

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

Ann Rheum Dis 2022 Nov 3;ard-2022-223335. Online ahead of print

膠原病 Journal Club 2022年11月15日 志水 隼人

包括的原則

(A) 慢性、日和見感染症のリスクは、cs/ts/bDAMRDs, 免疫抑制薬, GCの治療を受ける前にすべての自己免疫性炎症性リウマチ疾患 (AIIRD) の患者で考慮し議論されるべきであり、定期的に再評価されるべきである。

LoE: NA, GoR: NA, LoA (mean) 9.5

- 疾患活動性の高さや感染率上昇との関連についても考慮すべきである。
- 共同意思決定 (shared-decision making) はよい診療の重要な要素として認識されており、患者は感染症の症状や徴候をすぐに気づくことや適切な医療機関受診について教育を受けるべきである。

Autoimmune inflammatory rheumatic disease: AIIRD

Level of evidence: LoE

Grade of recommendation: GoR

Level of agreement: LoA

(B) リウマチ専門医と他の専門医（感染症科医, 消化器内科医, 肝臓専門医, 呼吸器内科医に限らず）との協働は重要である。

LoE: NA, GoR: NA, LoA (mean) 9.6

- ・ リウマチ専門医はAIIRD患者の治療に際して第一の責任を負っている。
- ・ 抗リウマチ薬を使用する患者で日和見感染症の予防や管理を計画する際には、他の専門医と協働すべきである。
- ・ AIIRD患者では結核と肝炎が最もよく議論される感染症なので、呼吸器内科医と肝臓専門医/消化器内科医とのチームワークは重要である。

(C) 日和見感染症のスクリーニングと予防の決定の際は個々のリスクファクターを考慮すべきであり、定期的に再評価されるべきである。

LoE: NA, GoR: NA, LoA (mean) 9.8

- 特定の予防可能な感染症に対する感受性を上げるいくつかの因子が知られているため、個別化アプローチがこの推奨のキーとなる原則である。その因子には、年齢、併存症（例えば肺疾患）、併用薬、流行地への旅行や居住が含まれる。
- これらは変化しうるしAIIRDの治療が強化されるのは少なくないので、日和見感染症のリスクファクターの存在は定期的に再評価されるべきである。
- この観点からは、以前の感染症、ライフスタイル（例えば頻回の旅行）、嗜好（例えば喫煙）、ワクチン接種状況、以前の居住歴などを考慮すべきである。

(D) その地域に流行する感染症に関する国/地域レベルの要因のうち、国内のガイドラインと推奨を考慮すべきである。

LoE: NA, GoR: NA, LoA (mean) 9.7

- ・タスクフォースメンバーは地域によって実施されている戦略に有意な差があることを認識していた。これはある病原微生物の地理疫学的な違いや、コストや利用しやすさに関連した要因の違いを反映しているのかもしれない。
- ・この観点からは、包括的原則として、これらの推奨に加えて国/地域の推奨を常に考慮することが適切だと考えた。

推獎

(1) b/tsDMARDsを開始する前の患者でLTBIスクリーニングを行うことを推奨する。csDMARDs, 免疫抑制薬, GC (用量と期間による) を使用する前でも、LTBIのリスクが高い患者ではスクリーニングを行うべきである*。

LoE: 2b, GoR: B, *LoE: 5, *GoR: D, LoA (mean) 9.5

- LTBIスクリーニングを行うべき最小のGC用量/期間は分かっていない。いくつかの研究やガイドラインでは、PSL>15mg/日を長期間 (例えば>4週間) 使用した場合にスクリーニングを考慮すべきと提案している。
- 免疫抑制薬に関するエビデンスは不足しており、免疫抑制薬に対するこの推奨は、現時点ではエキスパートオピニオンに基づくものである。

(2) LTBIのスクリーニングは国あるいは国際的なガイドラインに従うべきであり、典型的には胸部X線*と（使用できる場合はツベルクリン反応よりも）IGRAを行う。

