

Glucocorticoiden en infecties

Wat weten we al?

- ▶ Corticoïden verhogen het risico op (invasieve) infecties
 - ▶ RCT: meestal weinig effect doch korte trials en lage dosissen steroiden.
 - ▶ Observationele data: verhoging infectierisico
- ▶ Frequent gebruikte medicatie:
 - ▶ UK: Orale corticosteroiden 0,9% van de bevolking. Hogere percentages (2,5%) in de groep 70-79j.
 - ▶ Meest frequent voor respiratoire aandoeningen
 - ▶ Auto-immuun lijden: meest frequente reden voor langdurig gebruik

Wat weten we nog niet? (veel)

- ▶ Mate van risicoverhoging voor een specifieke dosis van corticosteroiden per infectie
- ▶ Optimale screeningsstrategie
- ▶ Optimale profylaxe
- ▶ Hoe identificeren van alle risicogroepen en deze correct benaderen

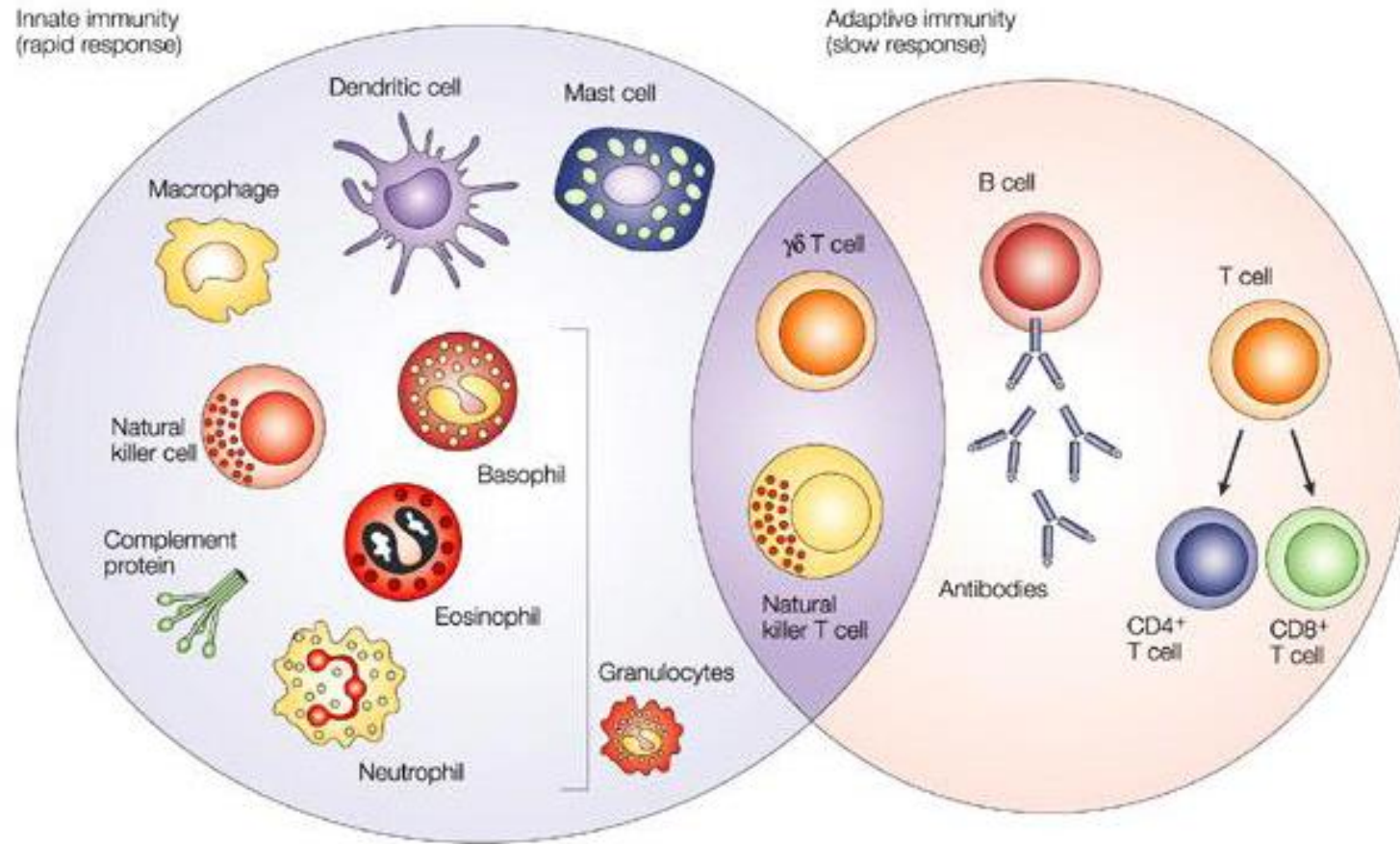
- ▶ Real life studies? Big data?

Toedieningsmogelijkheden

- ▶ Systemisch (PO – IV)
- ▶ Infiltratie
- ▶ Dermaal
- ▶ Inhalatie
- ▶ Neusspray
- ▶ Oogdruppels
- ▶ ...

