

Latentná tuberkulózná infekcia a biologická liečba

Latent Tuberculosis Infection and Biological Treatment

Solovič, I.

Fakulta zdravotníctva Katolíckej univerzity, Ružomberok, NUTPCHaHCH Vyšné Hágy

korešpondencia: solovic@hagy.sk

Súhrn

Latentná (subklinická) tuberkulózná infekcia znamená usídlenie tuberkulózných mykobaktérií v organizme, ktoré však nevyvolávajú ochorenie. Len asi 10 – 15 % latentne infikovaných osôb skutočne má ochorenie na aktívnu tuberkulózu. Prechod do aktívneho ochorenia podporujú okolnosti organizmu spojené s oslabením imunitného systému, hlavne v oblasti bunkovej imunity. V súčasnosti tento problém nadobudol na závažnosti, pretože pribúdajú pacienti liečení biologikami, ktoré môžu zvyšovať vnímavosť organizmu voči tuberkulóze. Latentná tuberkulózná infekcia sa nedá diagnostikovať bežnými diagnostickými prostriedkami. V minulosti sa používal na diagnostiku len tuberkulínový kožný test. V súčasnosti máme však k dispozícii 2 imunologické testy – IGRA (Interferon Gama Release Assay), ktoré majú podstatne vyššiu senzitivitu aj špecifickosť a je vylúčená falošná pozitivita v dôsledku BCG vakcinácie, ktorá môže nastať pri tuberkulínovom kožnom teste.

Kľúčové slová: latentná tuberkulózná infekcia, biologická liečba, IGRA testy

Abstract

Latent (subclinical) tuberculous infection means that tuberculosis mycobacteria harbour in the organism but do not cause a disease there. Only about 10 – 15 % of latently infected persons actually become ill with active tuberculosis. The transition to an active disease is influenced by the circumstances which weaken the immune system, especially in the field of cellular immunity.

At present this problem has become more serious because there has been an increase in the number of patients treated with biological drugs. These patients are extremely susceptible to the tuberculous disease.

Latent tuberculosis infection is not diagnosed by conventional diagnostic methods. In the past the diagnostics was implemented only by the diagnostic tuberculin skin test. Currently we have 2 IGRA immunoassays at our disposal. These IGRA tests (Interferon Gama Release Assay) have a substantially higher sensitivity and specificity and they rule out any false positivity due to BCG vaccination which may occur in the tuberculin skin test.

Key words: latent tuberculosis infection, biological treatment, IGRA tests

Úvod

Tuberkulóza je granulomatózne ochorenie, ktoré zapríčiňuje *Mycobacterium tuberculosis*. U väčšiny ľudí s predpokladanou infekciou *M. tuberculosis* sa vzhľadom na dobrý imunitný systém hostiteľa tuberkulóza nikdy nevyvinie. Latentná (subklinická) tuberkulóza (TBC) infekcia vzniká po usídlení tuberkulózných bacilov v exponovanom hostiteľovi. Charakterizuje ju vytvorenie špecifických obranných mechanizmov, ktoré zabraňujú množeniu usídlených a prežívajúcich tuberkulózných bacilov. Prebieha asymptomaticky a nie je detekovateľná obvyklými diagnostickými metódami, neexistuje tzv. zlatý štandard, t.j. metóda, ktorá by ju spoľahlivo identifikovala. Jediným dôkazom expozície a usídlenia tuberkulózných bacilov je imunobiologická prestavba organizmu hostiteľa [1, 2].

Najčastejšou vstupnou bránou *Mycobacterium* (*M.*) *tuberculosis* (TBC) sú dýchacie cesty (DC), kde prvú obrannú bariéru zabezpečujú mechanizmy špecifickej aj nešpecifickej imunity. Epitelové štruktúry dolných DC zabezpečujú

tvorbou hlienu samoočisťovanie týchto povrchov. Prípadné adherujúce *M. tuberculosis* sú pohltené alveolovými makrofágmi. K účinnému vnútrobunkovému zabíjaniu mykobaktérií v makrofágoch je však nutná kooperácia medzi špecifickou T-bunkovou imunitou a makrofágmi. Protilátková odpoveď pravdepodobne nezohráva protektívnu úlohu v obrane proti *M. tuberculosis*.

Biologické vlastnosti mykobaktérií vo vzťahu k imunitnému systému sú určované hlavne povrchovými baktériovými štruktúrami [2]. Imunitná odpoveď na infekciu *M. tuberculosis* má svoje špecifiká. Je spôsobená hlavne unikátnym zložením buniek mykobaktérií. Imunogénne látky, ktoré sú lokalizované v cytoplazme, ako aj v povrchových štruktúrach, sa uvoľňujú vo veľkom množstve v priebehu bunkovej proliferácie.

