

<sup>1</sup>Klinika za plućne bolesti "Jordanovac" ♦ Jordanovac 104 ♦ 10000 Zagreb

<sup>2</sup>Klinika za reumatske bolesti i rehabilitaciju

Klinički bolnički centar Zagreb ♦ Kišpatićeva 12 ♦ 10000 Zagreb

## DIJAGNOSTIKA LATENTNE TUBERKULOZE (TB) ODRASLIH CIJEPLJENIH BOLESNIKA (BCG) U HRVATSKOJ PRIJE UVOĐENJA TERAPIJE ANTAGONISTIMA FAKTORA TUMORSKE NEKROZE

### DIAGNOSTICS OF LATENT TUBERCULOSIS (TB) IN ADULT VACCINATED PATIENTS (BCG) IN CROATIA BEFORE INTRODUCTION OF TUMOR NECROSIS FACTOR ANTAGONIST THERAPY

Sanja Popović-Grle<sup>1</sup> ♦ Đurđica Babić-Naglić<sup>2</sup>

#### Sažetak

Tuberkuloza (TB) je realna komplikacija tijekom liječenja inhibitorima TNF $\alpha$  i u svakog bolesnika neophodna je preterapijska obrada s ciljem otkrivanja rizika reaktivacije latentne infekcije ili nove zaraze mikobakterijem tuberkuloze. Prema novim saznanjima u imunokompromitiranih bolesnika, u slučaju negativnog PPD nalaza, uputno je u razmaku od 7 dana ponoviti PPD test još jedan put (booster PPD). Induracija od 5 mm i više predstavlja patološki nalaz koji nalaže imunološku dijagnostiku i daljnju

detaljnju obradu/liječenje u suradnji s pulmologom. U svakog bolesnika s rizikom TB indicirana je kemoprofilaksa izonijazidom, 5 mg/kg TT dnevno kroz 6 mjeseci. Anti-TNF terapija može se započeti najranije nakon 2 mjeseca kemoterapije TB. Čini se da monoklonska anti-TNF protutijela u odnosu na solubilni receptor predstavljaju veći rizik za reaktivaciju latentne dok svi imaju podjednak rizik za novonastalu zarazu TB. Bez obzira na spomenute razlike u svih bolesnika mora se isključiti rizik TB.

#### Ključne riječi

latentna tuberkuloza, anti TNF $\alpha$  terapija

#### Summary

Tuberculosis is now well known adverse event during anti-TNF $\alpha$  therapy and screening for TB is highly recommended before the administration of anti-TNF blockers. The purpose of screening is to assess the risk of reactivation of latent TB or new infection with mycobacterium tuberculosis. Skin test for TB with induration of 5 mm and more is considered positive. Negative skin test in immunocompromised persons does not exclude latent infection and booster testing after 7 days is suggested. All patients with any suspicious or unclear

skin testing (PPD > 5 mm on initial or booster testing) need immunologic diagnostic approach. Patients with confirmed risk for TB must take chemoprophylaxis for 6 months (isoniazid 5 mg per kilogram of body weight). Anti-TNF therapy could be started after 2 months of chemotherapy. All 3 anti-TNF biologics have the same risk of new TB infection and it seems that monoclonal antibodies have some higher risk for reactivation of latent TB. Anyhow for all biologics the same pre-therapy screening procedure is strongly recommended.