Het immuunsysteem

Immuunsysteem



Effect corticoiden

Effects on host

Lymphocytes

- Reversible lymphopenia, CD4 depletion (>50% reduction)^{10,13}
- Decreased proliferation and migration of lymphocytes^{5,11-13,26}
- Impaired delayed-type hypersensitivity^{14,27}
- Impaired natural killer cell cytotoxicity¹⁵
- Decreased lymphokine production (interleukin-2, TNF α , interleukin-12, interferon γ)^{9,28-30}
- Th1/Th2 dysregulation of T-helper cells^{9,28-30} (decreased Th1 and increased Th2 cytokine production)
- Impaired phagocyte effector cell function and cellular immune response^{5,9-13,28}

Neutrophils

- Impaired phagocytosis, degranulation, and oxidative burst^{12,16}
- Reduced cytokine production¹⁶
- Impaired formation of nitric oxide^{22,36}
- Defective adherence to endothelium, extravasation, chemotaxis^{16,19-21}
- Inhibition of apoptosis³¹

Monocytes/macrophages

- Reversible monocytopenia (>40% reduction)²⁵
- Impaired phagocytosis and oxidative killing^{13,17,25,34,35}
- Decreased chemotaxis and migration to sites of inflammation^{13,17,25,34,35}
- Impaired formation of nitric oxide^{22,36}
- Impaired maturation of monocytes to macrophages^{13,17,25,34,35}

Inhibition of pro-inflammatory cytokine production (interleukin-1, interleukin-6, TNF α)^{23,24,30,37,38,90}

Other immune effector cells

- Decreased counts for alveolar dendritic cells, central nervous system microglial cells, and Langerhans' epidermal cells³⁹⁻⁴¹
- Impaired antigen-presenting capacity of dendritic and Langerhans' cells (decreased expression of MHC II on their surface)^{39,40}
- Defective microglial cell-killing capacity (impaired nitric oxide formation)⁴¹

Other effects

- Inhibition of prostaglandin production²
- Inhibition of host's inflammatory response²
- Attenuation of clinical (ie, fever) and radiological signs of infection^{2,45}
- Potential delay of diagnosis^{2,45}

Michail S Lionakis and Dimitrios P Kontoyiannis. Glucocorticoids and invasive fungal infections. The lancet, 2003. Vol 362;1828:1838.



Inhoud

- ▶ Schimmelinfecties
 - ▶ PCP
 - ▶ Andere
- ▶ Bacteriële infecties
- ▶ Virale infecties
 - ▶ Herpes zoster
 - ▶ Hepatitis
 - ▶ SARS-CoV-2
- ▶ Mycobacterie
 - ▶ TB
 - ▶ NTB

Schimmelinfecties

PCP – andere

Pneumocystis

- ▶ Vroeger: pneumocystis carinii , nu pneumocystic jirovecii
- ▶ Fungus
- ▶ Dragerschap: 20% van de populatie
- ▶ Transmissie: nog niet duidelijk. Vermoedelijk airborne via dragers.
- ▶ Risicofactoren:
 - ▶ Lage CD4 cellen (typisch HIV in AIDs stadium)
 - ▶ Hematologische maligniteiten
 - ▶ Kanker onder behandeling met chemotherapie
 - ▶ Transplantpatiënten
 - ▶ Behandeling met corticoiden en andere immuunsuppressiva (bv. voor auto-immuun ziekten).
 - ▶ Bepaalde PID
 - ▶ Ernstige malnutritie
 - ▶ ...

Pneumocystis

- ▶ Outcome slechter bij mensen met AID dan HIV
- ▶ Bij AID: patiënten met Wegener hebben het hoogste risico
 - ▶ Erna PAN, SLE, inflammatoire myopathie, systeem sclerose en RA
- ▶ Zelden in de eerste maand van behandeling, meestal pas na 3-4 maand
- ▶ Bijna altijd lage lymphocyten aantallen

Preventie

- ▶ Eusaprim forte 3x/week (of 0,5 co 1x/dag)
- ▶ Dapsone 100 mg 1x/dag
- ▶ (Atovaquone 1500 mg 1x/dag)
- ▶ (Pentamidine aerosols)

Wanneer profylaxe

- ▶ Hematologische aandoeningen en HSCT
 - ▶ Zodra >1m Medrol 16mg of meer (tot 6 week na stop)
 - ▶ Allogene stamceltransplantatie: Tot 12 m na transplant of stoppen van immuunsuppressie
 - ▶ Autologe stamceltransplantatie: Tot 6 m na transplant of stoppen van immuunsuppressie
 - ▶ Chemotherapie: tot en met 2 maand na stoppen van alle chemotherapie
- ▶ Risico bij chronische myeloproliferatieve aandoeningen is veel lager (bv. CML)
- ▶ Auto-immune ziekten: zo mono-therapie enkel voor Wegener (bij dosissen >20 mg prednisolone/d gedurende >4 weken).
- ▶ Primary immunodeficiency: laagdrempelig prophylaxe
- ▶ In combinatie met andere immuunsuppressie: ja
- ▶ Andere indicaties: dermatologische aandoeningen, COPD, etc... niet geadviseerd

- ▶ Conclusie: Prednisolone 20mg of meer gedurende >4 weken. Profylaxe te overwegen zodra andere immuunsup condities.



