

NACIONALNE PREPORUKE ZA PREVENCIJU TUBERKULOZE KOD BOLESNIKA KOJI SE LEČE BIOLOŠKIM LEKOVIMA

Prof. dr Violeta Mihailović-Vučinić,
Klinika za pulmologiju, Klinički Centar Srbije,
Medicinski fakultet, Beograd

Prof. dr Dragana Jovanović,
Klinika za pulmologiju, Klinički Centar Srbije,
Medicinski fakultet, Beograd

Prof. dr Nemanja Damjanov,
Institut za reumatologiju, Beograd
Medicinski fakultet, Beograd

Prof. dr Jelena Vojinović,
Dečija interna klinika, Klinički centar Niš,
Medicinski fakultet, Niš



Izdaje:
Klinika za pulmologiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu
Respiratorno Udruženje Srbije

Beograd, 2016

NACIONALNE PREPORUKE ZA PREVENCIJU

TUBERKULOZE KOD BOLESNIKA KOJI SE

LEČE BIOLOŠKIM LEKOVIMA

Prof. dr Violeta Mihailović-Vučinić,
Klinika za pulmologiju, Klinički Centar Srbije,
Medicinski fakultet, Beograd

Prof. dr Dragana Jovanović,
Klinika za pulmologiju, Klinički Centar Srbije,
Medicinski fakultet, Beograd

Prof. dr Nemanja Damjanov,
Institut za reumatologiju, Beograd
Medicinski fakultet, Beograd

Prof. dr Jelena Vojinović,
Dečija interna klinika, Klinički centar Niš,
Medicinski fakultet, Niš

Izdaje:
Klinika za pulmologiju Kliničkog Centra Srbije u Beogradu
Respiratorno Udruženje Srbije

Beograd, 2016

NACIONALNE PREPORUKE ZA PREVENCIJU TUBERKULOZE KOD BOLESNIKA KOJI SE LEĆE BIOLOŠKIM LEKOVIMA

UVOD

Širom sveta tuberkuloza (TB) je i danas u 21 veku jedan od glavnih uzroka morbiditeta i mortaliteta, sa 8 -9 miliona novoobolelih godišnje i oko 3 miliona umrlih godišnje. Prema podacima Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO), oko 2 milijarde ljudi inficirano je tuberkulozom u svetu. (1)

Prethodnih decenija u lečenju velikog broja hroničnih zapaljenskih bolesti posredovanih imunskim mehanizmima (immune-mediated inflammatory diseases-IMID) primenjuju se imunomodulatorni biološki lekovi. Biološki lekovi su različiti proteini koji imaju sposobnost da menjaju imunski odgovor. Jedna od neželjenih posledica promene imunskog odgovora izazvane ovim lekovima može biti povećana sklonost ka infekcijama, uključujući i tuberkulozu.

Oboljenja koja se dugotrajno leče biološkim lekovima su: reumatoidni artritis, ankilozirajući spondilitis, psorijazni artritis, svi podtipovi juvenilnog idiopatskog artritisa, inflamatorne bolesti creva (ulcerozni colitis i Crohn-ova bolest), psorijaza i dr. Grupa bioloških lekova koji su u kliničkoj upotrebi za lečenje IMID se, po mehanizmu svog delovanja, deli na: 1) anti TNF lekove (etanercept, infliksimab, adalimumab, golimumab, certolizumab i dr); 2) antagoniste IL-1receptora (anakinra); 3) blokatore IL-6 receptora (tocilizumab); 4) blokatore kostimulatorijskih signala (abatacept); 5) blokatore CD 20 (rituximab).

Primena imunomodulatorne terapije, a verovatno i poremećaj imunskog odgovora prouzrokovana samom bolešću povećavaju rizik od razvoja tuberkuloze (TB) kod ovih bolesnika. Posebno je terapija inhibitorima faktora nekroze tumora (TNF) tj. anti-TNF lekovima, značajno povećala oboljevanje od TB ili reaktivaciju latentne tuberkulozne infekcije među bolesnicima kod kojih seosnovna bolest leči ovim lekovima (2,3). Na osnovu do sada objavljenih meta analiza upotreba TNF inhibitora naročito u terapiji hroničnih idiopatskih inflamatorijskih bolesti digestivnog trakta (IBD), odnosno Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa povećala je incidence oboljevanja od TB za više od 2 puta. (4)

Prethodne smernice za prevenciju TB infekcije među ovom populacijom bolesnika u našoj zemlji izdate su 2008 godine. Pristup ovom problemu od tada se značajno izmenio, te je grupa stručnjaka iz oblasti pulmologije, infektologije, reumatologije, gastro-enterologije i kliničke imunologije osmisnila nove smernice za uspešnije sprečavanje pojave ili reaktivacije tuberkulozne infekcije (TB) kod ovih bolesnika koji se leče biološkim lekovima.

Smernice koje su opisane u daljem tekstu sastavljene su nakon detaljne analize dostupne literature (Medline, Pubmed) sa posebnim osvrtom na literaturu koja je na ovu temu objavljena prethodnih 10 godina. Takođe smo se rukovodili Smernicama Svetske Zdravstvene Organizacije (WHO Guidelines on the management of latent tuberculosis infection© World Health Organization 2015) (5). Korišćene su samo "jake preporuke"- (strong recommendations - za Srbiju kao zemlju sa notifikacionom TB stopom ispod 100 / 100 000), s tim što je WHO ostavila slobodno formiranje nacionalnih smernica na osnovu svojih preporuka. Kod stanovništva naše zemlje je u periodu do pre samo desetak godina stopa oboljevanja od TB bila veoma visoka (i do 37 /100 000). To ukazuje na rizik od rasprostranjene latentne TB infekcije. Zbog toga smo u izradi ovih smernica prilagodili dosadašnja iskustva iz sveta uslovima u našoj zemlji i mogućnostima koje su dostupne u svakodnevnoj praksi lekarima u Srbiji.