#### Key words

latent tuberculosis, anti TNF $\alpha$  therapy

#### Uvod

Faktor tumorske nekroze alfa (TNF $\alpha$ ) je pluri-potentni citokin koji se javlja u stabilnom trimernom transmembranskom obliku te solubilnoj monomernoj i

trimernoj formi. Veže se za 2 receptora, TNFR1 (p55, CD120a) i TNFR2 (p75, CD120b) koji se ispoljavaju na više vrsta stanica. Stimulacija TNFR1 izaziva apop-

prim.dr.sc. Sanja Popović-Grle

Klinika za plućne bolesti "Jordanovac" ♦ Jordanovac 104 ♦ 10000 Zagreb

tozu i proliferaciju, a TNFR2 proliferaciju stanica i čini se da je manje potentan receptor (1). Faktor tumorske nekroze najvažniji je proupalni citokin u biologiji reumatoidnog artritisa (RA) i upalnih bolesti crijeva. Fiziološka uloga TNF $\alpha$  je regulacija imunog odgovora, dok je u upalnim bolestima odgovoran za rasplamsavanje i perpetuaciju upale. Izaziva apoptozu stanica, staničnu proliferaciju i diferencijaciju, podržava upalu, sudjeluje u rastu i uništavanju tumora te viralnoj replikaciji. Hiperprodukcija TNF $\alpha$  utvrđena je u brojnim upalnim bolestima i tumorima. Biotehnoški razvoj omogućio je stvaranje inhibitora TNF $\alpha$  koji su promijenili ishod liječenja RA. Od 2006. godine u Hrvatskoj su na raspolaganju tri antagonista TNF $\alpha$  koji se u svijetu više od 10 godina uspješno primjenjuju u liječenju RA i upalne bolesti crijeva. Etanercept je solubilni receptor (p75) TNF $\alpha$ , a infliksimab i adalimumab su monoklonska protutijela koja inhibiraju solubilni i transmembranski TNF $\alpha$ . Svi su podjednako djelotvorni kod RA (2,3) dok su kod upalnih bolesti crijeva kao što je Mb. Chron učinkovita samo protutijela. Vežanjem protutijela (infliksimab, adalimumab) za transmembranski TNF aktivira

### **Infekcija tuberkuloze**

Danas je na Zemlji 1/3 stanovništva zaražena bacilom tuberkuloze. Svake godine oboli novih 8 milijuna bolesnika od tuberkuloze, a oko 3 milijuna umire. I u sadašnje vrijeme tuberkuloza pripada krugu od 10 vodećih bolesti. Nakon susreta s infektivnim bolesnikom infekcija tuberkulozom nastaje u 30% slučajeva. Od ukupnog broja inficiranih u 5-10 % razvit će manifestna bolest, u njih polovice unutar dvije godine, a u druge polovice bilo kada u životu. Da li će se latentna infekcija pokrenuti i postati izražena bolest razviti ovisi o veličini infektivne doze bacila tuberkuloze te o obrambenim mehanizmima inficirane osobe. Hrvatska pripada krugu zemalja sa srednje visokom incidencijom TB, 2006. godine iznosila je 25/100.000 stanovnika. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je od 1993. godine kreirala novu strategiju kontrole tuberkuloze, nazvanu DOTS (Directly observed therapy short course) strate-

### **Anti-TNF $\alpha$ terapija**

U tuberkuloznoj infekciji citokin TNF $\alpha$  povećava fagocitnu sposobnost makrofaga da neutralizira mikobakterije te sudjeluje u formiranju granuloma, koji sekvestriraju zahvaćeno tkivo i ograničavaju širenje bacila tuberkuloze. U bolesnika na anti-TNF $\alpha$  terapiji povećana je incidencija tuberkuloze te se smatra da iznosi 449/100.000 bolesnika (10). U bolesnika s RA u Koreji TB je češća 8,9 puta, dok je u bolesnika s RA koji primaju infliksimab češća čak 30,1 puta (11). Prema podacima od prije nekoliko godina (tada adalimumab još nije bio odobren) izračunat je rizik granulomatozne infekcije

se kaskada komplementa i apoptoza stanica. Kaskada komplementa inducira oslobađanje intracelularnih mikroorganizama (4), a apoptoza stanica uništava i veći dio intracelularnih bakterija (5). Limfotoksin ili TNF- $\beta$  je citokin iz skupine TNF koji se veže za oba receptora i etanercept ga inhibira. Limfotoksin je odgovoran za lokalno stvaranje granuloma i njegova neutralizacija može izazvati odgođen granulomski odgovor organizma te izloženost infekciji (6).