Andere fungale infecties

Invasive aspergillosis

Acute leukaemia, allogeneic BMT and SOT, SLE, multiple myeloma, AIDS^{3,51-55,72-80}

Zygomycosis

Acute leukaemia, allogeneic BMT, liver and pancreas-kidney transplantation^{83,84}

Fusariosis

Acute leukaemia, allogeneic BMT and SOT^{71,73,74,77,85-87}

Scedosporiosis/other infections by rare moulds

Allogeneic BMT^{71,73,74,89}

Candidaemia-invasive candidiasis

Cancer, allogeneic BMT and liver transplantation, SLE^{3,53,77,95-100,103,105}

Cryptococcosis

Cancer, allogeneic BMT, SOT, sarcoidosis^{3,4,77,107,108,111,112}

Trichosporonosis

Cancer¹¹⁵

PCP

Brain tumours, chronic lymphocytic leukaemia, lymphoma, solid tumours, allogeneic BMT, liver transplantation, SLE, Wegener's granulomatosis, ARDS?^{116-121,123-126,128}

Endemic mycoses

SLE, cancer¹³⁰⁻¹³²

ARDS=acute respiratory distress syndrome. BMT= bone-marrow transplantation. SOT=solid organ transplantation. SLE=systemic lupus erythematosus.

Invasieve schimmelinfecties

- ▶ Afhankelijk van dosis glucocorticoiden, onderliggende ziekte, virulentie van de fungus
- ▶ Alternate day schema's zouden minder risico geven dan dagelijkse schema's
- ▶ Door corticoid gebruik soms moeilijkere diagnose gezien ook de reactie van het lichaam onderdrukt wordt (bv minder koorts)
- ▶ Antifungale therapie werkt minder goed wanneer de neutrofielen gecompromitteerd zijn
- ▶ Bij ontwikkelen van een invasieve schimmelinfectie: patiënten onder behandeling met glucocorticoiden hebben een hogere mortaliteit