LoE: 2b, GoR: B, *LoE: 5, *GoR: D, LoA (mean) 9.5

- 異なるIGRA（クオンティフェロンとEliSPOT = T-SPOT®）の間の一致度は良好なため、どちらか一方を推奨することはない。
- bDMARDsでの治療後にIGRAやツベルクリン反応が陽転化するという報告があるため、特にリスクがある場合は、定期的な再スクリーニングは考慮される。どれくらいの頻度で再スクリーニングすべきなのか、b/tsDMARDsスイッチ例に再スクリーニングが必要なのかについて、確固としたデータはない。

(3) LTBI治療の選択と時期は国内や国際的ガイドラインに導かれるべきである。 AIIRD治療によく用いられる薬剤との相互作用には特に注意すべきである。

LoE: 5, GoR: D, LoA (mean) 9.3

- 国や地域間で結核の負担や薬剤耐性が異なるため、関連する国のガイドラインを守ることを勧める。
- INHとMTXやLEFのような肝障害が多い薬剤を併用する場合は肝酵素のモニタリングが必要である。
- JAK阻害薬とGCの薬物動態はRFPとの併用によって影響を受けるかもしれない。

(4) cs/b/tsDMARDs*, 免疫抑制薬*, GC (用量と期間による) による治療を考慮しているすべての患者で、HBVのスクリーニングを行うべきである。

LoE: 2a, GoR: C, *LoE: 2b, *GoR: C, LoA (mean) 9.1

- HBVキャリア (HBs-Ag陽性)
- ✓ bDMARDs以外の薬剤に関する強力なデータはないが、non-bDMARDsでも肝臓専門医へのコンサルトが推奨される。
- ✓ HBV再活性化リスクを上昇させうるGCの正確な用量や期間については、既存の研究からは推測できない。AGAでは、少なくともPSL 10mgあるいは4週間以上の治療はHBV再活性化の高リスクとみなされている。

• Resolved-HBV (HBc抗体陽性かつHBs-Ag陰性)

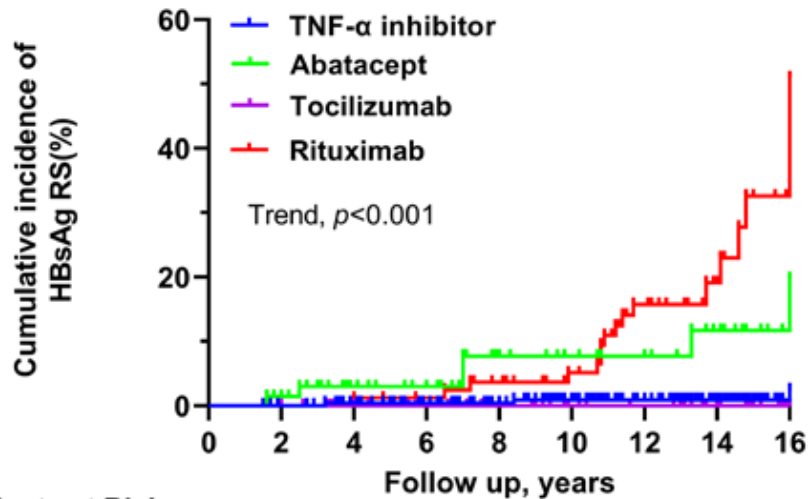
- ✓ HBV再活性化リスクは低い。
- ✓ 予防投与よりも、肝酵素とHBV-DNAのモニタリングが推奨される。
- ✓ RTX使用といった再活性化の高リスクでは特に注意を要する。HBV-DNAの結果に関わらず、肝臓専門医へコンサルトして予防的治療を考慮すべきだと提案する専門家もいる。
- ✓ 予防的抗ウイルス薬開始の時期についてのデータには乏しいが、AIIRD治療前もしくは同時の治療が適当だろう。
- ✓ HBs抗体のtiterが低いとHBV再活性化のリスクが高まる。