U kontroliranim kliničkim istraživanjima i bazama podataka s prijavljenim nuspojavama zabilježena je povećana pojavnost granulomskih infektivnih bolesti u bolesnika koji se liječe anti-TNF preparatima. Među njima najvažnija je i najčešća tuberkuloza (TB) koja nastaje zbog reaktivacije latentne TB ili novonastalom zarazom. Infliksimab i adalimumab su monoklonska protutijela koja se vežu za transmembranski TNF i mogu razoriti granulome što znači diseminaciju uzročnika i aktivnu TB. Etanercept ima manju sposobnost vezanja za transmembranski TNF i smatra se da ima nešto manju mogućnost reaktivacije latentne TB. Kod sva tri lijeka jednak je rizik infekcije de novo.

gija (7). Ova strategija iznimno je važna u sprječavanju multirezistentnih bacila tuberkuloze (MDR-TB Multi drug-resistant tuberculosis), kao i novih još otpornijih oblika (XDR-TB Extensivly (or Extreme) drug-resistant tuberculosis), rezistentnih ne samo na oba glavna antituberkulotika (izonijazid i rifampicin), nego i na najmanje jedan od parenteralnih pripravaka te na neki od fluorokinolonskih lijekova (8). Upravo rizična ponašanja, koja su dovela do brzog širenja sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS), bolesti moderne civilizacije (dijabetes, maligne bolesti, zatajivanje bubrega, autoimune bolesti) i na kraju niz kroničnih bolesti koje zahtjevaju imunosupresivnu terapiju (reumatske bolesti, upalne bolesti crijeva, intersticijske bolesti pluća, psorijaza, itd.) stavili su tuberkulozu u žarište svjetskog interesa kao značajnu globalnu javnozdravstvenu prijetnju kojoj treba odgovoriti mobilizacijom svih resursa (9).

za infliksimab koji iznosi 129 na 100000 bolesnika liječenih infliksimabom u komparaciji s 60 na 100000 liječenih etanerceptom ( $p < 0,001$ ) (12). Oblici tuberkuloze koji se javljaju tijekom terapije anti-TNF $\alpha$  su u većem postotku ekstrapulmonalni (više od 50% slučajeva) i diseminirani (u oko 25%) (13). Najkritičniji period za reaktivaciju latentne TB su prva 3 mjeseca primjene monoklonskog protutijela (12). Bioraspoloživost TNF $\alpha$  je osnovni zaštitni faktor tijekom liječenja anti-TNF lijekovima jer su za kontrolu infekcije neophodne makar i male količine TNF $\alpha$  (14). Ispravna evaluacija bolesni-

ka-kandidata za anti-TNF terapiju presudna je za sigurno liječenje. U pre-terapijskoj pripremi bolesnika važno je definirati mogućnost reaktivacije latentne TBC i potencijalne izvore nove zaraze, provesti preventivnu antituberkulotsku terapiju kod ugroženih bolesnika, odre-

diti optimalno vrijeme za uvođenje anti-TNF terapije i možda modificirati dozu TNF inhibitora (3). Sustavnim uvođenjem spomenutih preventivnih mjera bitno je smanjena incidencija reaktivacije tuberkuloze tijekom anti-TNF terapije.