V krajinách s vysokou prevenciou tuberkulózy sa kontrola TBC sústreďuje predovšetkým na vyhľadávanie chorých a zbavenie ich infekčnosti účinnou liečbou. V krajinách, kde sa množstvo infekčných zdrojov už podarilo znížiť (krajiný s nízkou a strednou prevenciou

tuberkulózy, ku ktorým patrí aj Slovensko), sa v súčasnosti venuje čoraz väčšia pozornosť vyhl'adávaníu latentnej tuberkulózne infekcie (LTBI), pretože je ďalším zdrojom tuberkulózne infekcie. Latentná tuberkulózna infekcia postihuje 1/3 ľudstva, a ak sa nediagnostikuje a nelieči (preventívna chemoterapia), môže neskôr prejsť do aktívnej choroby (cca 10 – 15 %), a to kedykoľvek v priebehu života (z toho cca 50 % do 5 rokov po iniciálnej infekcii). Riziko sa zvýši, ak sa pridruží komorbidita, ktorá oslabuje imunitný systém. Preventívnou liečbou latentnej infekcie je možné znížiť počet ochorení na tuberkulózu a tak zabrániť ďalšiemu šíreniu tuberkulózne infekcie v populácii [5].

Diagnostika latentnej tuberkulózne infekcie

Doteraz jediným spôsobom detekcie latentnej tuberkulózne infekcie bola prítomnosť precitlivenosti oneskoreného typu (IV. typu), ktorú možno „*in vivo*“ dokázať kožnou **tuberkulínovou skúškou** (TST). Objaviteľ pôvodcu tuberkulózy Robert Koch pripravil v roku 1890 koncentrovaný filtrát z usmrtených tuberkulózných bacilov, nazvaný tuberkulín. Tuberkulín i po mnohých technologických úpravách je stále polyvalentnou zmesou proteínov a proteínových fragmentov, z ktorých len niektoré sú špecifické pre *M. tuberculosis complex* (t.j. komplex mykobaktérií vyvolávajúcich tuberkulózu: *M. tuberculosis*, *M. bovis* a *M. africanum*), ale väčšina z nich je spoločná s podmienenými patogénnymi mykobaktériami (PPM), resp. BCG kmeňmi. Tuberkulín vyvolá za 72 hodín po vpíchu intradermálne špecifický kožný zápal a induráciu, ktorá vzniká lokálnym nahromadením buniek senzibilizovaných mykobaktériálnymi antigénmi (po predchádzajúcej expozícii a usídlení mykobaktérii).

Tuberkulínová skúška má mnohé nevýhody a obmedzenia. Interpretácia je totiž s'ťažená u osôb s postvakcinačnou imunitou po BCG vakcinácii. Má teda nízku špecifickosť (falošne pozitívny po BCG vakcinácii a infekcii PPM), ale aj nízku senzitivnosť (falošne negatívny po prekonaní vírusovej infekcie, po očkovaní živou vírusovou vakcínou, pri imunosupresii aj liekmi navodenej infekcii HIV, ale aj paradoxne u pacientov s miliárnou TBC a rozsiahlymi formami tuberkulózy, ktoré práve tuberkulózna infekcia relatívne imunokompromituje a imunokompetentné bunky sú sústredené v mieste infekcie).

Problémom môže byť aj **fenomén booster** – vzostup veľkosti reakcie pri opakovanom testovaní, ktorý je spôsobený senzibilizáciou na intradermálne aplikované mykobaktériové antigény, spôsobenou opakovaným testovaním. V tomto prípade sa nejedná o konverziu tuberkulínovou skúškou [5]. Využitím najnovších poznatkov z imunológie a molekulovej biológie a genetiky je v súčasnosti možné okrem tuberkulínovej skúšky použiť aj nové serologické „*ex vivo*“ testy, tzv. IGRA (Interferon Gamma Release Assay) testy na diagnostiku hlavne latentnej TBC infekcie. Nakoľko je už dávnejšie známy genóm *M. tuberculosis*, bolo možné syntetizovať peptidové antigény – stimulujúci sekrečný antigén **ESAT-6** (Early Secretory Antigenic Target-6), proteínový filtrát **CFP-10** (Culture Fibrat Protein –10), ako

aj **TB7.7** (p4), ktoré sa nachádzajú len v *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. szulgai*, *M. marinum*. Nie sú prítomné v *M. BCG bovis* a iných netuberkulózných mykobaktériách (*M. avium complex*, atď.). Testy využívajú skutočnosť, že jedinci infikovaní *M. tuberculosis complex*, ev. *M. kansasii*, *M. marinum* a *M. szulgai*, majú v krvi senzibilizované T-lymfocyty. Ak sú tieto lymfocyty vystavené účinku vyššie uvedených antigénov, uvoľňujú efektorové T-lymfocyty cytokín interferón- γ (IFN- γ). Už dávnejšie sa zistilo, že stimulácia a pomnožovanie efektorových T-lymfocytov vyžaduje trvalú prítomnosť mykobaktériových antigénov. Ak sú tieto antigény odstránené vlastnou obranou organizmu, alebo účinnou liečbou antituberkulotikami, väčšina efektorových buniek podľahne apoptóze a prežívajú len pamäťové T-bunky, ktorých je len 10 %. Navyše efektorové T-lymfocyty produkujú IFN- γ už behom niekoľkohodinovej stimulácie, ale pamäťové bunky až po dostatočnej diferenciácii, trvajúcej viac ako 24 hodín.