EPIDEMIOLOŠKE ČINJENICE - ISKUSTVA DRUGIH ZEMALJA

Prethodnih godina objavljen je veliki broj publikacija sa podacima iz randomizovanih kontrolisanih studija (RCT) i nacionalnih registara koji su pratili dugoročnu efikasnost i bezbednost primene bioloških lekova u različitim IMID. Većina publikovanih studija ukazuje na povećanu učestalost TB infekcije u populaciji bolesnika na anti TNF terapiji u poređenju sa osnovnom populacijom. Najveći broj podataka postoji za primenu anti-TNF lekova obzirom da su najduže u kliničkoj upotrebi. Važno je istaći da među anti TNF lekovima razlikuje se dve podgrupe: a) monoklonska antitela koja se vezuju za TNF i nazivaju se - mabovima (infliximab, adalimumab) i b) fuzione proteine (spoј između solubilnog receptora za TNF i konstantnog kraja IgG 1 antitela) koji se nazivaju - ceptovima (etanercept). Uočeno je da postoji značajana razlika u riziku za razvoj TB infekcije u zavisnosti od vrste anti-TNF leka koji se primenjuje. Naime, primena etanercepta značajno je ređe udružena sa pojmom TB u odnosu na primenu mabova tj. adalimumaba i infliximaba. U prilog ovoj tvrdnji idu publikacije na osnovu podataka iz nekoliko najznačajnijih evropskih registara. Tako godišnji podaci britanskog registra saopštavaju učestalost TB od 144/100 000 pacijent-godina za adalimumab, 136 /100 000 pacijent-godina za infliximab i svega 39 /100 000 pacijent-godina za etanercept (2,10,11-14).

Posebno visok rizik oboljevanja vezan je za upotrebu infliximaba, kod koga je stopa oboljevanja različita u zavisnosti od registra, odnosno zemlje ili populacije u kojoj su zabeleženi podaci. Najveći broj obolelih od TB infekcije među bolesnicima na anti TNF terapiji saopštava Korea (2558/ 100 000, zatim Španija 1113 / 100 000, i Portugalija 1500 / 100 000 za infliximab. Ovako visoke stope oboljevanja bolesnika na anti TNF terapiji u navedenim krajevima sveta najverovatnije su posledica uopšteno visoke stope razboljevanja , odnosno postojanja latentne TB infekcije (LTBI) u ovim zemljama. Daleko niže stope oboljevanja saopštavaju SAD 61.9 / 100 000 i Švedska 145 / 100 000 za infliximab (2, 6-10).

TB infekcija nastaje vrlo brzo po početku terapije anti-TNF lekovima i to češće i brže nakon primene mabova (infliximab i adalimumab) u odnosu na etanercept. Ukoliko se primenjuje infliximab u 43% slučaja TB infekcija nastaje tokom prvih 90 dana njegove primene. Ovaj podatak jasno ukazuje da se verovatno radi o reaktivaciju latentne TB infekcije (LTBI). Za razliku od infliximaba, TB infekcija udružena sa entanerceptom može nastati i kasnije tokom njegove primene, a svega je 10% vezano za nastanak u okviru prvih 90 dana od početka terapije. (11)

TB infekcija kod primene anti TNF terapije može biti pulmonalna i ekstrapulmonalna (diseminovana) TB infekcija već pri samoj svojoj prvoj pojavi. Velika većina ovih bolesnika ima podatke o već predhodno lečenoj TB infekciji što ponovo ukazuje na reaktivaciju LTBI. (15) Ovo je upravo razlog da se detaljno razmotre skrining metode za detekciju latentne TB infekcije (LTBI) kako bi se izbegla pojava klinički manifestnih oblika TB infekcije kod bolesnika kod kojih je indikovana primena bioloških lekova, a posebno anti TNF lekova. (16)

Detaljni skrining kao i terapija LTBI pre započinjanja terapije biološkim anti TNF lekovima pokazala se kao veoma uspešan metod u smanjenju incidencije TB oboljevanja kod ovih bolesnika. Na žalost u nekim regionima sveta gde ovo nije u potpunosti prihvaćeno, incidencija i prevalencija TB među ovim bolesnicima je i dalje vrlo visoka. Gomez i sar. ukazali su na značaj detaljnog skrininga u sprečavanju TB infekcije kod bolesnika na anti TNF terapiji. Odstupanje od metoda skrininga radi otkrivanja LTBI i prevencije TB dovelo je do 7 puta učestalije TB kod populacije bolesnika na anti TNF terapiji. (17,18) Iz ovog se može zaključiti da bolesnici koji zbog prirode svoje osnovne imunske bolesti moraju biti lečeni TNF inhibitorima imaju povećan rizik od razvoja tuberkuloze i to uglavnom mehanizmom reaktivacije latentne TB infekcije (LTBI). (19)

DEFINICIJA TIPOA TB INFEKCIJE I DOPUNSKI FAKTORI RIZIKA

Aktivna TB znači razvoj i razmnožavanje Mycobacterium u pravcu aktivne bolesti sa ispoljenim simptomima tuberkuloze. Ova vrsta infekcije lako se prenosi na druge.

Latentna TB znači: postojanje Mycobacterium TB u organizmu ali uz kompetentan imunski sistem koji sprečava razvoj bolesti. Ova forma TB nema simptoma TB i infekcija se ne može proširiti na druge osobe. Ova forma TB međutim može preći u aktivnu bolest. Latentnu TB nije jednostavno dijagnostikovati kod imunosuprimovanih bolesnika, a ovde se upravo radi o bolesnicima koji su već pre započinjanja primene bioloških lekova bili duže vreme lečeni primenom različitih imunosupresivnih lekova (kortikosteroidi, imunosupresivi iz grupe citostatika). (20) Naime u lečenju IMID često se moraju dugotrajno koristiti kortikosteroidi u kombinaciji sa različitim lekovima koji modifikuju tok bolesti (LMTB) poput: metotreksata, azatioprina, ciklosporina, mikofenolat-mofetila, hidroksihloroquina, sulfasalazina, leflunomida i dr. Već sama ova činjenica, i bez primene bioloških lekova, sve ove bolesnike svrstava u grupu visokog rizika za reaktivaciju latentne TB infekcije. Zbog toga, nezavisno od uzrasta, moraju biti testirani na prisustvo aktivne ili latentne TB infekcije.