### Probir bolesnika s tuberkulozom prije uvođenja anti-TNF $\alpha$ terapije

Prije primjene anti-TNF $\alpha$  terapije u svih bolesnika nužna je ocjena rizika za reaktivaciju latentne TBC i za novu zarazu u suradnji s pulmologom. Treba obratiti pozornost na postojanje respiracijskih ili općih simptoma. Također je važno da li bolesnik ima pozitivnu obiteljsku anamnezu na TB, s obzirom da je mogućnost infekcije tuberkulozom najvjerojatnija u kontaktata prvog reda (15). Također je potrebno učiniti radiološku snim-

ku pluća i tuberkulinski kožni test purificiranim proteinskim derivatom (PPD). Budući da PPD može biti lažno negativan u imunokompromitiranih bolesnika zbog bolesti i terapije (glukokortikoidi dulje od mjesec dana, metotreksat dulje od tri mjeseca) na zajedničkom sastanku Hrvatskoga reumatološkog društva i Hrvatskoga pulmološkog društva Hrvatskoga liječničkog zbora 2. travnja 2007. godine donesen je prvi prijedlog o algori-

Slika. Prijedlog Smjernica za dijagnostiku latentne tuberkuloze (TB) odraslih cijepljenih bolesnika (BCG) u Hrvatskoj prije uvođenja terapije anti-TNF $\alpha$   
 Figure. Proposed guidelines for diagnostics of latent tuberculosis (TB) in adult vaccinated patients (BCG) in Croatia before the introduction of anti-TNF $\alpha$  therapy

POZITIVNA osobna ili obiteljska anamneza na TB	NEGATIVNA osobna ili obiteljska anamneza na TB
PPD negativna reakcija <5 mm Booster PPD (za 7 dana) <5 mm Uredan RTG prsnog koša	
NEMA LATENTNE TB - terapija anti-TNF $\alpha$ može započeti odmah	
PPD <5 mm Patološki RTG prsnog koša	
POTREBNO UČINITI MIKROBIOLOŠKU OBRADU SPUTUMA ili drugog kliničkog uzorka PULMOLOŠKI PREGLED	
PPD pozitivna reakcija >5 mm Uredan RTG prsnog koša Potrebna imunološka dijagnostika (IGRA) MIKROBIOLOŠKA OBRADA SPUTUMA (u slučaju postojanja simptoma bolesti, kontakta s TB ili pozitivne IGRA-e)	
NALAZ IGRA-e POZITIVAN MIKROBIOLOŠKA OBRADA SPUTUMA - negativni nalazi - primjeniti kemoprofilaksu Terapija anti-TNF $\alpha$ može započeti nakon 2 mjeseca provedene kemoprofilakse	
NALAZ IGRA-e NEGATIVAN Terapija anti-TNF $\alpha$ može započeti odmah	
NALAZ POZITIVAN U KULTURI iz kliničkog uzorka na M. tuberculosis Započinje liječenje TB četvornom kombinacijom lijekova (DOTS) Terapija anti-TNF $\alpha$ može započeti nakon 2 mjeseca provedene inicijalne terapije tuberkuloze, pri čemu se i ATL nastavlja prema DOTS-u	
PPD se izvodi u svih bolesnika, ali se rezultat ne može interpretirati sa sigurnošću ukoliko terapija reumatoidne bolesti nije prekinuta dulje od: kortikosteroidi >1 mjesec; Metotreksat i ostala imunosupresivna terapija >3 mjeseca. U tom slučaju, pored RTG toraksa, anamneze i kliničkog pregleda potrebno je učiniti serološku dijagnostiku latentne infekcije TB (IGRA).	

IGRA = Interferon Gamma Release Assay

tmu i tumačenju pretraga u kojem je PPD veći od 15 mm induracije smatran pozitivnim što je bio "preslobodan" pristup. Prema recentnim podacima iz literature i preporukama eksperata više zemalja, u imunokompromitiranih bolesnika granica je spuštana na 5 mm. U slučaju negativnog PPD testa indicirano je ponoviti kožni test za tjedan dana (moguće 1-3 tjedna) (booster PPD)(16). Po svemu sudeći imunološko testiranje iz uzorka pune krvi danas je za latentnu zarazu tuberkuloze najsigurniji način procjene rizika (17,18,19). Zbog novih spoznaja i sve većeg broja bolesnika koji se liječe TNF inhibitorima nužna je izmjena prethodnih preporuka na sljedeći način (slika), a u nekih slučajeva neophodno je imunološko testiranje za tuberkulozu.