V súčasnosti máme u nás k dispozícii 2 druhy IGRA testov: QuantiFERON TB-Gold In-Tube test (vyrábaný firmou Cellestis, Victoria, Australia) a T-SPOT.TB test (Immunotec, Oxford, Veľká Británia) [1, 4, 5]. Pri T-SPOT.TB teste sa z odobratej periférnej krvi najskôr separujú mononukleárne bunky, inkubujú sa s antigénmi (ESAT-6 a CFP-10) a následne sa zisťuje počet buniek, ktoré produkujú IFN- γ metódou ELISPOT; test využíva aj pozitívnu kontrolu, kde sa lymfocyty inkubujú spolu s mitogénom (fytotemaglutinín), a negatívnu kontrolu s fyziologickým roztokom [6].

QuantiFERON TB-Gold In-Tube test sa používa na Slovensku cca od r. 2006. Pri tomto teste sa odoberie periférna krv do 3 špeciálnych skúmaviek; v jednej sú antigény *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10 a TB 7.7), v druhej je mitogén – t.j. pozitívna kontrola, tretia je označená ako NIL – negatívna kontrola s fyziologickým roztokom. Množstvo produkovaného IFN- γ sa stanovuje pomocou testu ELISA [8].

Prítomnosť pozitívnej kontroly testov je dôležitá preto, že niektorí jedinci nemajú v krvi dostatok suficientných lymfocytov, alebo imunosupresívnou liečbou majú oslabenú IFN- γ odpoveď T-lymfocytov na stimuláciu antigénmi, majú potom nízku koncentráciu IFN- γ v skúmavke s mitogénom a výsledok testu je vyhodnotený ako neurčitý; ak pri negatívnej kontrole sa zistí vysoká koncentrácia IFN- γ v krvi pred stimuláciou rovnako, výsledok sa vyhodnotí ako neurčitý.

Pri odbere krvi na QuantiFERON TB-Gold In-Tube test je dôležité správne načasovanie od aplikácie tuberkulínu, nakoľko po aplikácii tuberkulínového testu stúpa koncentráciu špecifického IFN- γ po 48 hodinách s maximom v 1. – 5. týždni. Odber krvi na QuantiFERON by sa mal uskutočniť najneskôr v deň odčítania TST, aby test nestratil výpovednú hodnotu. Pri T-SPOT.TB teste sa nedokázalo ovplyvnenie výsledku aplikáciou tuberkulínu. Senzitivnosť aj špecifickosť IGRA testov je pri latentnej tuberkulózne infekcii ťažké vyhodnotiť, nakoľko neexistuje tzv. zlatý štandard, t.j. metóda, ktorá na 100 % deteguje latentnú tuberkulóznú infekciu, ale tieto testy detegujú len imunologickú odpoveď na mykobaktériový antigén, nie

mykobaktérie samotné. Senzitivnosť testu bola testovaná u osôb s aktívnou tuberkulózou potvrdenou bakteriologicky, ktorí boli liečení menej ako 1 týždeň antituberkulotikami a špecifickosť bola vyhodnocovaná na súboroch BCG-vakcinovaných pacientov v krajinách s nízkym výskytom tuberkulózneho infekcie. Senzitivnosť v štúdiách sa pohybuje okolo 80 % a špecifickosť vyše 90 % [8, 11].

Na identifikáciu latentných foriem TBC bol medzinárodne prijatý konsenzus vyšetřovať v krajinách, kde je populácia BCG vakcinovaná okrem štandardných diagnostických postupov (klinické vyšetřenie, RTG, bakteriologické vyšetřenie, tuberkulínový test) aj imunologické vyšetřenie IGRA.

Tento test je indikovaný:

- u pacienta pred a počas biologickej liečby;
- u zdravotníckych pracovníkov vystavených otvoreným formám tuberkulózy;
- pri návrate vojakov pôsobiacich na misiách v krajinách s vysokou prevenciou tuberkulózy;
- pri vyšetření rizikových skupín obyvateľstva pri podozrení na výskyt tuberkulózy (obyvatelia žijúci v oblastiach s vysokým výskytom tuberkulózy);
- v rámci diferenciálnej diagnostiky pri pľúcnej a mimopľúcnej tuberkulóze;
- opakovane raz ročne u pacientov dlhodobo liečených biologikami;
- u osôb, ktoré boli v styku s pacientom s aktívnou formou pľúcnej a mimopľúcnej tuberkulózy [8].