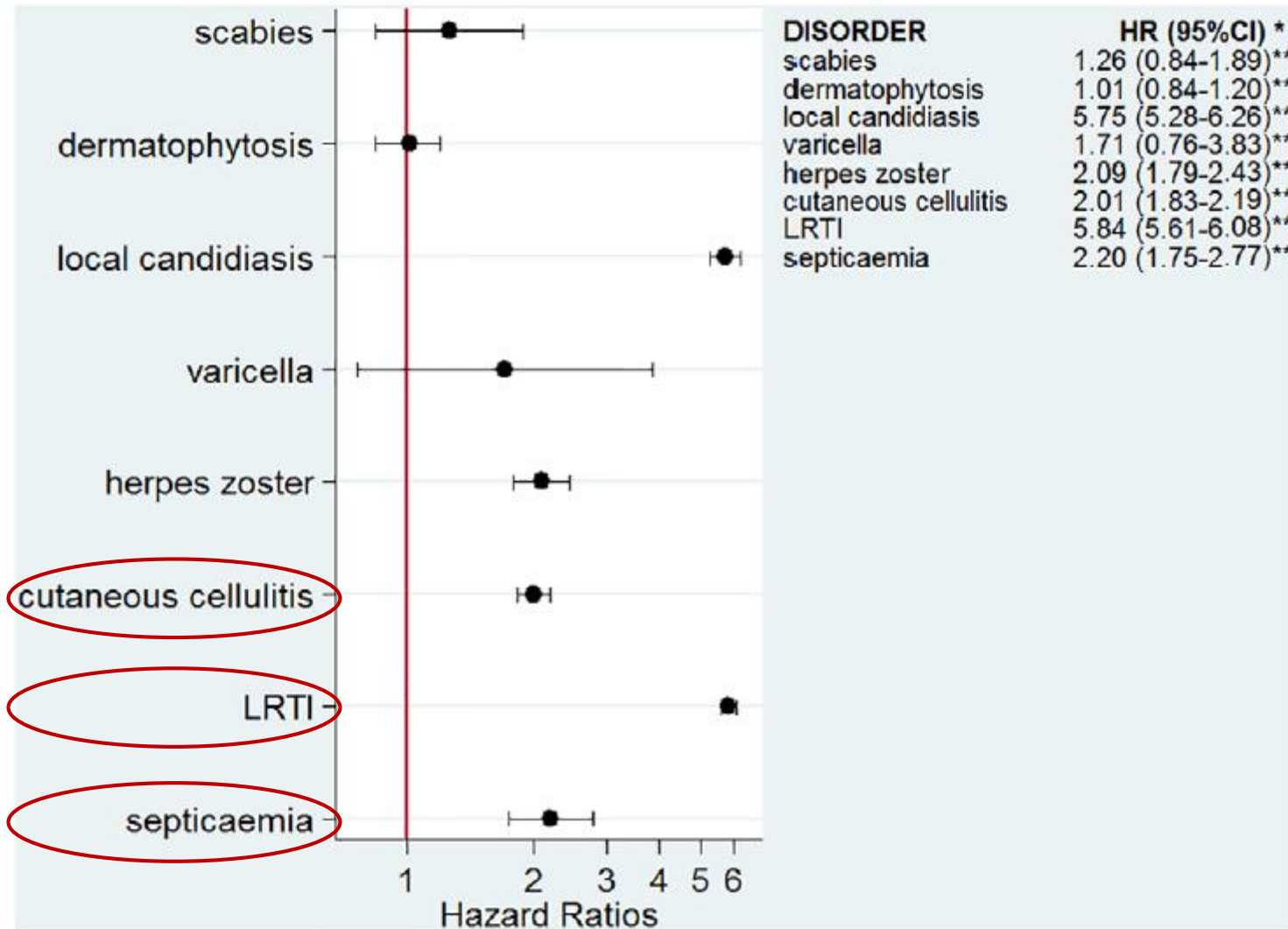
Profylaxe

- ▶ Hematologische patiënten:
 - ▶ Afhankelijk van het risicoprofiel: Fluconazole of posaconazole.
 - ▶ België: terugbetaling van profylaxe enkel in hematologische setting
- ▶ Andere transplantpatiënten:
 - ▶ Evidentie voor posaconazole bij longtransplantatie, geen prospectieve data bij andere SOT
- ▶ Auto-immuun ziekten: relatief weinig evidentie

Bacteriële infecties

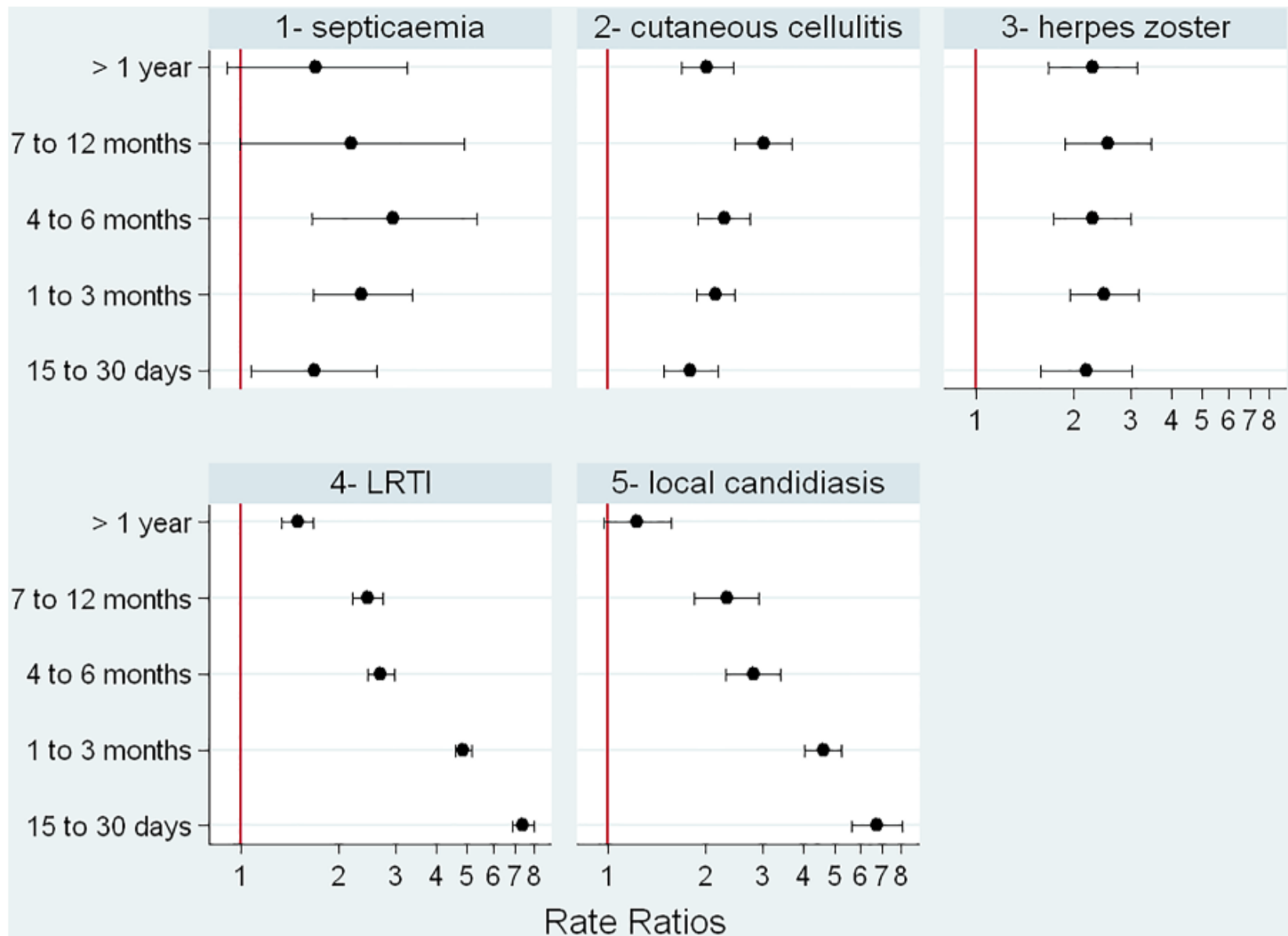
Bacteriële infecties: Eerste lijn registry data UK

- ▶ In eerste lijn predni >15 dagen
- ▶ 275072 patiënten met corticoid gebruik
- ▶ Voorgeschreven voor : astma, kanker, PMR/reuscelarteritis, RA, IBD, bindweefselziekten of COPD
- ▶ Ontstaan infectie in functie van tijd was in functie van het soort infectie: luchtweginfecties en lokale candida infecties in de eerste weken



Risico op infectie tussen behandeling van een aandoening met corticoïden of zonder.