U bolesnika koji imaju suspektanu anamnezu, pozitivnu obiteljsku anamnezu ili nejasan kožni test imunološkom dijagnostikom (IGRA - Interferon Gamma Release Assay: Elispot T-spot.TB ili Quantiferon®) se sa velikom sigurnošću može otkriti latentna TB. Za ovu dijagnostiku koristi se puna krv bolesnika, koja se stimulira antigenima specifičnim za bacil tuberkuloze (ESAT-6 ili CFP-10). Aktivirane efektorne stanice ubrzo izlučuju interferon (IFN- $\gamma$ ). Ovim se testovima detektira pozitivan nalaz, što je dokaz o postojanju infekcije tuberkulozom, koji je specifičniji i senzitivniji od PPD (20).

### Zaključak

Tuberkuloza je realna komplikacija tijekom liječenja inhibitorima TNF $\alpha$  i u svakog bolesnika potrebna je preterapijska obrada s ciljem otkrivanja rizika reaktivacije latentne infekcije ili nove zaraze. Prema novim saznanjima, ako je PPD test negativan, poželjno je ponoviti PPD test s razmakom od 7 dana (booster PPD). PPD s indura-

IGRA testovi specifični su i u populaciji koja je primila BCG vakcinu (21). Infekcija tuberkulozom ne znači da bolesnik ima bolest (manifestnu) tuberkulozu. Ukoliko bolesnik ima pozitivan imunološki test na tuberkulozu, indicirano je provesti kemoprofilaksu izonijazidom 5 mg/kg TT kroz 6 mjeseci, što značajno snižava rizik reaktivacije tuberkuloze u inficiranih osoba (22). Najbolje je u potpunosti završiti profilaksu, a zatim primijeniti TNF antagonist. Ukoliko zbog aktivnosti RA nije moguće provesti puni ciklus prevencije smatra se da se anti-TNF terapija može primijeniti 1-2 mjeseca nakon početka tuberkulostatske terapije (23). Gotovo svi objavljeni slučajevi tuberkuloze nakon započinjanja anti-TNF $\alpha$  terapije (oko 98%) manifestiraju se unutar prvih 6 mjeseci po započinjanju liječenja (23), a većina od njih u prva tri mjeseca. Zbog toga bi bilo korisno učiniti pulmološki pregled i obradu prije započinjanja anti-TNF $\alpha$  kao i nakon tri mjeseca redovite aplikacije lijeka.

Poštivanje dogovorenih pretraga u smislu aktivnog traženja infekcije tuberkuloze prije započinjanja liječenja anti-TNF $\alpha$  terapijom u većini je zemalja snizilo pojavnost manifestne TB čak do 90% u odnosu na razdoblje aplikacije ove terapije bez ciljanog probira na TB (24). Stoga je interdisciplinarna suradnja pulmologa i ostalih specijalista koji indiciraju anti-TNF $\alpha$  terapiju nužna.

cijom od 5 mm i više je patološki nalaz koji nalaže imunološku dijagnostiku i daljnju detaljnu obradu/liječenje u suradnji s pulmologom. U svakog bolesnika s rizikom TB indicirana je profilaksa izonijazidom, 5 mg/kg TT dnevno kroz 6 mjeseci. Anti-TNF terapija može se započeti najranije nakon 1-2 mjeseca kemoterapije TB.

### Literatura

1. Sprang SR. Structure and function of tumor necrosis factor at the cell surface. U: Bradshaw R, Dennis E, ur. *Handbook of cell signaling*. Academic Press. 2003;pogl. 48:275-80.

2. Kristensen LE, Christensen R, Bliddal H, Geborek P, Danneskiold-Samsøe B, Saxne T. The number needed to treat for adalimumab, etanercept, and infliximab based on ACR50 response in three randomized controlled trials on established rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Scand J Rheumatol* 2007;36:411-7.