Tabela 1. Individualni i primenom imunosupresivne terapije izazvani faktori rizika za TB infekciju

Individualni faktori rizika		Primena imunosupresivnih lekova	
Demografske karakteristike i komorbiditeti	Procenjen rizik (RR)	Imunosupresivni lek	Procenjen rizik (RR)
starost < 50 godina	2	kortikosteroidi	2.4
porodični podatak o TB	2.38	metotreksat	3.4
skorašnja TB infekcija (< 2 godine)	15	leflunomid	11.7
ranije lečena TB	2.68	ciklosporin A	3.8
kontakt sa osobom koja ima aktivnu TB	10.1	sulfasalazin, azatioprin, hidroksihloroquin	1.6
pušač	2		
alkoholičar	1.84		
izmenjen RTG pluća sa fibronodularnim promenama u gornjem delu pluća			

Preuzeto i modifikovano iz: Cantini F et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. Autoimmunity Reviews 14 (2015) 503–509 (21)

METODE ZA DIJAGNOSTIKU LATENTNE TUBERKULOZNE INFEKCIJE (LTBI)

Danas korišćeni testovi nažalost nisu u stanju da u potpunosti razdvoje postojanje LTBI od aktivne TB. Kada govorimo o pojedinačnoj primeni testova kompletan skrining bolesnika na biološkoj, a posebno anti TNF terapiji, u smislu aktivne TB ili LTBI podrazumeva mnogo više od primene pojedinačnog testa, tako da ćemo postupke za skrining ove populacije bolesnika izneti detaljno. Od testova za dijagnostiku TB infekcije najčešće i rutinski korišćeni su: PPD i IGRA testovi.

Tuberkulinski kožni test (PPD) - skraćenica je od "purified protein derivate", koji se koristi u samom postupku. Test nije dovoljno pouzdan i često su rezultati "lažno negativni". Danas se za ovaj test često koristi I izraz Mantoux test, obzirom na tehniku testiranja koja se uobičajeno u današnje vreme primenjuje. Osnovni preduslovi primene PPD testa navedeni su u Tabeli 1 a odnose se na sve osobe, s tim što su kao posebna kategorija izdvojeni bolesnici na imunosupresivnoj terapiji, bilo da se radi o anti TNF terapiji ili nekoj drugoj vrsti imunosupresivne terapije.

Tabela 2. Koga testirati na latentnu TB infekciju?

Osobe sa povećanim rizikom od nove TB infekcije (svi pacijenti bi trebali biti testirani nevezano od uzrasta)
Bliski kontakti sa pacijentima sa aktivnom plućnom/respiratornom TB*
Povremeni kontakti sa pacijentima sa visoko kontaginoznom aktivnom TB'
Zdravstveni radnici I drugi zaposleni kod kojih postoji rizik od ekspozicije pacijentima sa nelečenom kontaginoznom aktivnom TB (zatvorske ustanove, institucije za nezbrinuta lica) ^A
Pacijenti sa povišenim rizikom od reaktivacije
Visok rizik (svi pacijenti bi trebali biti testirani nevezano za uzrast)
HIV infekcija (sve faze bolesti)
Transplantacija, hemoterapija, ili druga glavna imunokompromitovana stanja
Limfomi, leukemije, kanceri glave i vrata
Abnormalna radiografija grudnog koša sa apikalnim fibronodularnim promenama tipičnim za izlečenu TB (ne uključujući granulome)
Silikoza
Renalna insuficijencija (koja zahteva dijalizu)
Bolesnici na terapiji TNF-alfa inhibitorima
Umeren rizik (pacijenti ispod 65 godina života se trebaju testirati)
Diabetes mellitus
Korisnici sistemskih glukokortikoida (≥ 15 mg/dan za ≥ 1 meseca) [§]
Blago povišen rizik (pacijenti ispod 50 godina života se trebaju testirati)
podhranjenost (<85 procenata idealne telesne težine); za većinu, ovo je ekvivalentno body mass indeksu (BMI) ≤ 20 .
Pušači cigareta (1 pakla/dan)
Radiografija grudnog koša sa pojedinačnim granulomima

Tabela 2 Osobe koje je neophodno testirati na LTBI

Obzirom da sam postupak testiranja PPD testom nije 100% pouzdan, a naročito ne u našoj populaciji koja je besbeziranu, važno je znati koji su najčešći mogući uzroci "lažno negativnog" tuberkulinskog testa. Ovi uzroci mogu biti posledica tehničkih problema u toku izvođenja samog testa, prisustva različitih vrsta infekcija (biološki razlozi) ili prisustva urođene ili stičene imunodeficijencije.

Tabela 3 Potencijalni uzroci lažno negativnih tuberkulinskih testova

Tehnički (potencijalno korektabilni)
Tuberkulinski materijal:
Nepravilno skladištenje (izloženost svetlu ili toploti)
Kontaminacija, nepravilna dilucija, ili hemijska denaturacija
Administracija (način primene):
Injektovano je premalo tuberkulina, ili preduboko (trebalo bi intradermalno)
Administracija posle više od 20 minuta od momenta punjenja šprica
Očitavanje:
Neiskusan ili pristrasan čitač
Greška u beleženju
Biološki (ne korektabilni)
Infekcije:
Aktivna tuberkuloza (posebno ako je uznapedovala)
Druge bakterijske infekcije (tifoidna groznica, brucelzoza, tifus, lepra, veliki kašalj)
HIV infekcija (posebno ako su CD4<200)
Druge virusne infekcije (male boginje, zauške, ovčije boginje)
Gljivične infekcije (Južno Američka blastomikoza)
Skorašnje vakcinacije živim virusima (male boginje, zauške, polio)
Lekovi:
Imunosupresivni lekovi (kortikosteroidi, Inhibitori tumor nekrozis faktora, i drugi)
Bolesti :
Metaboličke bolesti: hronična bubrežna insuficijencija, ozbiljna malnutricija, traume (hirurške, opekotine)
Bolesti limfnih organa (limfomi, hronična limfocitna leukemija, sarkoidoza)
Uzrast: odojčad <6 meseci, starije odrasle osobe

Izvor: Update in pulmonology 2015 ref 22

Potencijalni uzroci lažno pozitivnog PPD testa

BCG vakcinacija – čest uzrok lažno pozitivnog PPD testa

Netuberkulozne mikobakterioze

Izvor ref 23,24

Važno je istaći da svi oboleli od IMID koji se leče primenom kortikosteroidne ili imunosupresivne terapije padaju biološki nekorektabilnim osobama, sa značajno izmenjenim imunim odgovorom (posledica samog oboljenja ili primene predhodne imunosupresivne terapije) kod kojih PPD test može biti “lažno negativan” zbog prirode bolesti i imunosupresivne terapije koju dobijaju.

Neki od razloga nepouzdanosti PPD testa mogu se prevazići primenom novih interferon gama (IFN- gama) releasing assay-a - IGRA testova što ovde podrazumeva primenu QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT;) i T-SPOT.TB (T-SPOT) a naročito testovima nove generacije **QuantiFERON-TB Plus**. Testovi su zasnovani na celularnom imunitetu prema Mycobacterium tuberculosis. Na žalost i IGRA testovi su takođe kompromitovani imunosupresivnom terapijom. (25)

Tabela 4.