CLINICAL SCIENCE

Abatacept is second to rituximab at risk of HBsAg reverse seroconversion in patients with rheumatic disease

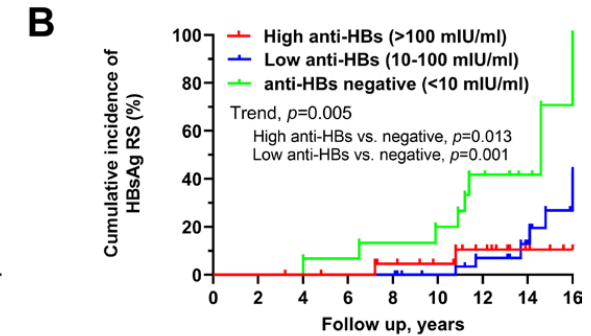
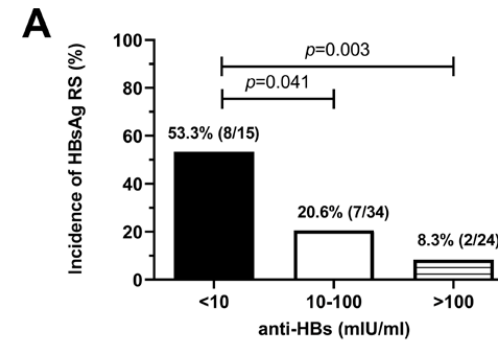
Ming-Han Chen ^{1,2}, I-Cheng Lee, ^{2,3} Ming-Huang Chen, ² Ming-Chih Hou, ³ Chang-Youh Tsai ^{1,2}, Yi-Hsiang Huang ^{3,4}

Ann Rheum Dis 2021;80:1393-1399

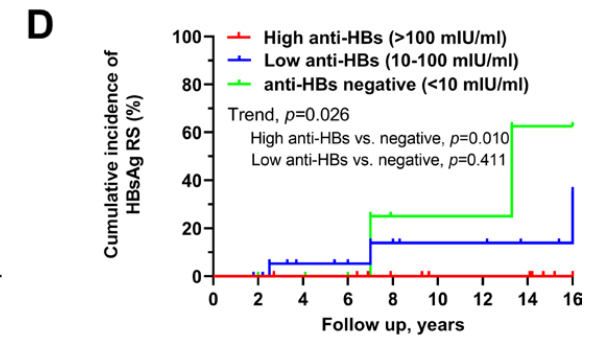
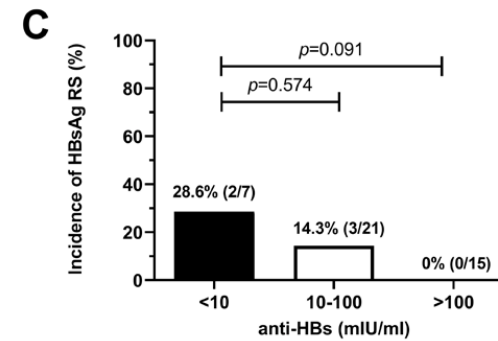


Patients at Risk									
	255	251	242	228	206	178	139	110	67
TNF-α inhibitor	255	251	242	228	206	178	139	110	67
Abatacept	69	67	57	50	35	30	26	21	11
Tocilizumab	81	81	76	69	61	50	46	39	28
Rituximab	84	84	83	81	77	68	51	22	11