Klinické pozorovania aj vedecké výskumy opakovane a konzistentne potvrdzujú, že tuberkulínová skúška v subpopulácii imunodeficientných pacientov a/alebo BCG vakcinovaných pacientov má menší diagnostický význam a nižšiu výpovednú hodnotu, ako IGRA test. BCG vakcinácia v detskom veku vedie ku konverzii tuberkulínovej skúšky, ale intenzita kožnej reakcie rokmi klesá. Keďže neexistujú žiadne štúdie, ktoré by dokazovali vzťah medzi stupňom ochrany pred tuberkulózou infekciou a veľkosťou indurácie pri TST, pozitivita tuberkulínovej skúšky nedokáže rozlíšiť medzi reakciou na BCG vakcináciu alebo na infekciu divým kmeňom či odlíšiť booster efekt od vzplanutia LTBI.

Britská hrudníková spoločnosť neodporúča tuberkulínový test u imunodeficientných pacientov ako diagnostický test LTBI vzhľadom na vysoké riziko falošne negatívnych výsledkov. Varuje tiež, že predchádzajúca vakcinácia BCG môže byť zodpovedná za falošne pozitívne výsledky tuberkulínovej skúšky [5]. Vo Švajčiarsku sa v diagnostike aktivácie LTBI tiež uprednostňujú IGRA testy pred tuberkulínovým testom. V súčasnosti sú v Európe dostupné spomínané 2 typy týchto „*ex vivo*“ IGRA testov. Oba testy sú svojou senzitivnosťou a špecifickosťou v zdravej populácii porovnateľné, ale v populácii imunodeficientných pacientov sa presnejšie výsledky získavajú QuantiFERON® TB Gold testom. Tieto testy sú viac špecifické ako tuberkulínová skúška, pretože ich neovplyvňuje predchádzajúca vakcinácia BCG ani kontakt s atypickými mykobaktériami, môžu sa opakovať bez rizika booster efektu a majú menej falošne negatívnych výsledkov. Pozitívny výsledok IGRA testu je vždy pozitívny a nemôže byť spochybňovaný a považovaný za falošne pozitívny. Podobné úvahy u pacientov na biologickej liečbe mali v minulosti fatálne následky. Výhodou IGRA testov je ich pozitivita pri LTBI aj vtedy, ak je tuberkulínová skúška negatívna [11].

Biologická liečba a tuberkulóza

Väčšina prípadov tuberkulózy, ktoré súvisia s biologickou liečbou, sa objaví v krátkom časovom odstúpe od začiatku liečby a reaktivácia latentnej tuberkulózneho infekcie sa vyznačuje rýchlou progresiou. U všetkých pacientov s perzistujúcou špecifickou imunitnou odpoveďou na *M. tuberculosis*, ktorí sa podrobujú liečbe biologikami, sa odporúča následná cielená preventívna chemoterapia, ktorá významne znižuje riziko progresie do tuberkulózy.

V prípade pacientov liečených antagonistami IL-12 a IL-23 ako aj antagonistami IL-17A je riziko reaktivácie latentnej tuberkulózneho infekcie nízke. Doteraz neboli popisované štúdie o jej výskyte, avšak nedá sa vylúčiť a preto z bezpečnostných dôvodov pre pacienta sa odporúča postupovať aj pri tomto lieku ako pri prípravkoch zo skupiny TNF-antagonistov. Mykobaktériové infekcie neboli hlásené u pacientov liečených ustekinumabom; títo pacienti sú bez reaktivácie latentnej tuberkulózneho infekcie pri preventívnej chemoterapii INH [3, 4, 5, 9, 13, 14].

Tabuľka č. 1 • Vplyv TNF antagonizmu a IL-12/IL-23 antagonizmu a IL-17A antagonizmu na vrodenú a získanú imunitu

TNF antagonizmus	IL-12/IL-23 antagonizmus IL-17 A antagonizmus
Ovplyvňuje vrodenú imunitu Ovplyvňuje získanú imunitu	Ovplyvňuje najmä získanú imunitu
Zvýšené riziko tuberkulózy (reaktivácia alebo zlyhanie kontroly aktívnej infekcie)	Mykobaktériové infekcie neboli hlásené u pacientov liečených ustekinumabom a sekukinumabom
Hlásené prípady oportúnnych infekcií	Klinické štúdie neukázali zvýšený výskyt infekcií alebo malignít pri dlhodobom sledovaní (až do 60 mesiacov)

Odporúča sa, aby všetci pacienti, u ktorých sa plánuje liečba TNF antagonistami a inhibítormi IL-12 a IL-23 ako aj inhibítormi IL-17A, boli vyšetrení pre možnú latentnú tuberkulóznú infekciu, a to pomocou IGRA testu, prípadne pomocou kožného tuberkulínového testu u pacientov, ktorí neboli v minulosti očkovaní proti tuberkulóze (BCG vakcinácia).