Tumačenje nalaza PPD testa kod bolesnika koji dobijaju imunosupresivnu terapiju zbog IMID i pripremaju se za primenu biološke, posebno anti-TNF terapije

PPD kožni test : kriterijumi za bolesnike koji se pripremaju za primenu bioloske terapije	
PPD (mm induracija)	Terapija (LTBI) preporučena za sledeće grupe bolesnika
0-4mm* <i>Odluka u ovim slučajevima je individualna i donosi se uz konsultaciju lekara pneumoftiziologa ili pulmologa</i>	Terapija imunosupresivnim lekovima uz dodatni rizik za razvoj TB Fibronodularne promene na radiografiji grudnog koša Kontakt sa osobom bolesnom od aktivne TB
5-9mm	Imunosupresivna terapija ili terapija biološkim, posebno anti-TNF lekom, sa epidemiološkim rizikom Osobe iz zemalja sa visokom stopom TB Ekspozicija na radnom mestu (zdravstveni radnici) Promene na radiografiji grudnog koša Kontakt sa aktivnom TB
≥10 mm	Svi ostali koji primaju anti TNF α terapiju

IGRA testovi - Postoje dve grupe IGRA testova: a) QFT - git (popularno Quantiferon TB GOLD), koji meri koncentraciju interferona-gama i b) T-SPOT, merenje zasniva na broju ćelija koje produkuju interferon - gama. Oba testa imaju veoma visoku specifičnost u dijagnostici TB infekcije, obzirom da koriste - Mycobacterium tuberculosis specifične antigene. Antigeni koje koriste IGRA testovi, nisu prisutni u sojevima koji se koriste u sojevima za BCG vakcinaciju tako da ova vrsta imunizacije (BCG vakcija) ne utiče na krajnji ishod IGRA testova, što je veoma važno naglasiti u populaciji kao što je naša.

Nova generacija IGRA testova - QuantiFERON-TB Plus (QFT-Plus, Qiagen, Hilden, Germany), konstruisana je da stimuliše produkciju gama interferona od strane kako CD4 tako i CD8 T-limfocita. Autori smatraju prema prvim rezultatima da ćelijski odgovor CD-8 T limfocita može upravo da identificuje osobe sa povećanim rizikom od razvoja aktivne TB.(25)

Antigeni koje koristi PPD test uključuju i antigene prisutne u sojevima BCG vakcine. Upravo je ovo razlog za nedovoljnu pouzdanost kod beseziranih - vakcinisanih osoba. Poznato je da je u Srbiji BCG vakcinacija zakonski obavezna za svu novorođenu decu i daje se u prvim danima života novorođenčadi koja su rođena u terminu i imaju zadovoljavajuće vitalne znake.

Studije koje su analizirale IGRA testove u imunkompromitovanih bolesnika zaključuju da T-SPOT test pokazuje visoku senzitivnost u otkrivanju TB infekcije. (26) Sa druge strane upotreba imunosupresivne terapije kod bolesnika sa IBD rezultirala je u visokom procentu lažno negativnih kožnih testova kao rezultat anergije. (26) Na IGRA testove znatno manje utiče prethodna imunosupresivna terapija. (27)

Obzirom na visok rizik TB infekcije kod imunokompromitovanih većina studija se slaže da je povećanje senzitivnosti testova (PPD i IGRA) mnogo značajnije u odnosu na nešto nižu specifičnost u detektovanju TB infekcije. Upravo iz tih razloga korišćenje samo PPD testa za detekciju TB infekcije, nije dovoljno kod IMID bolesnika koji se pripremaju za početak primene biološke, a posebno anti-TNF terapije.

Primena samo IGRA ili IGRA u kombinaciji sa PPD testom smatra se dovoljno pouzdanom jer PPD test ne treba koristiti kao jedini test u dijagnostici LTBI kod IMID bolesnika koji već dobijaju imunosupresivnu terapiju. (28,29)

Korišćenje PPD i IGRA testa, može se smatrati značajno pouzdanijim metodom za detektovanje LTBI u bolesnika koji su imunosuprimirani. PPD i IGRA mogu se primeniti istovremeno ili jedan posle drugog. Važno je istaći da ukoliko prvi test pokaže pozitivan nalaz drugi nema potrebe primenjivati. Nedavno učinjene studije (UK) utvrđile su da je pouzdanost detekcije LTBI značajno povećana korišćenjem kombinacije tri metoda : klinički faktori, PPD i IGRA. (30-34) Naša preporuka zasnovana na činjenici da su IGRA testovi značajno senzitivniji i specifičniji u imunosuprimiranoj populaciji preporučuje neizostavno IGRA testove u detekciji LTBI.

Značajan nedostatak IGRA testova jeste visoka učestalost “ neodređenih nalaza “ kod bolesnika koji su imunokompromitovani u odnosu na osobe koje su bez imunosupresivne terapije. (34,35). U slučaju kada je rezultat prvog IGRA testa “ neodređen ” a radi se o imunokompromitovanom bolesniku, IGRA test nema svrhe ponavljati. U tom slučaju LTBI moguće je otkriti samo PPD testom i / ili na osnovu kliničkog nalaza.

Posebne mere opreza: IGRA testovi mogu biti lažno pozitivni u slučaju da se učine 3 dana posle PPD testa obzirom na purifikovani proteinski derivate samog bacila Koha koji se prilikom PPD probe ubrizgava, tako da IGRA test treba učiniti 48-72h posle PPD-a ukoliko se PPD radi pre IGRA testa. (36-38)

Tabela 5. Uporedne karakteristike PPD i IGRA testova za detekciju LTBI

Karakteristike	PPD	IGRA
Tehnika	In-vivo Kožni prick test	Ex-vivo ELISPOT (T-spot) ELISA (QFT)
Antigen	PPD	ESAT-6, CFP-10 (oba) TB 7.7(p4) (QFT)
Rezultati se izražavaju kao	Kožna induracija (mm)	Broj tačaka (T-spot) IFN gamma koncentracija (QFT)
Interpretacija	Subjektivna	Objektivna
Vreme do dobijanja rezultata	48-72 h	24 h
Broj pregleda bolesnika	2	1
Booster efekat?	DA	Moguć posle PPD nije viđen u okviru prva 3 dana
Unakrsna reakcija sa NTM?	DA	Vrlo ograničen
Utiče BCG vakcinacija ?	DA	NE
Senzitivnost (HIV -) *	65-77%	61-84% (QFT) 67-89% (T-spot)
Specifičnost (HIV -) *	65-70%	96-99% (QFT) 86-93% (T-spot)
PPV(za progresiju u aktivnu TB) **	2.4%	2.7%
NPV(za progresiju u aktivnu TB) ***	99.4%	99.7%