Laurence Fardet, Irene Petersen, Irwin Nazareth, *Common Infections in Patients Prescribed Systemic glucocorticoids in Primary Care: A Population-Based Cohort Study. PLOS Medicine. May 2016*



Laurence Fardet, Irene Petersen, Irwin Nazareth, Common Infections in Patients Prescribed Systemic glucocorticoids in Primary Care: A Population-Based Cohort Study. PLOS Medicine. May 2016

Profylaxe

- ▶ Geen

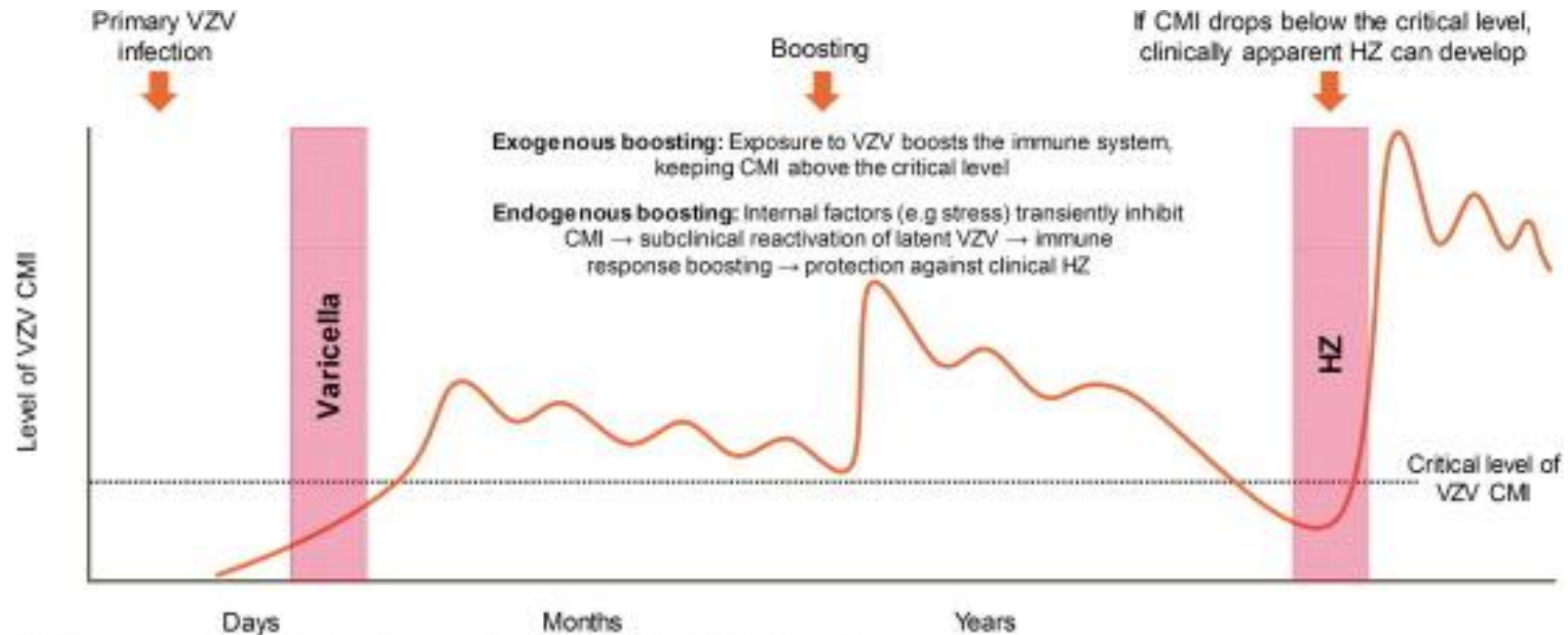
Virale infecties

Herpes zoster- Hepatitis - Covid

Herpes zoster

- ▶ Auto-immuun lijden:
 - ▶ RA: Studie die hogere incidentie toont bij gebruik van corticosteroiden, doch geen eenduidigheid vanaf welke dosis (studies tussen 5-10 mg prednisolone).
 - ▶ Lupus erythematosus: Adjusted hazard ratio van 43,6 (aangepast voor andere immuunsuppressie en comorbiditeiten)

Endogene – exogene boosting



HZ, herpes zoster; VZV, varicella zoster virus; CMI, cell-mediated immunity.

Wutzler, Casabona et al. Herpes zoster in the context of varicella vaccination – An equation with several variables. Vaccine, V(36)46; 7072-7082

Aciclovir/valacyclovir

- ▶ Weinig evidentie voor prophylaxe
- ▶ Bij opstoot <72uur starten met behandeling
- ▶ Post-exposure prophylaxe (niet immuun - varicella): Aciclovir behandeling vanaf d7 na blootstelling gedurende 7 dagen (tot 14d na exposure te starten).