Typy biologík, pri podávaní ktorých je nutná pneumoftizeologická dispenzarizácia:

Anti-TNF-alfa

- adalimumab – Humira
- certolizumab – Cimzia
- etanercept – Enbrel
- golimumab – Simponi
- infliximab – Remicade

Inhibítory IL-12 a IL-23

- ustekinumab – Stelara

Inhibítory IL-17A

- sekukinumab – Cosentyx

U väčšiny ľudí s predpokladanou infekciou *M. tuberculosis* sa vzhľadom na dobrý imunitný systém hostiteľa tuberkulóza nikdy nevyvinie.

Praktické odporúčania pre klinickú prax

1. Ktoré osoby by sa mali vyšetrovať na latentnú tuberkulóznú infekciu pred liečbou monoklonálnymi protilátkami proti TNF, inhibítormi IL-12 a IL-23, inhibítormi IL-17A resp. protilátkami proti ľudskému IL-1beta?

„Všetci“.

Všetci kandidáti na liečbu by mali byť vyšetrení na prítomnosť špecifickej imunitnej odpovede na *M. tuberculosis* (najlepším ukazovateľom latentnej tuberkulózne infekcie) (úroveň dôkazu C).

U všetkých kandidátov na liečbu by sa malo v anamnéze pátrať po tuberkulóze alebo kontakte s tuberkulózou a mali by mať urobený röntgen hrudníka na dôkaz prípadnej prekonanej alebo aktívnej tuberkulózy [12].

*2. Mala by sa preventívna liečba tuberkulózy odporúčať u všetkých kandidátov so špecifickou imunitnou odpoveďou na *M. tuberculosis*, ktorí sa podrobujú biologickej liečbe?*

„ÁNO“.

V prípade dôkazu latentnej tuberkulózne infekcie by sa mala preventívna chemoterapia tuberkulózy podávať všetkým pacientom pred nasadením liečby, vrátane pacientov, ktorí dostávajú etanercept. U pacientov s možnosťou podania liečby antagonistu IL-12/IL-23 resp. antagonistu IL-17A ako prvej voľby je vhodné zvážiť túto alternatívu u pacientov, ktorí pochádzajú z rizikového prostredia (výskyt TBC v rodine, v komunite, kontakt s aktívnou TBC) [12].

3. Odporúčajú sa rôzne postupy pri rozdielnych základných ochoreniach (reumatoidná artritída, psoriáza, zápalová choroba čreva)?

„Nie“.

Skríning na latentnú infekciu a preventívna chemoterapia tuberkulózy by sa nemali líšiť u pacientov s rôznymi základnými ochoreniami (reumatoidná artritída, psoriáza, zápalová choroba čreva), u ktorých sa plánuje liečba biologikami [12].

4. Má sa latentná tuberkulózná infekcia diagnostikovať na základe tuberkulínového testu alebo IGRA testu, alebo oboch?

Vo všeobecnosti sa v zisťovaní antitymkobakteriálnej odpovede u osôb s imunodeficienciou považuje IGRA test za spoľahlivejší ako tuberkulínový test. Okrem toho mitogénové kontroly v IGRA teste majú výhodu pred tuberkulínovým testom, pretože sa dajú použiť na rozlíšenie medzi anergiou a ozajstnou negatívnou špecifickou imunitnou odpoveďou.

Pre diagnostiku špecifickej imunitnej odpovede na *M. tuberculosis* (latentnej tuberkulózne infekcie) navrhujú odborníci použiť QuantiFERON TB Gold test alebo TSPOT.TB test, prípadne ako alternatívu kožný tuberkulínový test u osôb, ktoré neboli nikdy očkované proti tuberkulóze.

Okrem toho v pediatrickej praxi sa odporúča súčasné použitie všetkých troch diagnostických metód – tuberkulínového kožného testu, IGRA testu a röntgenu hrudníka, pričom pozitivitu ktoréhokoľvek výsledku je potrebné brať ako dôkaz latentnej infekcie po vylúčení aktívnej tuberkulózy. Ak sú však výsledky negatívne, samy osebe majú len slabú prediktívnu hodnotu [12].

5. Ak sa na diagnostiku latentnej tuberkulínovej infekcie použije IGRA test pred začatím liečby TNF-antagonistami, dáva sa v tejto konkrétnej situácii prednosť testu QuantiFERON TB Gold In-Tube alebo TSPOT.TB?