Izvor ref 39,40 *HIV- **PPV - ***NPV- NTM-

PPV-positive predictive value (pozitivna prediktivna vrednost)

NPV-negative predictive value (negativna prediktivna vrednost)

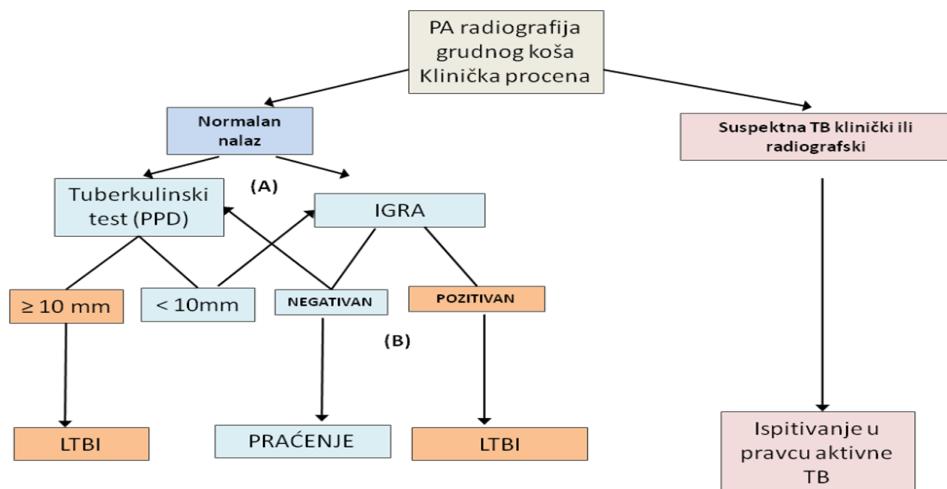
NTM –Netuberkulozne mikobakterije

ALGORITAM ZA DIJAGNOZU LTBI KOD IMID BOLESNIKA NA IMUNOSUPRESIVNOJ TERAPIJI

Algoritam prikazan na Slici 1. predstavlja uputstvo za dijagnostiku LTBI kod imunokompromitovanih bolesnika. Za dijagnozu treba koristiti kombinaciju PPD/IGRA (A) ili samo IGRA (B) u zavisnosti od individualnih faktora rizika bolesnika kod koga se primenjuju. Negativan PPD sam po sebi ne znači odsustvo LTBI. Pozitivan PPD test označava LTBI. Od posebne važnosti je naglasati da u Srbiji većinski prisutna populacija stanovnika koja je zakonskom obavezom besežirana na rođenju. Iz ovog razloga zauzet je stav da IGRA testovi ispunjavaju sve uslove za brzu dijagnostiku koja u jednom danu može definisati postojanje LTBI. Kombinovana primena PPD i IGRA testa u dijagnostici TB infekcije (aktivne ili LTBI) je neophodna, naročito u populaciji bolesnika sa imunokompromitovanim odgovorom, odnosno bolesnika na imunosupresivnoj terapiji i treba da se primeni kod svih IMID bolesnika kod kojih se planira primena biološkog, posebno anti-TNF_α, leka.

Slika 1. Algoritam za dijagnozu LTBI kod bolesnika na imunosupresivnoj terapiji

PPD - tuberkulinski test. LTBI - latentna TB infekcija, IGRA - interferon gamma releasing assay



PREPORUKE ZA SKRINING U U PRAVCU AKTIVNE TB I LTBI PRE POČETKA PRIMENE BILOŠKE TERAPIJE KOD IMID BOLESNIKA

Kako bi se utvrdila aktivna TB ili LTBI pre početka terapije biološkim lekovima, a posebno TNF antagonistima, neophodno je sprovesti naredna ispitivanja:

1. detaljan fizikalni pregled kako bi se utvrdilo eventualno prisustvo kliničkih manifestacija TB
2. uzeti detaljnju anamnezu
3. uraditi radiografiju grudnog koša
4. uraditi PPD/IGRA testove u skladu sa algoritmom za dijagnozu LTBI (Slika 1)

1. Fizikalni pregled - mora biti usmeren na traženje simptoma aktivne TB, obzirom da je LTBI asimptomatska. Međutim i sama aktivna TB ponekada može biti bez simptoma, tako da se radiografija grudnog koša (PA) preporučuje za sve bolesnike.
2. Anamnestički podaci - moraju se uzeti vrlo detaljno kako bi se utvrdilo da li postoje faktori rizika poput:
 - predhodnog lečenja aktivne TB
 - predhodnog lečenja LTBI
 - postojanja simptoma suspektnih na aktivnu TB (kašalj, noćno znojenje, gubitak u težini, malaksalost, temperatura)
 - neadekvatno ili uopšte ne sprovedene BCG vakcinacije (Bacillus Calmette-Guérin -BCG)

Kod bolesnika sa *anamnestičkim podacima o prethodno adekvatno lečenoj TB* terapija nije neophodno primeniti terapiju za LTBI osim u slučaju kada postoji jasan podatak o mogućoj reinfekciji (npr. svež kontakt sa obolelim od aktivne TB) . (37)

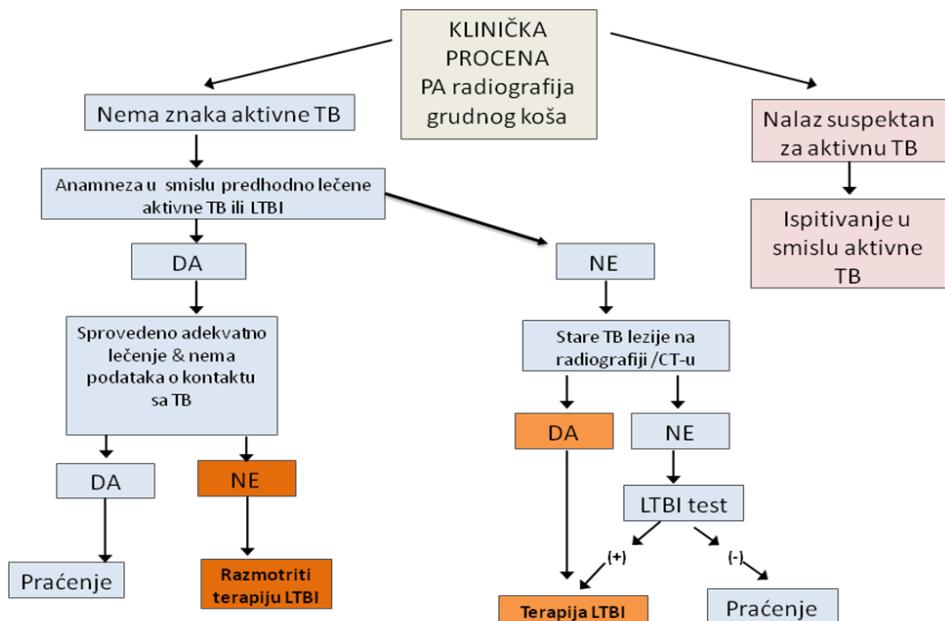
Ukoliko postoje nepouzdani podaci o prethodno adekvatno lečenoj TB, odluka o eventualnoj terapiji LTBI, pre započinjanja biološke terapije, mora se doneti u konsultaciji sa pulmologom (pneumoftiziolog).

