

IGRAs en pacientes inmunodeprimidos

M.García Gasalla
H. Son Llàtzer. Palma de Mallorca

24/10/2014

XXIII Jornades de la SCMIMC, Tarragona

Inmunodepresión y tuberculosis (TB)

▶ **ID: grupo muy heterogéneo**

- ID adquirida como infección por el VIH o insuficiencia renal crónica .
- ID por fármacos (anti TNF y otros)
- ID en trasplantados
- ID por un sistema inmune inmaduro (niños) o congénita
- ID por enfermedades malignas, otras infecciones....

.... Pero con mayor riesgo de desarrollar TB.

- ▶ Lo más importante es **maximizar la sensibilidad de los test** diagnósticos para conseguir identificar el mayor nº de pacientes en riesgo de enfermar de TB.
- ▶ Se deben seguir las guías de las sociedades profesionales

eCDC,2011.



Immunodepresión y tuberculosis (TB)

TABLE 2

Conditions increasing the risk for progression to tuberculosis and OR (from retrospective studies) or relative risk (RR; from prospective studies)

Condition	[Ref.]	OR or RR
Immune suppression		
HIV-positive and tuberculin skin test-positive	[71–73]	50–110
AIDS	[74, 75]	110–170
Solid organ transplantation related to immunosuppressant therapy	[76–78]	20–74
Receiving anti-TNF- α treatment	[79–81]	1.5–17
Corticosteroids >15 mg prednisolone equivalent per day for >2–4 weeks*	[82, 83]	4.9
Malignancy		
Haematological malignancy (leukemias, lymphomas)	[84]	4–8
Carcinoma of the head or neck and lung	[85]	16
Gastrectomy		
	[86, 87]	2.5
Jejunioileal bypass		
	[88, 89]	27–63
Silicosis		
	[90–92]	30
Chronic renal failure/haemodialysis		
	[93, 94]	10–25
Diabetes mellitus		
	[95–98]	2–3.6
Smoking		
	[99–103]	2–3
Excessive alcohol use		
	[104, 105]	3
Underweight		
	[106, 107]	2.0–2.6
Age <5 yrs (table 3)		
	[29]	2–5



IGRAs en inmunodeprimidos

- ▶ Muchos consensos que varían entre ellos.
- ▶ Guías de e-CDC, TBnet , guías nacionales de diferentes especialidades
- ▶ Puntos más frecuentes de desacuerdo:
 - a quien hacer IGRAs
 - Prueba de la tuberculina(PT)+IGRA vs PT vs IGRA
 - qué hacer con vacunados con PT+/IGRA-
 - PT booster



Papel de IGRAs en el diagnóstico de infección tuberculosa en inmunodeprimidos

- ▶ e-CDC recomienda (nivel de experto) maximizar la sensibilidad en el diagnóstico de ITL en inmunocomprometidos.. Recomienda realizar los dos test, considerar factores de riesgo y tratar cualquier positivo.



**Use of interferon-gamma
release assays in support of
TB diagnosis**

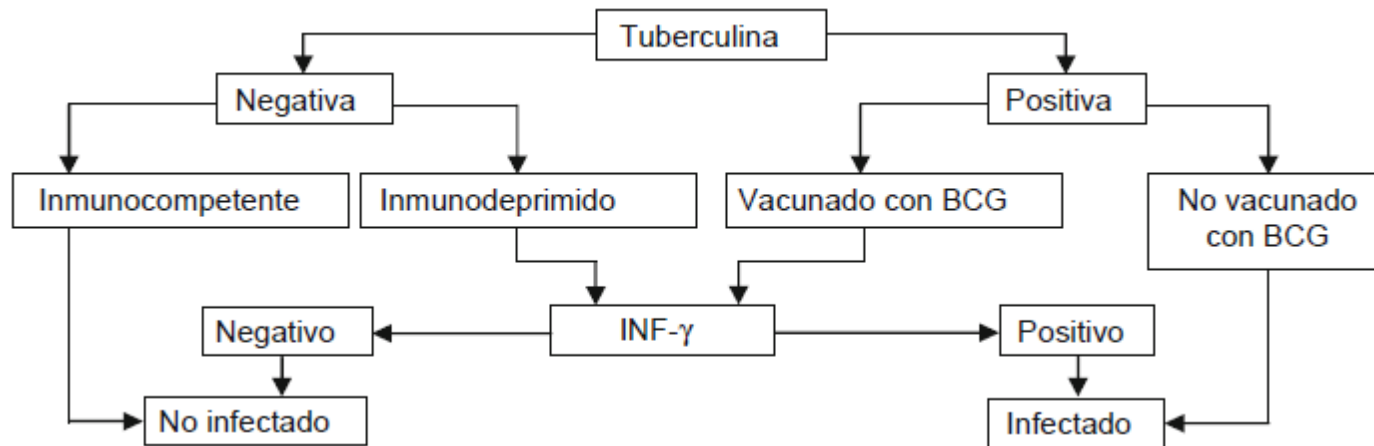
- IGRAs ,eCDC guidance,; 2011.