抗HBs抗体価別にみた RTX (A, B) と ABT (C, D) のHBV再活性化率

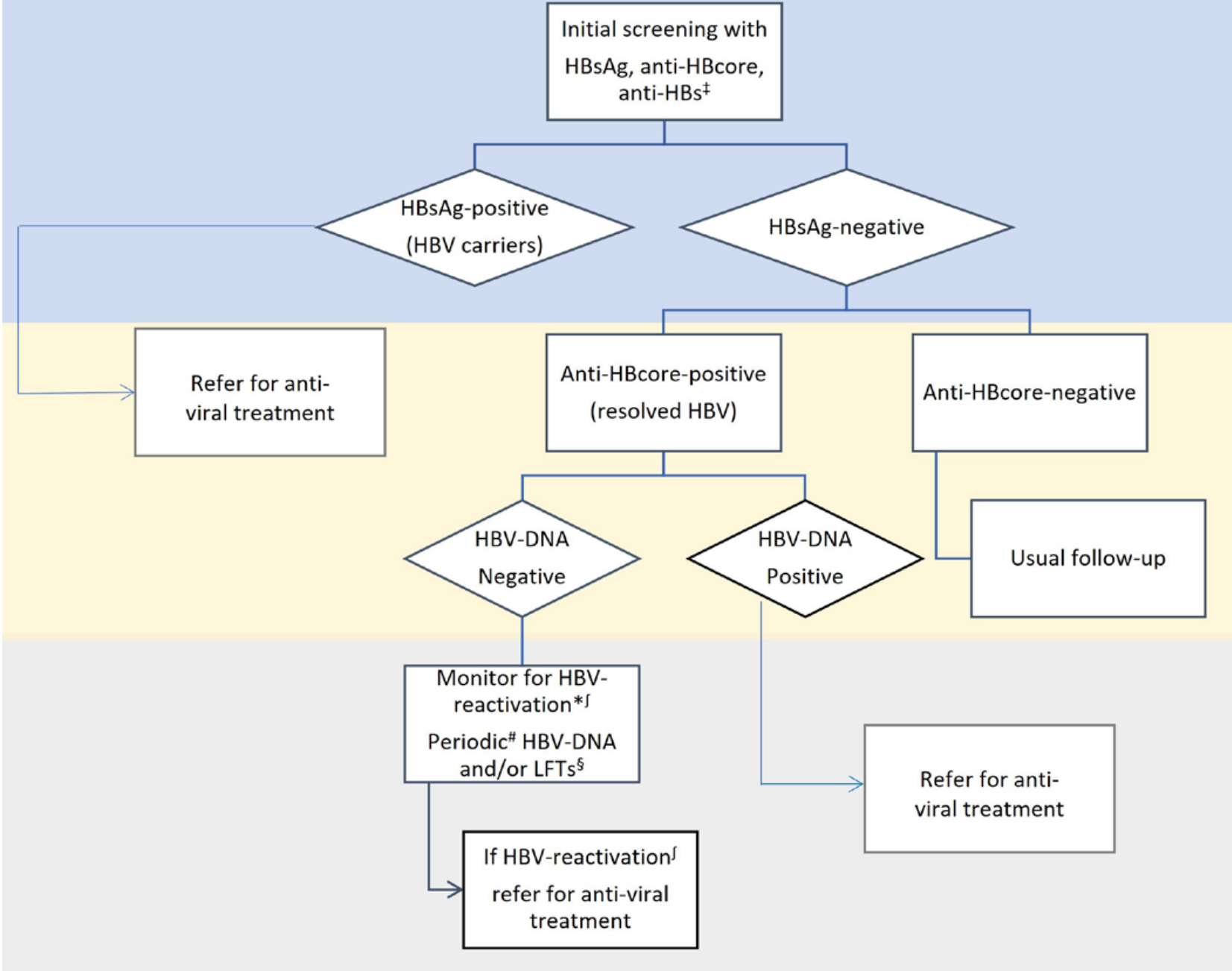


Patients at Risk									
High anti-HBs	24	24	24	23	21	18	14	5	1
Low anti-HBs	34	34	34	34	34	30	27	14	9
anti-HBs negative	15	15	15	15	14	13	8	4	1