Kod bolesnika sa prethodno neadekvatno lečenom aktivnom TB mogućnost postojanja aktivne TB mora se definitivno isključiti, pre započinjanja terapije biološkim lekom, u saradnji sa pulmologom ili infektologom.

3. Radiografija grudnog koša - obavezna je kod svih bolesnika kod kojih se planira započinjanje terapije biološkim, a posebno anti-TNF α , lekom. Ukoliko se na radografiji grudnog koša uoče promene tipične za TB infekciju poput fibro-nodularnih promena u gornjim partijama plućnih polja neophodno je bolesnika uputiti na konservativni pregled kod pulmologa. Testiranje u smislu aktivne TB potrebno je sprovesti samo kod bolesnika kod koje postoji klinička sumnja na aktivnu bolest uz suspektan nalaz na radiografiji grudnog koša. U ovim slučajevima ne treba započinjati terapiju LTBI, već prepustiti konsultantu pulmologu da u skladu sa rezultatima obolelog doneše odluku da li je eventualno neophodno lečiti aktivnu TB ukoliko se ona dokaže.

Terapiju LTBI infekcije indikovano je primeniti (u zavisnosti od testova u smislu aktivne TB) u slučaju postojanja fibroznih promena na radiografiji grudnog koša, ove lezije mogu ukazivati na spontano izlečenje aktivne TB i prisutne su najčešće pri vrhovima na PA radiografiji grudnog koša. Prisustvo malih kalcifikovanih plućnih lezija ne zahteva terapiju LTBI obzirom da ovakve lezije vrlo retko sadrže žive mikrobakterije što je dokazano i na autopsičnom materijalu. (41). Kod bolesnika kod koje je lečenje aktivne TB aktivno sprovedeno, čak i pored postojanja ovako opisanih lezije nije indikovana terapija LTBI.

Slika 2. Algoritam za skrining aktivne TB i LTBI pre početka terapije biološke terapije kod IMID bolesnika



TERAPIJA

LTBI KOD IMID BOLESNIKA KOJI TREBA DA ZAPOČNU LEČENJE BIOLOŠKIM LEKOM

LTBI se dijagnostikuje tako što se najpre isključi aktivna TB kod bolesnika sa pozitivnim testovima za TB. LTBI je potrebno dokazati ili isključiti kod svih IMID bolesnika pre započinjanja terapije biološkim lekom (posebno anti-TNF) a koji nemaju podatke o prethodno lečenoj aktivnoj TB. Devetomesečni standardni režim INH je poznati standardni režim za terapiju LTBI (vidi tabelu 6.). (42)

Po završetku ovog tretmana razvoj tuberkuloze može se sprečiti u oko 90% bolesnika. Nažalost ipak, lečenje LTBI ne može sprečiti razvoj TB nastao novom infekcijom koja može nastati po završenom lečenju LTBI (npr. svež kontakt sa bolesnikom sa aktivnom TB). Imajući ovo u vidu, odluka o terapiji LTBI mora se ponovo doneti posle kontakta.

Monoterapija INH ima i svoje nedostatke; osnovni jeste dužina trajanja od 9 meseci, dok standardni režim lečenja aktivne TB traje ukupno 6 meseci. Ovakva razlika verovatno se može objasniti minimalnom efikasnošću INH kod dormantnih (uspavanih) bacila Koha. Šestomesečni režim u terapiji aktivne TB moguće je obzirom na dodatne efekte Rifadina (RF) i Pyrazinamida (PZA) na latente bacile. Zbog ovoga se može očekivati da terapija RF i PZA u kombinaciji značajno skrati vreme lečenja LTBI. Tako je na primer u SAD preporučivan dvomesečni režim PZA I RF u terapiji LTBI pre više od decenije (43). Međutim ova kombinacija se pokazala veoma hepatotoksičnom te je ubrzano takva terapija LTBI napuštena. (43)

Trenutno se u USA preporučuju četvoromesečni režimi sa RF pored INH koji se u terapiji koristi tokom 9 meseci (44). U UK trenutno se koristi 3 mesečni režim RF/INH (45,46)

Obzirom na izrazitu hepato-toksičnost neophodno je isključiti postojeće oboljenje jetre pre započinjanja terapije RF i INH.

Trenutno ne postoji način da se utvrdi da je LTBI adekvatno izlečena po završetku terapije. Postoji do sada samo jedna objavljena studija koja saopštava konverziju - negativizaciju IGRA testa tokom terapije LTBI. (47,48) Svakako ponavljanje IGRA testova tokom terapije LTBI nije rutinski preporučljivo zbog varijabilnosti ponavljanjih testova. Po završetku terapije LTBI čak i ako bolesnici dodu u kontakt sa aktivnom TB ponovni IGRA testovi ne smatraju se klinički značajnim a odluka o daljoj terapiji (nastavku lečenja LTBI) zavisi od kliničkih faktora.