SEIMC/SEPAR , 2010.

Documento de consenso sobre diagnóstico, tratamiento y prevención de la tuberculosis ☆, ☆ ☆

- ▶ En personas con Idepresión, se acepta como positivo cualquier induración de la PT.
- ▶ Si La PT es negativa, se recomienda la realización de un IGRA.



Diagnostico de infección TB en inmunodeprimidos. Papel de los IGRAs

- ▶ En pacientes candidatos a tratamientos con anti TNF.
- ▶ En pacientes con infección por el VIH.
- ▶ En pacientes con enfermedad renal crónica/diálisis.
- ▶ En pacientes candidatos a trasplante,



IGRAS en pacientes candidatos a tratamientos con anti-TNF

- ▶ Consenso TBNet, 2011
- ▶ Experiencia en HSLL .
- ▶ Guías SER, Guías GETECCU



Tuberculosis en pacientes tratados con anti-TNF

- ▶ Riesgo de TB en pacientes con AR por la enfermedad per sé y por los tratamientos no biológicos está incrementado de 2 a 16 veces en Europa, Canadá y Asia.
- ▶ TNF: esencial para la defensa frente a microorganismos intracelulares como *M. tuberculosis*.
- ▶ El tratamiento con anti-TNF aumenta el riesgo de enfermedad tuberculosa, principalmente por reactivación. La enfermedad es con mayor frecuencia grave y diseminada. El tratamiento de la ITL es una medida eficaz para prevenirla



The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement

TABLE 3 Risk of active tuberculosis in different studies in patients suffering from rheumatic diseases treated with TNF antagonists

First author [ref.]	Country	Type of study	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Comments
WALLIS [12]	USA	Cases voluntarily reported to US FDA		IR 28/100000	IR 54/100000	Etanercept versus infliximab p<0.0001
BRASSARD [105]	Canada	Search of a large pharmacy prescription database		RR 1.2 (0.9–1.8)	RR 1.6 (1.0–2.6)	
GOMEZ-REINO [14]	Spain	Data from registry	IR 176/100000	IR 114/100000	IR 383/100000	p=ns, wide confidence interval
TUBACH [106]	France	Data from registry	IR 215/100000	IR 9.3/100000	IR 187.5/100000	SIR 29.3 for adalimumab SIR 1.8 for etanercept SIR 18.6 for infliximab. p<0.0001
FONSECA [107]	Portugal	Data from registry	4 cases/171 patients	1 case/333 patients	8 cases/456 patients	Exposure is not provided

US FDA: US Food and Drug Administration; IR: incidence rate; RR: adjusted rate ratio; ns: nonsignificant; SIR: standardised incidence ratio.