3. Alonso-Ruiz A, Pijoan JI, Ansuategui E, Calabozo M, Urkaregi A, Quintana A. Tumor necrosis factor alpha drugs in rheumatoid arthritis: systematic review and metaanalysis of efficacy and safety. *BMC Musculoskelet Disord* 2008;9:52.

4. Scallon BJ, Moore MA, Trinh H, Knight DM, Ghayeb J. Chimeric anti-TNF-alpha monoclonal antibody cA2 binds recombinant transmembrane TNF- $\alpha$

and activates immune effector functions. *Cytokine* 1995;7:251-9.

5. Lügering A, Lebedez P, Koch S, Kucharzik T. Apoptosis as a therapeutic tool in IBD? *Ann N Y Acad Sci* 2006;1072:62-77.

6. Harashima S, Horiuchi T, Hatta N, Morita C, Higuchi M, Sawabe T, Tsukamoto H, Tahira T, Hayashi K, Fujita S, Niho Y. Outside-to-inside signal through the membrane TNF-alpha induces E-selectin (CD62E) expression on activated human CD4+ T cells. *J Immunol* 2001;166:130-6.

7. Resolution WHA44.8 Tuberculosis control programme. In: *Handbook of resolution and decisions of the World health Assembly and the Executive Board*. Volume III. 3rd ed. (1985-1992). Geneva: World Health Organization. 1993. (WHA44/1919/REC1).

8. Futin J. The clinical management of drug resistant tuberculosis. *Curr Opin Pulm Med* 2007;13(3):212-7.

9. Popović-Grle S. Tuberkuloza kao globalni problem. U: Popović-Grle S, ur. *Tuberkuloza-ponovni izazov liječnicima na početku trećeg tisućljeća*. Zagreb: Klinika za plućne bolesti "Jordanovac", Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, Institut Otvoreno društvo Hrvatska. 2004.
10. Sichelidis L, Settas L, Spyrtatos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(10):1127-32.
11. Seong SS, Choi CB, Woo JH. et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effect of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007;34(4):706-11.
12. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-5.
13. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
14. Marino S, Sud D, Plessner H, Lin PL, Chan J, Flynn JL, Kirschner DE. Differences in reactivation of tuberculosis induced from anti-TNF treatments are based on bioavailability in granulomatous tissue. *PLoS Comput Biol* 2007;3:1909-24.
15. Ministarstvo zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske. *Naputak za suzbijanje i spriječavanje tuberkuloze*. Zagreb. 1998.
16. Casas S, Gasch O, Lora-Tamayo J, Reina D, Joanola X, Gonzalez L, Guerra M, Santin M. Assessment and management of tuberculosis infection in patients due to start anti-TNF $\alpha$  treatment. *CMI* 2007;13 (S1):Abstr. 1732-310.17th ECCMID/25th ICC.
17. Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger PM, Zellweger JP. Screening for tuberculosis infection before the initiation of an anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly* 2007;137:620-2.
18. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: controlling tuberculosis in the United States. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1169-1227.
19. Ledingham J, Wilkinson C, Deighton C. British Thoracic Society (BTS) recommendations for assessing risk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF $\alpha$  treatments. *Rheumatology* 2005;44:1205-6.
20. Sellam J, Hamdi H, Roy C. et al. Comparison of in vitro-specific blood tests with tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis before anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1610-15.
21. Soborg B, Andersen AB, Larsen HK. et al. Detecting a low prevalence of latent tuberculosis among health care workers in Denmark detecting by M. tuberculosis specific IFN-gamma whole-blood test. *Scand J Infect Dis* 2007;30:554-9.
22. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:S221-47.
23. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, Manners S, Skamene E, Long R, Vinh DC. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-55.
24. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR. et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumour necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-7.