Aj keď pri diagnostike špecifickej imunitnej odpovede na *M. tuberculosis* (latentnej tuberkulózne infekcie) u pacientov so závažnou imunodeficienciou existujú dôkazy o vyššej senzitivite T-SPOT.TB testu v porovnaní s testom QuantiFERON TB Gold In-Tube, súčasné klinické dôkazy z prierezových a kohortových štúdií, vrátane pacientov, ktorí dostávajú liečbu TNF-antagonistami, nedávajú jasne prednosť jednému testu pred druhým.

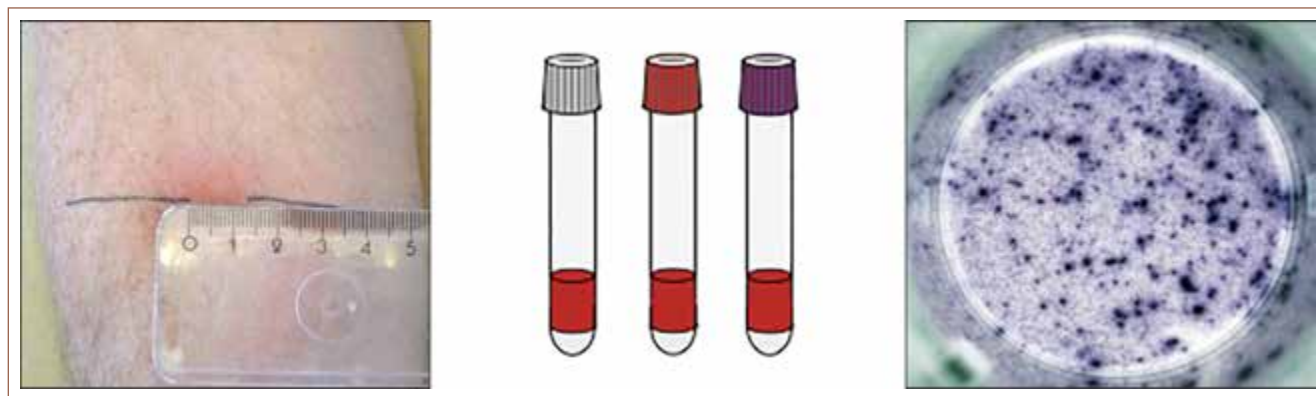
Oba testy sa presadzujú v diagnostike latentnej infekcie pred začatím liečby TNF antagonistami a antagonistu IL-12/IL-23 (Obr. 1) [12].

6. Ako sa treba rozhodnúť, keď vyšetrenie latentnej infekcie pred začatím liečby ukáže nesúhlasné výsledky (napr. pozitívny tuberkulínový test a negatívny IGRA test)?

Pri interpretácii výsledkov testov by sa mali brať do úvahy anamnéza pacienta, jeho pôvod a stav BCG vakcinácie.

IGRA testy by sa mali uprednostňovať pred kožným tuberkulínovým testom u osôb s BCG vakcináciou v anamnéze vždy, keď je to možné.

U osôb bez predchádzajúcej BCG vakcinácie by jeden pozitívny výsledok testu (buď tuberkulínového alebo IGRA testu) mal stačiť na to, aby mal pacient nárok na preventívnu liečbu [12].



Obr. 1 • Zobrazenie T-SPOT.TB testu a QuantiFERON TB Gold In-Tube

7. *Kedy sa môže začať liečba biologikami po začatí preventívnej chemoterapie?*

„4 týždne“.

Po začatí preventívnej chemoterapie sa 4 týždne považujú za bezpečné pre nasadenie liečby [12].

8. *Ktorý režim preventívnej chemoterapie je najúčinnnejší v redukcii rizika tuberkulózy u osôb so špecifickou imunitnou odpoveďou na *M. tuberculosis*, ktoré dostávajú liečbu TNF-antagonistami a antagonistami IL-12/IL-23, resp. antagonistami IL-17A?*

Najlepší klinický dôkaz o účinnosti svedčí pre voľbu medzi dvoma režimami preventívnej liečby:

isoniazid po dobu 6 – 9 mesiacov alebo isoniazid plus rifampicin po dobu 3 mesiacov.

Účinnosť oboch režimov prekračuje 90 % [12].

9. *Ako sa majú sledovať pacienti, ktorí začali preventívnu chemoterapiu, najmä v súvislosti so začatím liečby TNF-antagonistami a antagonistami IL-12/IL-23 resp. antagonistami IL-17A?*

Pacienti by mali byť informovaní o včasných príznakoch a prejavoch tuberkulózy a o možných nežiaducich účinkoch liekov, používaných v preventívnej liečbe.