Diagnóstico de Infección tuberculosa latente (ITL) previo al inicio de tratamiento con anti-TNF, TBNet, 2010

- ▶ **IGRA** : parecen más adecuados que PT por :
 - mayor sensibilidad en inmunodeprimidos
 - mayor especificidad
 - diferencian anergia de verdadero negativo.
- ▶ El VPP para el desarrollo de TB es probablemente más elevado que el de la PT pero no está claro el VPN de un IGRA.
- ▶ Está demostrado el beneficio de testar mediante PT y tratar la ITL pero no hay estudios suficientes en IGRAs.
- ▶ **No se puede recomendar la utilización exclusiva de un IGRA en estos pacientes.**



Diagnóstico de Infección tuberculosa latente (ITL) previo al inicio de tratamiento con anti-TNF.

TBNet,2010

- ▶ **Existe una mala correlación IGRAs /PT en general.**
- ▶ La correlación es mejor en países de baja prevalencia y baja tasa de vacunación por BCG.
- ▶ Las respuestas positivas para un IGRA son hasta 50% más frecuentes que para la PT en estos pacientes, sobre todo en poblaciones no vacunadas
- ▶ Las respuestas positivas de los IGRAs se correlacionan mejor con los F.riesgo para ITL.



TBNet,2010

Recomendaciones del consenso (1)

Se debe estudiar la ITL a todos los pacientes candidatos a anti-TNF, y siempre se debe hacer anamnesis en cuanto a FR de TB y RX tórax.

Cuando utilizar IGRAS:

- ▶ En general IGRAS son superiores a la PT y además permiten diferenciar la anergia de un verdadero negativo pero es una evidencia indirecta (no hay estudios de IGRA+ y desarrollo de TBC) . (Opinión de experto)
- ▶ En no vacunados, cualquier PT o IGRA positivo deben considerarse diagnósticos de ITL. En vacunados, se debe realizar de preferencia un IGRA (N. de evidencia D).



TBNet,2010

Recomendaciones del consenso (2)

- ▶ Una PT positiva de ≥ 10 mm es diagnóstica de TB y generalmente no necesita una confirmación por un IGRA.
- ▶ Qué IGRA utilizar: aunque existe alguna evidencia a favor del uso de T.Spot TB en pacientes con Isupresión grave, la evidencia clínica no favorece a ninguno de los test.
- ▶ PT booster: evidencia limitada en cuanto a mayor sensibilidad, y disminuye la especificidad. No se recomienda. (N. de evidencia C)



Consenso SER sobre la gestión de riesgo del tratamiento con terapias biológicas en pacientes con enfermedades reumáticas

Juan Gómez Reino^a, Estíbaliz Loza^{b,*}, José Luis Andreu^c, Alejandro Balsa^d, Enrique Batlle^e, Juan D. Cañete^f, Eduardo Collantes Estévez^g, Cristina Fernández Carballido^h, José Luis Fernández Sueiroⁱ, Rosario García de Vicuña^j, Isidoro González-Álvaro^j, Carlos González Fernández^k, Xavier Juanola^l, Luis Francisco Linares^m, José Luis Marengoⁿ, Emilio Martín Mola^d, Manuel Moreno Ramosⁿ, Juan Mulero Mendoza^c, Santiago Muñoz Fernández^o, Rubén Queiro^p, Patricia Richi Alberti^o, Jesús Sanz^c, Jesús Tornero Molina^q, Pedro Zarco Montejo^f y Loreto Carmona^s

- ▶ A diferencia de TBNet, se recomienda PT y booster 1-2 semanas más tarde si <5mm
- ▶ IGRAs: más específicos que la PT, fuerte correlación con los FR para TB en ID pero son necesarios más estudios.
- ▶ Se recomienda tratamiento de ITL en cualquier contacto con bacilífero, PT o booster positivo y/o lesiones residuales en RX tórax.



Recomendaciones del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa sobre el uso de fármacos antifactor de necrosis tumoral α en la enfermedad inflamatoria intestinal (2013)

- ▶ “Debe prestarse especial atención a la evaluación de una TBC latente”

TBC ^c	Anamnesis adecuada Radiografía de tórax PPD-booster. Test de interferón (IGRA) especialmente si hay inmunosupresión o vacunación BCG previa	TBC latente: quimioprofilaxis. Inicio anti-TNF no antes de un mes TBC activa: tratamiento. Inicio anti-TNF tras curación o al menos 2 meses de tratamiento antituberculoso Paciente en tratamiento anti-TNF: retestar periódicamente (anual).
------------------	---	---

Use of Quantiferon-TB-Gold in Tube® test for detecting latent tuberculosis in patients considered as candidates for anti-TNF therapy in routine clinical practice.

