

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

## TUBERKULOZA I ANTI-TNF $\alpha$ TERAPIJA TUBERCULOSIS AND ANTI-TNF $\alpha$ THERAPY

Sanja Popović-Grle

### Sažetak

Incidencija tuberkuloze na početku trećeg tisućljeća ponovno raste, uz pojavu multirezistentnih (MDR-TB) i ekstremno rezistentnih bacila *Mycobacterium tuberculosis* (XDRTB). Tumor necrosis factor TNF $\alpha$  povećava fagocitnu sposobnost makrofaga da neutralizira mikobakterije, te sudjeluje u formiranju granuloma. Kada se u terapiji nekih reumatskih, gastroenteoloških i dermatoloških bolesti koriste anti-TNF $\alpha$  lijekovi, incidencija tuberkuloze raste i do 30 puta u odnosu na imu-

nokompetentne osobe. Probir bolesnika prije uvođenja anti-TNF $\alpha$  terapije smanjio je pojavnost tuberkuloze za 90%. U postupku probira (prema konsenzusu Smjernica prikazanima u radu) ključna je obiteljska ili ranija osobna anamneza, tuberkulinski test (PPD), radiogram prsnog koša, u određenim slučajevima i imunološka dijagnostika na tuberkulozu, dok je u inficiranih osoba potrebno učiniti i mikrobiološku obradu iskašljaja, kako bi se isključila aktivna (manifestna) tuberkuloza.

### Ključne riječi

tuberkuloza, tuberkulinski kožni test, anti-TNF $\alpha$  terapija

### Summary

Tuberculosis incidence at the beginning of the third millennium is increasing, together with appearance of multi resistant (MDR-TB) and extremely resistant *Mycobacterium tuberculosis* (XDR-TB). Tumor necrosis factor (TNF $\alpha$ ) increases macrophage phagocytic capacity for *Mycobacterias*, and is included in granuloma formation. Anti-TNF $\alpha$  therapy used in some diseases in the field of gastroenterology, rheumatology and dermatology increase tuberculosis incidence even 30 times

in comparison with immunocompetent persons. Patient's screening before introduction of anti-TNF $\alpha$  therapy decreases manifest tuberculosis for 90%. Key finding in the screening process (according to the Guidelines shown in the paper) is family history or previously tuberculosis, tuberculin skin test (PPD), chest X-ray, in certain cases immunology diagnostic test for tuberculosis, while in infected persons sputum culture for tuberculosis is needed to ruled out manifest tuberculosis.

### Key words

tuberculosis, tuberculin skin test, anti-TNF $\alpha$  therapy

### Uvod

Tuberkuloza (TB) i malarija najčešće su zarazne bolesti današnjice. Od pojave infekcije ljudskim virusom stečene imunodeficijencije (HIV) tuberkuloza je postala još značajniji problem. U 17. i 18. stoljeću tuberkuloza je

bila uzrok smrti 25% tadašnjeg pučanstva. Od tada su učinjeni ogromni koraci, 1882. godine otkriven je uzročnik (*Mycobacterium tuberculosis*), a u liječenju polovicom 20. stoljeća otkriveni su moćni antituberkulotici.

### Porast tuberkuloze i pojava rezistentnih uzročnika

U posljednja dva desetljeća uslijedilo je neugodno iznenađenje, s porastom incidencije tuberkuloze, koja je u svijetu 2005. godine bila prosječno 79/100.000 (1). Hrvatska pripada krugu zemalja sa srednje visokom incidencijom, 2006. godine iznosila je 25/100.000 stanovnika. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) je od 1993. godine kreirala novu strategiju kontrole tu-

berkuloze, nazvanu DOTS strategija (Directly observed therapy short course) (2). Ova je strategija iznimno važna u sprječavanju multirezistentnih bacila tuberkuloze (MDR-TB Multi drug-resistant tuberculosis), kao i novih još otpornijih oblika, rezistentnih ne samo na oba glavna antituberkulotika (izonijazid i rifampicin), nego i na najmanje jedan od parenteralnih pripravaka

te na neki od flurokinolonskih lijekova (3). Takav bacil nazvan je prošireno ili ekstremno rezistentan uzročnik tuberkuloze na lijekove (XDR-TB Extensively (or Extreme) drug-resistant tuberculosis) (4). Upravo rizična ponašanja, koja su dovela do brzog širenja sindroma stečene imunodeficijencije (AIDS), bolesti moderne civilizacije (dijabetes, maligne bolesti, zatajiva-