Hepatitis

▶ HBV:

- ▶ Glucocorticoiden: Meer risico op reactivatie van chronische HBV infectie
- ▶ Vermoedelijk vanaf 3 maand prednisolone >20 mg/dag
- ▶ Profylaxe bij HBV met hoog (strong recommendation, moderate quality evidence) en moderate risico (weak recommendation, moderate-quality evidence). (corticoid gebruik >1m)

▶ HCV: onduidelijke gegevens

▶ Screening:

- ▶ Bij prednisolone >20 mg voor >4 weken te overwegen
- ▶ Vooral bij mensen met risicofactoren
- ▶ CDC: iedereen geboren tussen 1945 en 1965 1x screening voor HCV
 - Meest recente: iedereen boven de 18j min 1x tenzij prevalentie <0,1% (in België is dit 0,22% volgens Sciensano)

SARS-Cov-2

- ▶ Immuungecompromitteerde patiënten: meer kans op ernstig verloop
 - ▶ Def immuungecom: Behandeling met prednisolon > 20 mg gedurende > 2 weken
- ▶ Voordeel van corticosteroiden ifv inflammatie
 - ▶ Hoe meer zuurstofnood, hoe meer benefit

Vaccinaties: prednisolone > 20 mg voor > 2 weken

- ▶ Influenza
 - ▶ Pneumococcen
 - ▶ Tetanus toxoid
 - ▶ Neisseria meningitides
 - ▶ Haemophilus influenzae B
 - ▶ Hepatitis A and hepatitis B
 - ▶ Rubella (for women of childbearing age)
 - ▶ (Human papillomavirus)
 - ▶ (Varicella zoster)
-
- ▶ Levende vaccins 2-4 weken voor de start van de immunosuppressie

Mycobacteriële infecties

MTB – atypische mycobacteriën

Mycobacterium tuberculosis

- ▶ Retrospectieve studie uit Engeland :
 - ▶ OR bij prednisolone <15 mg/d: 2,8
 - ▶ OR bij prednisolone > 15 mg/d: 7,7
- ▶ CDC: 15 mg prednisolone of meer gedurende min 1 maand
 - ▶ Deze dosis kan ook de tuberculine reactie onderdrukken
- ▶ Meta-analyse inhalatiecorticoiden en TB: Verhoging van het risico (enkel observationele data)
- ▶ Screening?
 - ▶ Niet systematisch
 - ▶ Adhv anamnese/risicofactoren

Belgische richtlijnen

Tabel 1. Risico op het ontwikkelen van actieve tuberculose bij MTB geïnfecteerde personen. Aangepast van referentie 21 en 22

| Risicofactor | Relatief risico op het ontwikkelen van tuberculose vergeleken met een individu zonder risicofactoren |
|---|--|
| Hoog risico | |
| AIDS | 110–170 |
| HIV-positief, niet behandeld met antiretrovirale therapie | 50–110 |
| Orgaantransplantatie waarbij immunosuppressieve therapie vereist is | 20–74 |
| Jejuno-ileale bypass | 27–63 |
| Silicose | 30 |
| Chronisch nierfalen/hemodialyse | 10–25 |
| Hematologische maligniteit (leukemie, lymfoom) | 16 |
| Carcinoom van het hoofd, nek en long | 2.5–6.3 |
| Nauw contact met een recente tuberculose-infectie (≤ 2 jaar) | 15 |
| Apicale fibronodulaire en andere fibrotische laesies | 6–19 |
| Onder anti-TNF- α behandeling | 1.5–17 |
| Kinderen < 3 jaar | > 10 |
| Matig risico | |
| Corticosteroiden ≥ 15 mg prednisolon equivalent/dag voor > 2-4 weken | 4.9 |
| Diabetes mellitus | 2–3.6 |
| Kinderen van 3-4 jaar | > 3 |
| Licht verhoogd risico | |
| Roken | 2–3 |
| Excessief alcoholgebruik | 3 |
| Ondergewicht | 2.0–2.6 |
| Geïsoleerde laesie op de thoraxfoto | 2–2.6 |

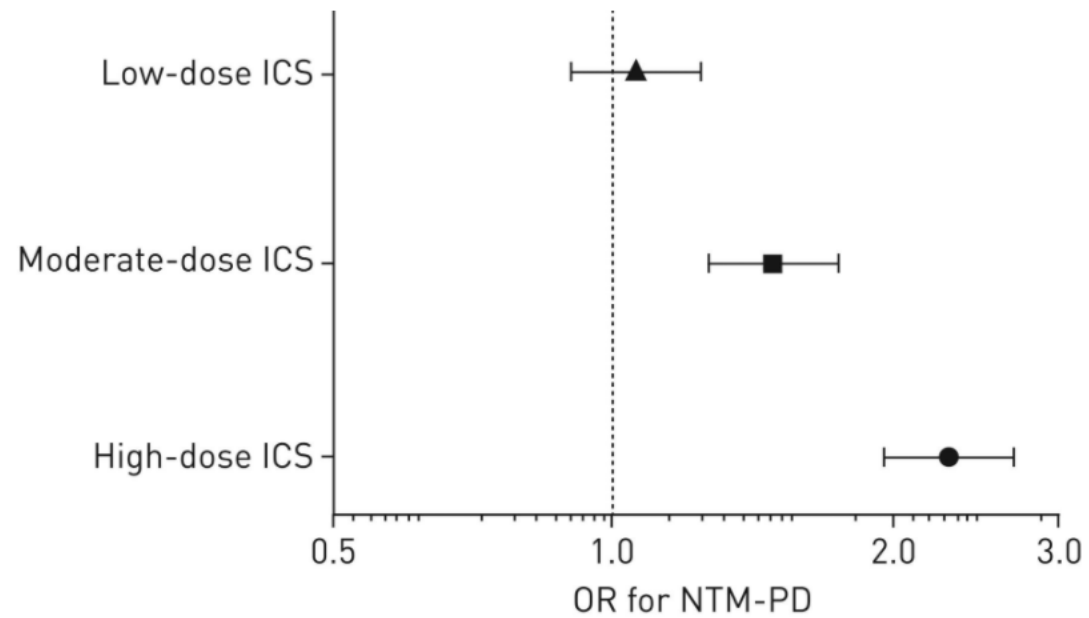
Tabel 8. Richtlijnen voor de interpretatie van LTBI-screening wanneer zowel de resultaten van de THT als IGRA beschikbaar zijn (68).