Patients at Risk									
High anti-HBs	15	15	15	15	11	9	9	9	4
Low anti-HBs	21	21	16	14	10	8	8	6	4
anti-HBs negative	7	7	7	5	3	3	3	2	1

- ✓ RTXに次いでABTのHBV再活性化率が高い
- ✓ 抗HBs抗体価が低いと再活性化リスクが上がる



(5) cs/b/tsDMARDs*, 免疫抑制薬, GC* (用量と期間による) を開始前にC型肝炎のスクリーニングを考慮すべきである。スクリーニングはALTが上昇している患者あるいは既知のリスクファクターを有する患者で推奨される。

LoE: 2b, GoR: C, *LoE: 5, *GoR: D, LoA (mean) 9.0

- HCV再活性化を調べた大部分の研究はbDMARDs (特にTNF阻害薬) であり、少数ではあるもののHCV再活性化が生じることを示している。
- 費用対効果や地理的な違いも考慮して、スクリーニングの閾値はHCVリスクファクターの併存 (例えば静注薬物使用者) あるいは肝酵素異常 (特にALT) がある患者では低くあるべきである。

- GCあるいは免疫抑制薬とHCVスクリーニングについてのデータはないので、推奨はエキスパートオピニオンに基づくものである。
- HCVスクリーニングにはHCV抗体と、それが陽性であればHCV-RNAの測定が含まれる。
- HCV-RNA陽性の場合、抗ウイルス薬について専門医に相談すべきである。
- これらの患者では、肝酵素とウイルス量の定期的なモニタリングも勧められる。

(6) HIVについてはbDMARDs開始前にスクリーニングを推奨し、cs/tsDMARDs*, 免疫抑制薬, GC* (用量と期間による) 開始前にはスクリーニングを考慮すべきである。

LoE: 5, GoR: D, LoA (mean) 8.9

- HIVを持つ患者でのDMARDs, 免疫抑制薬, GC治療の安全性についての確固たるデータは存在しないが、bDMARDs治療前にはHIVスクリーニングを行い、適切なHIVのケアと適応に応じた治療を行うことを支持している。
- 他の抗リウマチ薬開始前にHIVスクリーニングを行うこともできる。

(7) cs/b/tsDMARDs, 免疫抑制薬, GC (用量と期間による) を開始している、VZVに対する免疫がない全ての患者に対して、VZV接触後に曝露後予防の情報を提供すべきである。

LoE: 5, GoR: D, LoA (mean) 8.9

- 免疫抑制/免疫調整のレベル (治療の種類) がどの程度以上になれば曝露後予防が有益になるのかについてのエビデンスはない。
- HZ感染症の再活性化 (帯状疱疹) に対する抗ウイルス薬による予防は、現段階ではルーチンでは推奨されない。これは帯状疱疹を繰り返す既往のあるAIIRD患者で有益かもしれないが、推奨を支持するような十分なエビデンスがない。

(8) PCPに対する予防は高用量GCを使用している患者で、免疫抑制薬を併用している場合*は特に、リスクベネフィットに応じて考慮すべきである。

LoE: 2b, GoR: B, *LoE: 5, *GoR: D, LoA (mean) 9.2

- 予防が推奨されるGCの最小量と期間ははっきりしてはいないが、PSL>15-30 mg/日を2-4週間以上の使用した場合に予防のメリットがあると思われる。
- PCP発症について他の抗リウマチ薬の寄与について言及したデータは限られている。

- GCと免疫抑制薬の併用でPCPリスクが上がることを示されている。
- その他のリスクファクターとして、持続的なリンパ球減少、高齢、既存肺疾患が含まれている。
- ST合剤 SS 1錠/日あるいはDS 週3日が一般的だが、減量レジメン (SS 0.5錠/日など) でも予防効果はあり有害事象は減るとする研究もある。
- 代替薬として、アトバコン、ダブソン、ペンタミジン吸入がある。