Enferm-Infec-Microbiol Clin,2012.

- ▶ 123 pacientes candidatos a tratamientos con anti-TNF.6/2008- 10/ 2010.
- ▶ 91% algún tratamiento Inmunosupresor. BCG al menos en 23 (18%)
- ▶ 39 (31.7%) PT positiva (17 de ellos por booster)
- ▶ QFT-GIT positivo en 16 pacientes (13.6%), indeterminado en 4 (3.2%)
- ▶ La ITL se diagnosticó solo mediante QFT-GIT in 4 /123 (2.4%)
- ▶ **Concordancia débil PT /QFT-GIT: K=0.35.** CI 95%: 0.18-0.52,p:ns
- ▶ Las respuestas discordantes PT+/QFT-G-IT se relacionaron de forma significativa con la vacunación:

BCG si	PT+	PTb+	PT-	total
QFG+	3	0	0	3
QFG-	11	1	8	20
QFGind	0	0	0	0
Total	14	1	8	23

K=0,15

BCG no	PT+	PTb+	PT-	total
QFG+	3	2	0	5
QFG-	0	2	37	39
QFGind	0	0	1	1
Total	3	4	38	45

K=0,81

Conclusiones –IGRAs en candidatos a terapias biológicas

- ▶ IGRAs parecen superiores o al menos complementan a la PT y deben realizarse los dos test previo al inicio de tratamientos anti-TNF, además de anamnesis y RX tórax y tratar cualquier positivo aún a expensas de un sobrediagnóstico, dado el alto riesgo .
- ▶ En vacunados, se podría realizar solo IGRA.
- ▶ Probablemente la PT-booster podría dejar de hacerse.
- ▶ Son necesarios más estudios para conocer el VPN y VPP de los IGRAs en la progresión a TB.



IGRAs en pacientes infectados por el VIH

- ▶ Revisión sistemática (Santín, 2012)
- ▶ Recomendaciones eCDC
- ▶ Recomendaciones SEIMC



IGRAs en pacientes infectados por el VIH

- ▶ **Sensibilidad en tuberculosis activa:**

 - QFT-GIT : 61% (95% CI 54–67)

 - T-SPOT.TB : 65% (95% CI 56–74)

 - Controvertido el efecto del n° de CD4 (no siempre se incluyen indet)

- ▶ **Especificidad:**

 - QFT-GIT: 72% (95% CI 56–84)

 - T-SPOT.TB : 70% (95% CI 55–83)

- ▶ **Valor predictivo para la progresión a tuberculosis**(estudios longitudinales, seguimiento de 12 a 20 meses):

 - IGRA positivo : 8,3 a 10%.

 - IGRA negativo : 0%

- ▶ **Resultados indeterminados:**

 - QFT-GIT: 8,2%** (95% CI 6.0–11.2) la mayoría por baja producción de Ifn en el control positivo

 - T-SPOT.TB :5.9%** (95% CI 3.5–9.8)

 - Más frecuentes en enfermedad TB y si CD4 bajos

IGRAs en pacientes infectados por el VIH

▶ Conclusiones del meta-análisis:

1. La sensibilidad y especificidad de los IGRAs en pacientes con infección por el VIH es subóptima para ser utilizados como única prueba para descartar **enfermedad** por TB.
2. El riesgo de desarrollar tuberculosis en pacientes con QFT-GIT negativo es muy bajo . Si estos datos se confirman , IGRAs podrían reemplazar la PT para el diagnóstico de Infección tuberculosa latente en pacientes con infección por el VIH.

IGRAS en VIH- eCDC guidance,2011

▶ Opinión de experto

-Dado que es esencial maximizar la sensibilidad en inmunoderprimidos, el uso simultáneo de la PT e IGRAs puede ser beneficioso para identificar la ITL. Se debe hacer tratamiento preventivo a cualquier paciente con algún resultado positivo (PT o IGRAs).