| | Risico op het ontwikkelen van actieve ziekte indien besmet met MTB | | | | | | |
|--------------------------|--|---|---|--|-------------------------------------|---|---|
| | Hoog (zie tabel 1) | | | Laag | | | |
| | IGRA positief | IGRA negatief | IGRA twijfelachtig | IGRA positief | IGRA negatief | IGRA twijfelachtig | |
| | | | | Volwassenen | Kinderen | | |
| THT positief | Overweeg behandeling voor LTBI | | | Overweeg behandeling voor LTBI | Behandeling voor LTBI is niet nodig | Overweeg NTM. Vraag advies van specialist | Herhaal IGRA of baseer interpretatie op basis van THT resultaat |
| THT twijfelachtig | Overweeg behandeling voor LTBI | Herhaal THT | Overweeg behandeling voor LTBI | Overweeg behandeling voor LTBI | Behandeling voor LTBI is niet nodig | | Herhaal IGRA |
| THT negatief | Overweeg behandeling voor LTBI | Behandeling voor LTBI is niet nodig, behalve bij immuun-depressieve contacten | Herhaal IGRA of baseer interpretatie op resultaat van THT | Raadpleeg een tuberculose-specialist om al dan niet een LTBI-behandeling op te starten | Behandeling voor LTBI is niet nodig | | |

Non tuberculosis mycobacteriën (NTB)

- ▶ Meeste NTM : pulmonaal (Studie uit US)
- ▶ *Mycobacterium chelonae*: Overall, 62% of patients were receiving corticosteroids and 72% were immunosuppressed
- ▶ Inhalatiecorticosteroiden: Meer NTB bij COPD en ACOS, niet bij astma. Correlatie met dosis en specifiek corticosteroid (fluticasone > budesonide)
- ▶ Studie bij reumatische patiënten: OR 1,6 voor high dose orale steroiden (>20mg prednisolone) voor NTB (geen verschil voor TB)
(Cave: RA al risicofactor voor MTB op zich)