### **Infekcija tuberkuloze**

Poznato je da jedan bolesnik s tuberkulozom može zaraziti 10-15 novih bolesnika. 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 s globalnim najvećim teretom nakon perinatalnih komplikacija, infekcija donjeg dišnog sustava, ishemijskih srčanih bolesti, cerebrovaskularnih bolesti, HIV/AIDS, proljeva, unipolarne depresije, malarije i kronične opstruktivne plućne bolesti (6). Bolest se prenosi kapljičnim putem u kontaktu s

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

Čimbenik tumorske nekroze  $\alpha$  (Tumor necrosis factor TNF $\alpha$ ) značajan je u imunološkom odgovoru. Izlučuje se iz aktiviranih monocita/makrofaga nakon različitih infektivnih stimulusa, a odgovor je posredovan putem receptora TNFR1 i TNFR2. U tuberkuloznoj infekciji citokin TNF $\alpha$  povećava fagocitnu sposobnost makrofaga da neutralizira mikobakterije, te sudjeluje u formiranju granuloma, koji sekvstriraju zahvaćeno tkivo i ograničavaju širenje bacila tuberkuloze. Bolesnici s teškim oblikom reumatoidnog artritisa, ulceroznog kolitisa, Mb. Crohn i psorijaze, imaju koristi od lijekova

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

Prije uvođenja anti-TNF $\alpha$  terapije u svih bolesnika potrebno je napraviti pulmološki pregled. 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 kontakata prvog reda (10). Također je potrebno učiniti radiološku snimku pluća i tuberkulinski kožni test (PPD). Budući da je PPD (purificirani proteinski derivat) često negativan u nizu situacija, među kojima je i kortikosteroidna terapija dulje od mjesec dana ili drugim imunosupresivima npr. metotreksatom dulje od tri mjeseca, na zajedničkom sastanku Hrvatskog reumatološkog i Hrvatskog pulmološkog društva Hrvatskog liječničkog zbora 2. travnja 2007. godine donesen je konsenzus o algoritmu pretraga (slika).

U bolesnika koji imaju suspektnu anamnezu, te pozitivnu obiteljsku anamnezu indicirano je napraviti i imunološku dijagnostiku na latentnu tuberkulozu (IGRA - Interferon Gamma Release Assay: Elispot T-spot.TB ili

nje 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 žižu svjetskog interesa kao značajnu globalnu javnozdravstvenu prijetnju kojoj treba odgovoriti mobilizacijom svih resursa (5)

oboljelim koji kašlje, kiše, govori ili pjeva. Najzrazniji je bolesnik s plućnom tuberkulozom kada u iskašljaju izlučuje 10000 bacila u 1 ml (direktno mikroskopski pozitivan nalaz iskašljaja) (7). 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 2 godine, a u druge polovice bilo kada u životu. Da li će se latentna infekcija pokrenuti i postati izražena bolest i razviti ovisi o veličini infektivne doze bacila tuberkuloze, te o obrambenim mehanizmima inficirane osobe.

koji djeluju na TNF $\alpha$ , bilo kao protutijela kao što su infliksimab, adalimumab, ili certolizumab, bilo kao solubilni TNF receptori, kao što je etanercept.

U bolesnika na anti-TNF $\alpha$  terapiji povećana je incidencija tuberkuloze, te se smatra da iznosi 449/100.000 bolesnika (8). U bolesnika s reumatoidnim artritismom u Koreji TB je češća 8,9 puta, dok je u bolesnika s RA koji primaju infliksimab češća čak 30,1 puta (9). Oblici tuberkuloze koji se javljaju tijekom terapije anti-TNF $\alpha$  su u većem postotku ekstrapulmonalni (više od 50% slučajeva), i diseminirani (u oko 25%).

Quantiferon). Za ovu dijagnostiku koristi se puna krv bolesnika, koja se stimulira antigenima specifičnim za bacil tuberkuloze (ESAT-6 10 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 (11). IGRA testovi specifični su u populaciji koja je primila BCG vakcinu (12). Infekcija tuberkulozom ne znači da bolesnik ima bolest (manifestnu) tuberkulozu. Ukoliko bolesnik ima pozitivan imunološki test na tuberkulozu, indicirano je uvesti kemoprofilaksu izonijazidom 300 mg dnevno kroz 6 mjeseci, za vrijeme liječenja anti-TNF $\alpha$ , što značajno snižava rizik od progresije tuberkuloze u inficiranih osoba (13).

