of Prophylaxis
Antibacterial	Patients at high risk of febrile neutropenia (Table 2) or profound, protracted neutropenia	Fluoroquinolone prophylaxis is recommended	During period of expected neutropenia
Antifungal	Patients at high risk of febrile neutropenia (Table 2) or profound, protracted neutropenia Patients with GVHD ¹⁴	Oral triazole or parenteral echinocandin prophylaxis is recommended; a mold-active triazole is recommended when the risk of invasive aspergillosis is > 6%, such as in patients with AML/MDS or during treatment of GVHD ¹⁴	During period of expected neutropenia
	Patients receiving chemotherapy regimens associated with > 3.5% risk for pneumonia from <i>Pneumocystis jirovecii</i> (eg, those with ≥ 20 mg prednisone equivalents daily for ≥ 1 month or those on the basis of pulse analogs)	Prophylaxis, eg, trimethoprim-sulfamethoxazole (TMP-SMX), is recommended	Postmyeloid reconstitution or engraftment after stem-cell transplantation, particularly in the setting of postengraftment augmented immunosuppression (for the treatment of GVHD)



- Micafungin is an alternative for prevention of candidiasis during pre-engraftment (BI)
- 2) **Voriconazole and Posaconazole** may be used for prevention of candidiasis post-engraftment (
- 3) Itraconazole oral solution as prevention of mold infections (BI—prior, no data)
- 4) **Posaconazole** for prevention of mold infections in patients with GVHD (

Profilaxia infectiilor virale

- Pacienții seropozitivi ai virusului herpes simplex care efectuează transplant alogen de celule stem hematopoietice sau terapie de inducere a leucemiei ar trebui să primească profilaxie antivirală pe bază de analogi nucleozidici, cum ar fi aciclovirul.
- Tratatamentul cu un inhibitor nucleozidic al transcripției inverse (de exemplu, entecavir sau tenofovir) este recomandat pacienților cu risc crescut de reactivare a virusului hepatitei B.

Profilaxia infectiilor bacteriene si fungice

- Profilaxia antibacteriană și antifungică este recomandată pacienților care prezintă un risc crescut de infecție, inclusiv pacienților la care se așteaptă să aibă neutropenie profundă și prelungită, care este definită ca: 100 neutrofile/ml pentru 7 zile sau alți factori de risc.

Eliminarea stării de purtător de *Staphylococcus aureus* rezistent la meticilină (MRSA) în rândul pacienților cu HCT cu infecție recurentă cu MRSA (CIII) cu:

- Mupirocin unguent de calciu 2%
- Antimicrobiene sistemice (de exemplu, rifampicină, doxiciclină)
- Profilaxia blocajului antimicrobian folosind soluții antimicrobiene, inclusiv cele care conțin vancomicină, a fost studiată la pacienții cu dispozitive de acces venos pe termen lung și care dezvoltă neutropenie.
- O fluorochinolonă cu activitate antipseudomonală (adică levofloxacină 500 mg o dată pe zi (BI) sau ciprofloxacină 500 mg de două ori pe zi (BII))

Atentie!!!!

Rezistenta la antibiotice !!!!!!! Clostridium difficile !!!!!!!

- Profilaxia *Pneumocystis jirovecii* este recomandată pentru pacienții care primesc regimuri de chimioterapie care sunt asociate cu un risc de 3,5% pentru pneumonie ca urmare a acestui organism (de exemplu, cei cu 20 mg echivalent prednison zilnic timp de 1 lună sau pe baza utilizării analogului de purină).

- Factori de stimulare a coloniilor FILGRASTIM - Scurteaza perioada de neutropenie postchimioterapie
- Îngrijirea cateterului venos central
- Igiena mâinilor
- Siguranța alimentară privind consumul de fructe și legume proaspete, care pot conține *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* și alți bacili gram-negativi
- Aceste observații au condus la punerea în aplicare a restricțiilor alimentare pentru pacienții cu cancer neutropenic, denumite în mod obișnuit o dietă cu conținut scăzut de microbi sau „neutropenic”. cea mai comună recomandare a fost evitarea fructelor și legumelor negătite.

Concluzii

- Evaluarea riscului infectios la toti pacientii imunosupresati, constituie baza instituirii unor masuri profilactice eficiente;
- Managementul judicios al tratamentului chimioterapic la pacientul oncologic ;
- Vaccinarea înainte de chimioterapie ar putea preveni infectiile severe cu virusul gripal, virusul varicelo-zosterian și infectiile pneumococice severe;
- Screening-ul pentru hepatita B este necesar înainte de administrarea oricarui tratament imunosupresiv;
- Profilaxia infectiilor fungice

VA MULTUMESC!