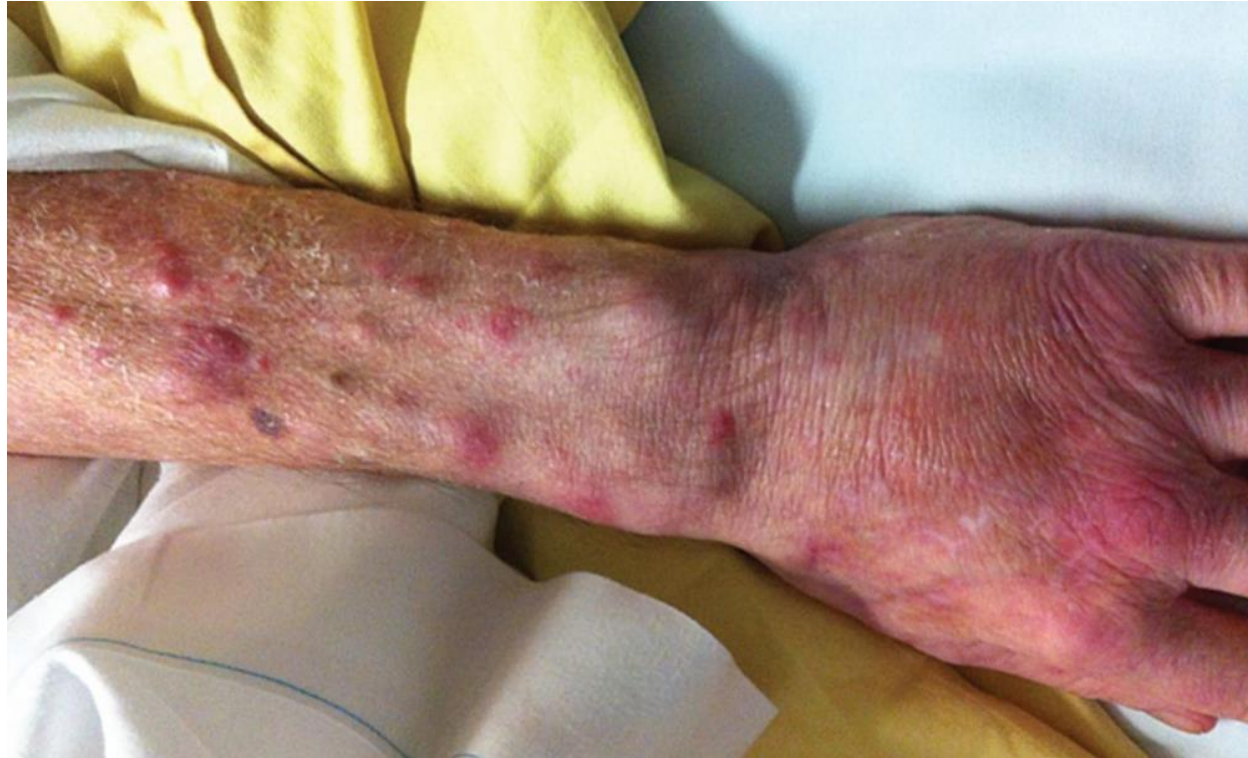
In COPD



Odds ratios (95% CIs) for nontuberculous mycobacterial pulmonary disease (NTM-PD) by tertiles of cumulative inhaled corticosteroid (ICS) dose in the year prior to index date, compared with no ICS use.

Brode et al. The risk of mycobacterial infections associated with inhaled corticosteroid use. European Respiratory Journal. 2017

Mycobacterium chelonae



Mycobacterium abscessus





Mycobacterium tuberculosis

Take home messages

- ▶ Start steroiden aan de laagst mogelijke dosis en hou de duur zo kort mogelijk
- ▶ Educatie van de patiënt en familie
- ▶ Zelfs bij lage dosissen is er een gestegen risico op infectie
- ▶ Het risico op infectie wordt mede beïnvloed door comorbiditeit/onderliggend probleem
- ▶ Controleer de vaccinatie status voor het opstarten van corticosteroiden (CAVE levende vaccins)
- ▶ Vaccineren van huisgenoten
- ▶ Hou rekening met atypische infecties zoals PCP, schimmels en mycobacteriële infecties
- ▶ Hou rekening met atypische presentaties
- ▶ (Strongyloides)

Referenties

- ▶ Laurence Fardet, Irene Petersen, Irwin Nazareth. Common Infections in Patients Prescribed Systemic Glucocorticoids in Primary Care: A Population-Based Cohort Study. *PLOS Medicine*. May 24, 2016
- ▶ Lionel Rostaing, Paola Mavezzi. Steroid-Based Therapy and Risk of Infectious Complications. *PLOS Medicine*. May 24, 2016
- ▶ Maurizia Cutolo, Bruno Seriolo et al. Use of glucocorticoids and risk of infections. *Autoimmunity Reviews* 8 (2008) 153–155
- ▶ S-C Yang et al. Corticosteroid dose and the risk of opportunistic infection in a national systemic lupus erythematosus cohort. *Lupus* (2018) 27, 1819–1827.
- ▶ Matteo Bassetti et al. Clinical and Therapeutic Aspects of Candidemia: A Five Year Single Centre Study. *Plos one*. May 26, 2015
- ▶ Thomas Patterson et al. Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Aspergillosis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *CID* 2016:63
- ▶ Evin Sowden, Andrew Carmichael. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: A strategy for prevention. *BMC Infectious Diseases* 2004, 4:42
- ▶ Johan Maertens et al. ECIL guidelines for preventing *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2397–2404
- ▶ M. Mikulska et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clinical Microbiology and Infection* 24 (2018): 71-82.
- ▶ C. Cordonnier. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia: still a concern in patients with haematological malignancies and stem cell transplant recipients. *J Antimicrob Chemother* 2016; 71: 2379–2385
- ▶ L. Malpica et al. Preventing infectious complications when treating non-malignant immune-mediated hematologic disorders. *Am J Hematol.*2019;94:1396–1412.
- ▶ A. Caplan. Prevention and management of glucocorticoid-induced side effects: A comprehensive review Infectious complications and vaccination recommendations. *J Am Acad Dermatol*. Feb 2017.
- ▶ T. Kageyama. Prognostic factors of *Pneumocystis pneumonia* in patients with systemic autoimmune diseases. *Plos one*. March 2019
- ▶ S. Ronchetti et al. How Glucocorticoids Affect the Neutrophil Life. *J. Mol. Sci.* 2018, 19, 4090
- ▶ J. Youssef. Infection Risk and Safety of Corticosteroid Use. *Rheum Dis Clin North Am.* 2016 February ; 42(1): 157–176.
- ▶ Van Staa. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *Q J Med* 2000; 93:105–111
- ▶ Reddy, Beavers, et al. American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *AGA Volume* 148,(i1); 215-219. 2015
- ▶ Cassidy et al. Nontuberculous mycobacterial disease prevalence and risk factors: a changing epidemiology. *Clin Infect disease.* 2009. Dec 49(12); 124-129
- ▶ Wallace et al. Skin, soft tissue and bone infections due to mycobacterium *Chelonae*: importance of prior corticosteroid therapy, frequency of disseminated infections, and resistance to oral antimicrobials other than clarithromycin. *J infect disease.* 1992. Aug 166(2); 405-412



Vragen?

SANNE STEYAERT

Resident

Algemeen inwendige ziekten

Universitair Ziekenhuis Gent

C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent

T +32 (0)9 332 21 11

E info@uzgent.be

www.uzgent.be

Volg ons op