Kontrolný röntgen hrudníka je indikovaný aj u asymptomatických osôb s preventívnou chemoterapiou. V prípadoch pochybností treba urobiť CT vyšetrenie hrudníka. Toto vyšetrenie je v detekcii včasných rádiologických zmien pri aktívnej tuberkulóze jednoznačnejšie ako röntgen hrudníka.

Pred nasadením preventívnej chemoterapie treba vyšetriť hladinu pečňových enzýmov v krvi a kontrolovať ich každé 3 – 4 týždne počas liečby, a navyše aj vtedy, ak sa u pacienta objavia nejaké príznaky.

Odporúčané je opakované vyšetrenie na latentnú tuberkulózu infekciu (každý rok), ale neodporúča sa použiť tuberkulínový test, pretože výsledky môžu byť ovplyvnené booster efektom [12].

10. *Kedy sa má začať liečba s TNF-antagonistami a antagonistami IL-12/IL-23 resp. antagonistami IL-17A (ak je indikovaná) u pacientov s aktívnou tuberkulózou?*

Optimálny čas pre začatie liečby TNF-antagonistami a antagonistami IL-12/IL-23 resp. antagonistami IL-17A u osôb, ktoré sú liečené pre aktívnu tuberkulózu, nie je celkom jasný.

Odborníci väčšinou odporúčajú začať liečbu TNF-antagonistami a antagonistami IL-12/IL-23 resp. antagonistami IL-17A **po ukončení celého priebehu antituberkulózneho liečby podľa medzinárodných štandardov** [12].

11. *Majú pacienti s primerane preliečenou tuberkulózou zvýšené riziko reaktívácie tuberkulózy pri liečbe biologikami?*

„NIE“.

Zdá sa, že pacienti, ktorí absolvovali primeranú liečbu pre tuberkulózu, **nemajú po nasadení liečby zvýšené riziko tuberkulózy** [12].

V súčasnosti sa preventívna chemoterapia neodporúča u pacientov s pozitívnou špecifickou imunitnou odpoveďou na *M. tuberculosis*, ktorí boli v minulosti primerane liečení na tuberkulózu, a majú dostať liečbu biologikami, pokiaľ nie je u nich podozrenie na reinfekciu *M. tuberculosis*.

12. *Aké je optimálne trvanie antituberkulózneho chemoterapie u pacientov, u ktorých sa vyvinula tuberkulóza v súvislosti s liečbou?*

Optimálne trvanie antituberkulózneho liečby u pacientov, u ktorých sa vyvinula tuberkulóza v súvislosti s liečbou biologikami, nie je stanovené.

Neexistuje dôkaz o tom, že sa antituberkulóza liečba musí predĺžiť, ak tuberkulóza vznikla v súvislosti s liečbou [12].

13. *Ak bol pacient už jedenkrát preliečený preventívnou chemoterapiou pred alebo počas biologickej liečby, má sa opakovať IGRA test raz ročne a čo robiť v prípade opakovanej pozitivity?*

Opakovaná realizácia IGRA testu po ukončení preventívnej chemoterapie **nie je indikovaná** a už sa neodporúča kontrola IGRA testu jedenkrát ročne. Pozitivita môže pretrvávajúť dlhodobo [14, 15].

14. *Treba prerušiť biologickú liečbu u pacienta, ak pri kontrolnom vyšetrení došlo ku konverzii IGRA testu, ale rtg. nález, klinický nález je negatívny?*

Biologickú liečbu **nie je nutné prerušiť**, odporúča sa iba pridať **preventívnu chemoterapiu LTBI**, ktorá **môže byť podávaná súčasne** s biologickou liečbou [14, 15].

15. Ako postupovať po preliečení aktívnej tuberkulózy resp. pri zvažovaní zámeny biologického lieku?

Ak bol pacient preliečený pre aktívnu TBC resp. zvažuje sa zámena biologického lieku, je vhodné **u pacientov s možnosťou podania liečby antagonistu IL-12/IL-23 resp. antagonistami IL-17A ako prvej voľby zvážiť túto alternatívu**. V prípade pacientov liečených antagonistami IL-12 a IL-23 je riziko reaktívácie latentnej tuberkulózy nízke, doteraz neboli popisované štúdie o jej výskyte. U pacientov liečených ustekinumabom mykobaktériové infekcie neboli hlásené; títo pacienti sú bez reaktívácie latentnej tuberkulózy infekcie pri preventívnej chemoterapii INH [3, 4, 7, 9, 13].