Inače gotovo svi objavljeni slučajevi tuberkuloze nakon započinjanja anti-TNF $\alpha$  terapije (oko 98%) događaju se unutar prvih 6 mjeseci po započinjanju liječenja (14), većina od njih u prva tri mjeseca. Zbog toga bi bilo korisno učiniti pulmološki pregled i obradu pri-

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 normoreakcija < 15 mm Uredan RTG prsnog koša	PPD normoreakcija < 15 mm Uredan RTG prsnog koša
NEMA LATENTNE TB - terapija anti-TNF $\alpha$ može se započeti odmah	
PPD < 15 mm Patološki RTG prsnog koša	PPD < 15 mm Patološki RTG prsnog koša
POTREBNO UČINITI MIKROBIOLOŠKU OBRADU SPUTUMA ili drugog kliničkog uzorka PULMOLOŠKI PREGLED	
PPD povećana reakcija > 15 mm Uredan RTG prsnog koša Potrebna serološka dijagnostika (IGRA) MIKROBIOLOŠKA OBRADA SPUTUMA (u slučaju postojanja simptoma bolesti ili pozitivne IGRA-e)	PPD povećana reakcija > 15 mm Uredan RTG prsnog koša Potrebna serološka dijagnostika (IGRA) MIKROBIOLOŠKA OBRADA SPUTUMA (u slučaju kontakta s TB ili pozitivna IGRA-e)
NALAZ IGRA-e POZITIVAN MIKROBIOLOŠKA OBRADA SPUTUMA - Negativni nalazi - primjeniti kemoprofilaksu Terapija anti-TNF $\alpha$ može se započeti nakon završetka kemoprofilakse za 6 mjeseci	
NALAZ IGRA-e NEGATIVAN Terapija anti-TNF $\alpha$ može se započeti odmah	
NALAZ POZITIVAN U KULTURI iz kliničkog uzorka na <i>M. tuberculosis</i> Započinje se liječenje TB četvornom kombinacijom lijekova (DOTS) Terapija anti-TNF $\alpha$ počinje se nakon završetka liječenja tuberkuloze za 6 mjeseci, iznimno nakon 2 mjeseca provedene inicijalne terapije tuberkuloze	
<p>PPD se izvodi u svih bolesnika, ali se rezultat ne može interpretirati sa sigurnošću ukoliko terapija reumatoidne bolesti nije prekinuta dulje od: kortikosteroidi &gt; 1 mjesec; Metotreksat i ostala imunosupresivna terapija &gt; 3 mjeseca.                      U tom slučaju, pored RTG toraksa, anamneze i kliničkog pregleda potrebno je učiniti serološku dijagnostiku latentne infekcije TB (IGRA)</p>	

IGRA = Interferon gamma release assay

je započinjanja anti-TNF $\alpha$ , kao i nakon 3 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 tuberkuloze, čak i do 90%, u odnosu na razdoblje aplikacije ove terapije prije skrininga tuberkuloze u skladu sa smjernicama (15). Stoga je interdisciplinarna suradnja pulmologa i ostalih specijalista koji indiciraju anti-TNF $\alpha$  terapiju nužna.

### Zaključak

Tuberkuloza nije bolest prošlosti, već predstavlja ponovni izazov liječnicima u svijetlu novih terapijskih mogućnosti kroničnih bolesti koje moduliraju imunološki odgovor. Na tuberkulozu treba misliti, prepoznati je, dija-

gnosticirati i na odgovarajući način liječiti. Prije uvođenja anti-TNF $\alpha$  terapije potreban je probir bolesnika na tuberkulozu, te je nužna interdisciplinarna suradnja pulmologa i ostalih specijalista koji indiciraju anti-TNF $\alpha$  terapiju.

### Literatura

1. *Global tuberculosis control: surveillance, planning, financing*. WHO report, Geneva, World Health Organisation (WHO/HTM/TB/2007.376)

2. 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).

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

4. XDR-TB, extensively drug-resistant tuberculosis, at [www.who.int/tb/xdr/index.html](http://www.who.int/tb/xdr/index.html)

5. 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.

6. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet* 2006;27:367 (9524):1747-57.

7. Valadas E, Hanscheid T, Fernandes ML, Antunes F. Smear microscopy to diagnose tuberculosis early and prevent further transmission in a population with a high prevalence of HIV infection. *Clin Microbiol Infect* 2003;9(10):1045-7.

8. Sighetidis L, Settas L, Spyrtos D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10(10):1127-32.

9. 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.

10. Ministarstva zdravstva Republike Hrvatske. *Naputak za suzbijanje i sprječavanje tuberkuloze*. Zagreb. 1998.

11. 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;Apr 24, Epub ahead of print.

12. 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.

13. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care* 2000;161:S221-47.

14. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R. et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanism of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-55.

15. 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.