-Por tanto los IGRAs se podrían utilizar para la valoración de riesgo en este grupo de individuos , siempre siguiendo las guías locales.

- En inmunocomprometidos, los IGRAs no deberían utilizarse para excluir ITL ni TB activa.



IGRAS en VIH , guias EACS, 2013

	Assessment	At HIV diagnosis	Prior to starting ART	Follow-up frequency	Comment
Tuberculosis	CXR	+		Re-screen if exposure	Consider routine CXR in persons from high TB prevalence populations See Diagnosis and Treatment of Resistant and Latent TB in HIV-positive persons
	PPD if CD4 count >400	+			
	IGRA in selected high-risk populations (if available)	+			



IGRAs en Enfermedad renal crónica avanzada/diálisis/trasplante renal

- ▶ Los pacientes con enfermedad renal terminal en HD tiene un riesgo mayor (6 a 25 veces) de desarrollar TBC.
- ▶ La tasa de mortalidad por TB en pacientes en HD es de 17 a 75%.
- ▶ 60-80% tienen afectación extrapulmonar.

- ▶ Prevalencia de ITL en HD: 20-70%

(Segall L, Clin J Am Soc Nephrol 2010)

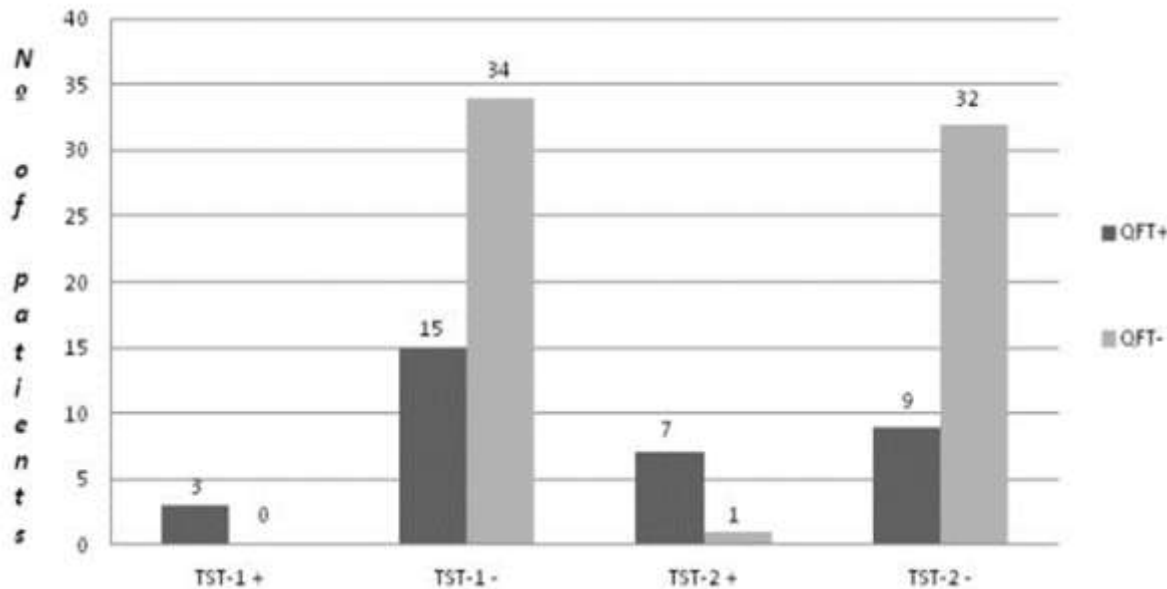


IGRA en Enfermedad renal crónica avanzada

- ▶ En ERCA, anergia es frecuente, se estima que 50% PT son falsamente negativas.
- ▶ TB activa: IGRAs han demostrado mayor sensibilidad y especificidad .
- ▶ ITL : mejor correlación con lesiones residuales en RX y con H^a de exposición a MTB y mejor correlación en cuanto a exposición en caso de TB en centro de diálisis.
- ▶ QFT-GIT predijo mejor que T-SPOT-TB o PT el desarrollo de TBC tras dos años de seguimiento.
- ▶ Tasa de indeterminados variable de 3 a 24%.