Záver

Pre klinika je dôležité, že infekcia *M. tuberculosis* vedie u 10 – 30 % ľudí k infekcii, a len u 10 % nakažených ku klinicky zjavnej chorobe. Ostáva nám teda isté percento latentne infikovaných ľudí. Aby sme predišli neskoršej reaktívácii choroby, a teda následnému nárastu nových prípadov TBC spojených so zbytočným úmrtím, ako aj výskytu vzniku TBC rezistentnej na lieky, je potrebné aktívne vyhľadávanie týchto latentne infikovaných pacientov. V dnešnej dobe správnou, rýchlou a účelnou diagnostikou a následne adekvátnou a efektívnou liečbou možno zabrániť progresii vzniku aktívnej TBC a ďalšiemu šíreniu choroby [12, 15, 16].

Literatúra

- Ferrara G, Losi M, Meacci M. Routine Hospital Use of a New Commercial Whole Blood Interferon γ Assay for the Diagnosis of Tuberculosis Infection. *Am J resp crit Care Med*, 172, 2005, č.1, 631-635.
- Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. CDC. Guidelines for Preventing the Transmission of Mycobacterium tuberculosis in Health-care Settings, 2005. *MMWR Recomm Rep*, 2005, č. 54, 1-141.
- Kimball AB, et al. *Br J Dermatol.*, 2012; 167 (suppl.1), 63-64.
- Leonardi CL, Kimball AB, Papp KA, et al. Efficacy and Safety of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal Antibody, in Patients with Psoriasis: 76-week Results from a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial (PHOENIX 1). *Lancet*, 2008;371: 1665-1674.
- Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, Bossink A, Magdorf K, Holscher C, Kampmann B, Arend SM, Detjen A, Bothamley G, Zellweger JP, Milburn H, Diel R, Ravn P, Cobelens F, Cardona PJ, Kan B, Solovič I, Duarte R, Cirillo DM, Lange C. LTBI – Latent Tuberculosis Infection or Lasting Immune Response to *M. tuberculosis*? A TB NET consensus statement. *Eur Respir J*, 33, 2009, č. 5, 956-973.
- Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for Using the QuantiFERON-TB Gold test for Detecting Mycobacterium tuberculosis Infection, United States. *MMWR Recomm Rep*, 2005, č. 54, 49-55.
- Papp KA, Langley RG, Lebwohl M, et al. Efficacy and Safety of Ustekinumab, a Human Interleukin-12/23 Monoclonal antibody, in Patients with Psoriasis: 52-week Results from a Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Trial (PHOENIX 2). *Lancet*, 2008;371: 1675-1684.
- Rozborilová E, Solovič I, Chovan L. Metodické odporúčanie hlavného odborníka na vyšetřovanie Quantiferon TB Gold testu u pacientov liečených biologickou liečbou. 2007, 10. (<http://spfs.cme.sk/sz/content/545-31816/metodicke-odporucanie-hlavneho-odbornika-mz-sr-pre-odbor-pneumologia-a-ftizeologia-na-vysetrovanie-q.html>)
- Scott DL, Kingsley GH. *N Engl J Med*, 2006 Aug 17;355(7): 704-712.
- Solovič I. Nová diagnostická metóda na vyšetřenie latentnej ako aj aktívnej tuberkulózy infekcie: Interferon γ release assay – IGRA. *Stud. Pneumol. Phtiseol.*, 2006, č. 66, 221-222.
- Solovič I. Spoločné vyhlásenie TBNET – Riziko vzniku tuberkulózy pri liečbe TNF antagonistami. *Stud. Pneumol. Phtiseol.*, 71, 2011, č.1, 15-21.
- Solovič I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, Kampmann B, Hellmich B, Groves R, Schreiber S, Wallis RS, Sotgiu G, Schölvinc EH, Goletti D, Zellweger JP, Diel R, Carmona L, Bartalesi F, Ravn P, Bossink A, Duarte R, Erkers C, Clark J, Migliori GB, Lange C. The Risk of Tuberculosis Related to Tumour Necrosis Factor Antagonist Therapies: a TBNET Consensus Statement. *Eur Respir J*, 2010, č. 36, 1185-1206.
- Tsai TF, Ho V, Song M, Szapary P, Kato T, Wasfi Y, et al. The Safety of Ustekinumab Treatment in Patients with Moderate-to-severe Psoriasis and Latent Tuberculosis Infection. *Br J Dermatol.*, 2012 Nov;167(5): 1145-1152.
- Tsai TF, Blauvelt A, Karpov A, Huang J, Cooper S, Fox T. Evaluation of Infections with Scukinumab in a Pool Analysis of 10 Clinical Studies of Moderate-to-severe 10-13. September 2014.
- UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Tuberculosis. Clinical Diagnosis and Management of Tuberculosis and Measures for its Prevention and Control. Clinical Guideline 33, 2006, 51 (www.nice.org.uk/CG033)
- WHO Guidelines on the Management of Latent Tuberculosis Infection. ISBN: 978 92 4 154890 WHO reference number: WHO/HTM/TB/2015.01, 2014, 38.