Tabela 6. Komparativna terapija LTBI sa komentarima

Lek	Doza i učestalost uzimanja	Trajanje	Komentar
Isoniazid	300mg OD ili 900mg 2x nedeljno (DOT)	6 meseci	ATS/CDC (bolesnici sa niskim rizikom za razvoj TB) WHO HIV+ NICE 1 linija HIV + ATS/CDC 1 linija
Isoniazid	300mg OD ili 900mg 2x nedeljno (DOT)	9 meseci	
Isoniazid	300mg OD ili 900mg 2x nedeljno (DOT)	36 meseci	WHO preporuka za HIV + u zemljama sa visokom prevalencom TB
Rifampicin	600mg OD	4 meseca	ATS/CDC alternativno za INH rezistentne kontakte
Rifampicin	600mg OD	6 meseci	NICE INH - rezistentne kontakte uzrasta <35
Rifampicin + Isoniazid	600mg + 300mg OD	3 meseca	1 linija NICE za HIV -
Rifapentine + Isoniazid	600mg + 900mg 1x nedeljno	3 meseca	ATS/CDC alternativni režim NE kod trudnica i dece ispod 2 godine

ATS-American Thoracic Society, CDC-Centers for Communicable Disease (USA), WHO- World Health Organisation, NICE-National Institute for Clinical Excellence (UK)

OD –oralna doza na dan, DOT – direktno opservirana antituberkulozna terapija

Izvor ref (47-53)

PRAĆENJE IMID BOLESNIKA KOJI SE LEČE BIOLOŠKOM TERAPIJOM

Kod svih bolesnika IMID bolesnika kod kojih je započeta terapija biološkim, a posebno anti-TNF, lekom neophodno je sprovesti redovne kontrole na TB infekciju, u skladu sa algoritmom za dijagnozu LTBI nakon 3-6 meseci od početka primene biološkog leka. Nakon ovog perioda, istu vrstu redovnih kontrola nastaviti na godinu dana dok god traje primena terapije biološkim, posebno anti-TNF α , lekom.

Ukoliko je kod IMID bolesnika utvrđeno postojanje LTBI i započeto njeno lečenje primena biološkog leka, uključujući i anti-TNF lek, može uslediti posle 4 nedelje primene terapije za LTBI. (47,54,55)

Prema smernicama UK, terapija TNF antagonistima preporučuje se po završetku kompletног lečenja LTBI ukoliko na PA radiografiji grudnog koša postoji nalaz izlečenih TB lezija - najčešće u vidu fibroznih promena (55, 56). Ove preporuke međutim nisu zasnovane na dokazima već odražavaju samo eksperatsko mišljenje.

U studiji Slima i sar. TB infekciju nije razvio niti jedan od 60 bolesnika koji su započeli anti TNF α terapiju pre isteka 3-4 nedelje lečenja LTBI. (57)

U populaciji sa visokom incidencijom TB infekcije uvek postoji rizik od kontakta bolesnika na anti TNF α terapiji sa infektivnim bolesnikom koji ima aktivnu TB. Iz ovih razloga dijagnostičke testove za otkrivanje aktivne TB, a obavezno radiografije grudnog koša, treba sprovoditi redovno (svaka 3 meseca) kod bolesnika na anti TNF α terapiji čak i kod onih koji pri skriningu imaju negativne rezultate u smislu LTBI. (58,59)

Edukacija bolesnika na anti TNF α terapiji igra veoma značajnu ulogu. Ovi bolesnici se moraju edukovati (predavanja, flajeri, brošure) i detaljno informisati o prvim potencijalnim simptomima TB infekcije, kako bi blagovremeno znali da kontaktiraju svoga lekara.

Preporuka je da bolesnike na anti TNF α terapiji treba kontrolisati na 3 meseca.

Neke slučajeve aktivne TB moguće je otkriti pomoću PA radiografije grudnog koša tokom redovnih kontrola osoba bez simptoma, što je međutim ograničeno na dosta mali broj slučajeva. U najvećem broju pojava simptoma kao što su groznica, temperatura, dovode ove bolesnike na pregled najčešće posle inicijalne faze primene biološkog, posebno anti TNF α leka.

Iz ovih razloga preporučuju se češće redovne kontrole IMID bolesnika koji se leče biološkim, posebno anti-TNF α lekovima. Ovo je posebno važno u naročito kritičnom periodu tokom prvih nekoliko meseci od početka anti TNF α terapije u toku kojih se TB infekcija najčešće i javlja - naša preporuka (3 meseca od početka ove terapije).

Rizik od TB infekcije posebno je visok u slučajevima kontakta sa osobom oboleлом od TB. Postojanje aktivne TB potrebno je proveriti PA radiografijom grudnog koša. Ukoliko postoji pozitivan nalaz u smislu aktivne TB retestiranje (ponovno testiranje) nema svrhe a odluku o terapiji treba doneti na osnovu kliničke slike što pre.

U slučaju ne sasvim bliskog kontakta bolesnika koji se leči biološkim lekom sa osobom oboleлом od aktivne TB možemo se odlučiti i za praćenje ovih bolesnika a ne odmah za uvođenje terapije LTBI.

Terapija LTBI mora se u slučajevima bliskog kontakta započeti odmah obzirom da je za pozitivnu konverziju potrebno 2-10 nedelja (tzv "prazan period") posle infekcije TB bakterijom. Testove u smislu TB treba ponoviti 8-10 nedelja posle kontakta sa aktivnom TB. LTBI terapiju treba nastaviti u slučaju pozitivnog ponovljenog testa ili obustaviti u slučaju negativnog testa.

RAZVOJ TB INFKECIJE TOKOM TERAPIJE BIOLOŠKIM LEKOM

Razvoj TB infekcije tokom terapije biološkim, posebno anti-TNF α lekom, ne može se u potpunosti sprečiti čak i pored sprovedene terapije za LTBI. Upravo iz tih razloga mora se uvek pomicljati na mogućnost razvoja TB.

Kada se dijagnostikuje aktivna TB tokom terapije biološkim, posebno anti-TNF α lekom, neophodno je odmah započeti njeno lečenje a terapiju biološkim tj. anti - TNF α lekovima, kao i drugim imunosupresivnim lekovima (metotreksat, glikokortikoidi) treba obustaviti. Potrebno je sprovesti brze testove rezistencije kako bi se otkrilo da li postoji rezistencija na antituberkulotike (60)

Terapija TB je uobičajena kao i za sve novootkrivene slučajeve, međutim moramo napomenuti da se ovde najčešće radi o teškim oblicima milijarne TB infekcije, te se samim tim i praćenje ovih bolesnika tokom i posle terapije mora sprovoditi duže vreme.

Klinički je zapaženo da se često kod ovih bolesnika viđa "paradoksn reakcija", da se postigne bakteriološka negativizacija ali se klinički uočava skok temperature uz pogoršanje nalaza na radiografiji grudnog koša; ovo se dešava zbog prenaglašenog imunog odgovora po obustavi imunosupresivne terapije (61)

Neophodan cilj je naravno postići što pre bakteriološku negativizaciju. U teškim slučajevima potrebno je započeti imunosupresivnu terapiju na primer glikokortikoidima. U jednoj studiji imunosupresivna terapija dovela je do odlične remisije i kontrole simptoma "paradoksn situacije" "tokom lečenja TB (62). Ovo se

međutim ne sme pretvoriti u praksu, jer je zasnovano samo na pojedinačnoj kliničkoj studiji.