Valor de TST y de QFT-GIT en pacientes en hemodialisis

- ▶ 52 pacientes de una U de HD expuestos durante varias semanas a MTB por contacto con una enfermera con TB activa durante al menos 17 semanas. Se realiza PT, booster y QFT-GIT
- ▶ 3 (5,8%) PT+; 8 (16,3%) booster+: **11 (22,1%) PT+**. 12 eritema sin induración.
- ▶ QFT-GIT + en **18 (34,6%)**.



Concordancia kappa:
PT1: Baja, $K=0.21$
PT1 y PT2:
Moderada: $K=0.49$

- 12 pacientes eritema sin induración, 8/12 con QFT-GIT positivo .

IGRAs en Enfermedad renal crónica avanzada/diálisis/trasplante renal

- ▶ Guías clínicas:
- ▶ Varios consensos/Guías importantes con diferencias entre ellos, probablemente en relación con las fechas de publicación :
- ▶ **GESITRA 2009 (en Tx y pre TX renal)**
- ▶ **Guías ERC avanzada de la SEN** no tratan la prevención de la TBC.
- ▶ **NICE 2011**
- ▶ **TBNET 2012 (en Tx y pre TX)**



Guidelines for the prevention and management of Mycobacterium tuberculosis infection and disease in adult patients with chronic kidney disease. British Thoracic Society

- ▶ **Todos los pacientes con ERC** deben ser interrogados respecto a su H^a previa de contacto o de TBC y deben tener realizada RX tórax y si necesario, un test IGRA. Solo se recomienda IGRA (con o sin PT) en los casos de riesgo de ITL.
- ▶ Los pacientes en lista de espera par TX renal sí deben ser siempre evaluados.
- ▶ Thorax, 2010



IGRAs en trasplante

TB en trasplantados:

- 20-70 veces más frecuente que en la población general y más grave.

- origen en el propio receptor, en el órgano del donante o en primoinfección tras el TX.

- más frecuente en :TX pulmonar, ERCA y HD, diabetes, Ac anti-cel T y en los que tienen PT o IGRA positivo pre TX





REVIEW

The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement

Dragos Bumbacea, Sandra M. Arend, Fusun Eyuboglu, Jay A. Fishman, Delia Goletti, Michael G. Ison, Christine E. Jones, Beate Kampmann, Camille N. Kotton, Christoph Lange, Per Ljungman, Heather Milburn, Michele I. Morris, Elmi Muller, Patricia Muñoz, Anoma Nellore, Hans L. Rieder, Urban Sester, Nicole Theodoropoulos, Dirk Wagner and Martina Sester

- ▶ En ITL, utilizar PT y/o IGRAs.
- ▶ La función de las células T y por tanto la producción de IFN- γ se interfieren por la uremia, los fármacos depletores de linfocitos utilizados en el TX y por cualquier inmunosupresor.
- ▶ IGRAs son más específicos que la PT, pero su sensibilidad en estos pacientes está también disminuida. Son necesarios más estudios para determinar la probabilidad de desarrollar TBC con un IGRA positivo.



Conclusiones –IGRAs en Inmunodeprimidos.

- ▶ Los pacientes con inmunodepresión son más vulnerables para progresar de ITL a TB activa, con diferencias entre los diferentes grupos.
- ▶ La realización de screening de ITL está recomendado en todos estos pacientes, pero especialmente en pacientes candidatos a anti-TNF , infectados por el VIH y en pre-trasplante.
- ▶ PT vs IGRAs: probablemente la realización de ambos test es necesaria.
- ▶ El problema de los IGRAs es que todavía no conocemos bien su “performance”



Risk Assessment of Tuberculosis in Immunocompromised Patients - A TBNET Study. (Sester M, Am J Respir Crit care Med, 2014)

Estudio multicentrico que compara la Performance de PT e IGRAS en 5 grupos de inmunocomprometidos. Evaluando su capacidad de predecir el desarrollo de TBC.

Se realiza: PTQFT-GIT y T-SPOT.TB test .

17 centros en 11 países europeos. No siempre QP

Resultados: frecuencia de algún test positivo :VIH: 8.7-15.9% (n=768),

ERC: 25.3-30.6% (n=270),

AR: 25.0-37.2% (n=199),

TOS: 9.0-20.0% (n=197),

TX hematológico: 0-5.8% (n=103),






Controles: 11.2-15.2% (n=211).

11 pacientes (10 VIH y 1 TOS) desarrollan TBC en una media de seguimiento de 1,8 años (IQR 0.2-3.0) years. 6/11 tenían los tres test negativos o indeterminados. Ninguno había recibido INH

Conclusiones: la progresión a TB fue más frecuente en VIH y no se predijo bien con PT ni IGRAs

Pero: la mayoría de los pacientes tienen infección por el VIH no controlada , viven en países de moderada incidencia (Portugal) y el tpo entre el test y la TB es muy largo !!!



	actual residence	gender	after testing)	TB type	TB diagnosis	TST (mm)	ELISPOT (SFC)	ELISA (U/ml)	offered	done	HIV CDC	HAART	HIV load	CD4 T cells/ μ l
	HIV Argentina/Italy	male	1.1	pulmonary	clinical [§]	positive (20)	positive (18)	positive (2.7)	no	no	C2	no	25285	492
	HIV Bulgaria/Bulgaria	male	1.3	extrapulmonary	culture confirmed	positive (12)	positive (16)	positive (0.39)	no	no	C3	yes	83176	245
	HIV Portugal/Portugal	male	2.0	pulmonary	culture confirmed	positive (5)	positive (125)	negative (0.15)	yes	no	A3	no	38700	22
	HIV Portugal/Portugal	female	2.5	pulmonary	clinical [§]	negative (0)	negative (0)	negative (0)	no	no	A2	no	15900	371
	HIV Portugal/Portugal	male	8.4	both	culture confirmed	negative (0)	negative (1)	indeterminate (0.13)	yes	no	C3	yes	120000	50
	HIV Portugal/Portugal	female	21.8	both	culture confirmed	negative (0)	negative (4)	indeterminate (0)	yes	no	A1	no	38200	333
	SOT Croatia/Germany	female	25.2	extrapulmonary	PCR confirmed	negative (0)	negative (0)	indeterminate (0)	no	no	n.a.	n.a.	n.a.	unknown
	HIV Portugal/Portugal	male	33.6	both	culture confirmed	negative (0)	negative (1)	negative (0.09)	no	no	A2	no	<50	369
	HIV Eritrea/Germany	male	35.4	pulmonary	clinical [§]	negative (0)	negative (0)	negative (0.12)	no	no	C3	yes	60	271
	HIV Argentina/Italy	male	52.5	pulmonary	culture confirmed	positive (10)	indeterminate (49)*	positive (0.7)	no	no	A2	no	10071	263
	HIV Eritrea/Germany	male	56.7	pulmonary	culture confirmed	negative (0)	positive (9)	negative (0.09)	no	no	A3	yes	90	354

*indeterminate due to 22 SFC in the Nil control; [§]the diagnosis of clinical tuberculosis was based on signs and symptoms of active tuberculosis and response to antituberculosis therapy; TB, tuberculosis.

Conclusiones –IGRAs en Inmunodeprimidos.

- ▶ Los pacientes con inmunodepresión son más vulnerables para progresar de ITL a TB activa, con diferencias entre los diferentes grupos.
- ▶ **La realización de screening de ITL está recomendado en todos estos pacientes, pero especialmente en pacientes candidatos a anti-TNF , infectados por el VIH y en pre-trasplante.**
- ▶ **PT vs IGRAs: probablemente la realización de ambos test es necesaria.**
- ▶ El problema de los IGRAs es que todavía no conocemos bien su “performance”.