PONOVNI POČETAK TERAPIJE BIOLOŠKIM LEKOM POSLE RAZVOJA I LEĆENJA TB U TOKU PRIMENE BIOLOŠKOG LEKA

Terapija biološkim lekom, uključujući i primenu anti-TNF α lekova, mora se nastaviti u jednom trenutku kod IMID bolesnika kod kojih je ona obustavljena zbog postojanja aktivne TB.

Ukoliko je za lečenje IMID bolesti postoje biološki lekovi koji nisu iz anti-TNF α grupe, nakon završenog lečenja aktivne TB, preporučuje se da se nastavak lečenja biološkim lekom koji je drugaćijeg mehanizma dejstva u odnosu na TNF α inhibitore (anti IL-6, anti CD20 i sl.).

Ukoliko se IMID bolest može lečiti isključivo primenom anti-TNF α leka, posle završetka kompletног lečenja aktivne TB, započinjanje anti TNF α terapije smatra se bezbednim. (41)

Ukoliko anti TNF α terapiju treba što pre započeti, to se može učiniti i posle prve - inicijalne faze terapije aktivne TB, odnosno posle 2 meseca, s tim što je neophodno utvrditi da postoji pozitivan terapijski odgovor na lečenje aktivne TB i da se ne radi o teškim milijarnim oblicima tuberkulozne infekcije, koji mogu životno ugroziti bolesnika. Kortikosteroidna terapija je neophodna u slučajevima TB infekcije CNS-a kao i perikarditisa (63).

Rezultati pojedinih studija pokazali su da terapija kortikosteroidima ili anti TNF α terapija ubrzava bakteriološku konverziju kod HIV pozitivnih bolesnika sa TB (64, 65). Iz ovoga se može posredno zaključiti da imunosuprimirano stanje ne predstavlja značajan problem ukoliko se TB infekcija leči adekvatno i sama aktivna TB nije hematogeno raširena, kao i ako se ne radi o slučajevima rezistentne TB infekcije (MDR-TB). Naravno ovo je takođe nalaz pojedinih studija, te su nova iskustva neophodna kako bi se u svakodnevnoj praksi ovo i potvrdilo.

FINALNE PREPORUKE

1.	Kako bi se utvrdila aktivna TB ili LTBI pre početka terapije biološkim lekovima, a posebno TNF antagonistima, neophodno je sprovesti ispitivanja: a) 1detaljan fizički prеглед kako bi se utvrdilo eventualno prisustvo kliničkih manifestacija TB b) . uzeti detaljnu anamnezu c) uraditi radiografiju grudnog koša d) uraditi PPD/IGRA testove u skladu sa algoritmom za dijagnozu LTBI
2.	Osobe sa ožiljnim (fibro-nodularnim) promenama na radiografiji grudnog koša a bez podataka o adekvatnom predhodnom lečenju aktivne TB smatraju se osobama sa postoјеćom LTBI bez testiranja na LTBI i neophodno je početi lečenje u smislu LTBI pošto se predhodno isključi aktivna TB.
3.	Kod svih IMID bolesnika koji se leće primenom imunosupresivne terapije i kod kojih se planira započinjanje biološke terapije, posebno anti-TNF lekovima, neophodno je primeniti specifičan anamnestički upitnik o: BCG vakcinaciji, predhodnom lečenju aktivne TB, predhodnom lečenju LTBI, postojanju simptoma suspektnih na aktivnu TB, kontaktu sa obolelima od TB, rizicima profesije ili životnih navika.
4.	Kođi svih obolelih od IMID koji se leće primenom kortikosteroidne ili imunosupresivne terapije PPD test može biti "lažno negativan" zbog prirode bolesti i imunosupresivne terapije koju dobijaju. PPD test ne treba koristiti kao jedini dijagnostički test za LTBI.

5.	Korišćenje samo PPD testa za detekciju TB infekcije, nije dovoljno kod IMID bolesnika koji se pripremaju za početak primene biološke, a posebno anti-TNF terapije.
6.	Primena samo IGRA ili IGRA u kombinaciji sa PPD testom smatra se dovoljno pouzdanim u dijagnostici LTBI kod IMID bolesnika koji već dobijaju imunosupresivnu terapiju.
7.	Kombinovana primena PPD i IGRA testa u dijagnostici TB infekcije (aktivne ili LTBI) je neophodna, naročito u populaciji bolesnika sa imunokompromitovanim odgovorom, odnosno bolesnika na imunosupresivnoj terapiji i treba da se primeni kod svih IMID bolesnika kod kojih se planira primena biološkog, posebno anti-TNF, leka.
8.	Kod svih IMID bolesnika kod kojih se planira započinjanje terapije biološkim, a posebno anti-TNF, lekovima kod kojih se u skladu sa algoritmom za skrining na aktivnu TB i LTBI utvrdi sumnja na postojanje TB infekcije neophodno je konsultovati pulmologa pre započinjanja terapije biološkim lekom.
9.	LTBI je potrebno dokazati ili isključiti kod svih IMID bolesnika pre započinjanja terapije biološkim lekom (posebno anti-TNF) a koji nemaju podatke o prethodno lečenoj aktivnoj TB. LTBI se dijagnostikuje tako što se najpre isključi aktivna TB kod bolesnika sa pozitivnim testovima za TB.
10.	Kada se, u konsultaciji sa pulmologom, potvrdi postojanje LTBI terapijski režim za lečenje LTBI podrazumeva: 9 meseci isoniazida, ili 4 meseca rifampicina ili 3 meseca isoniazid/ rifampicin. Terapija biološkim lekovima, uključujući i anti TNF lekove, može se započeti posle 3-4 nedelje sprovodenja terapije za LTBI.
11.	Kod svih IMID bolesnika kod kojih je započeta terapija biološkim, a posebno anti-TNF, lekom neophodno je sprovesti redovne kontrole na TB infekciju, u skladu sa algoritmom za dijagnozu LTBI nakon 3-6 meseci od početka primene biološkog leka. Nakon ovog perioda, istu vrstu redovnih kontrola nastaviti na godinu dana dok god traje primena terapije biološkim, posebno anti-TNF, lekom.
12.	Ukoliko IMID bolesnik koji se leči biološkim, a posebno anti-TNF lekom, dove u kontakt sa obolelim od aktivne TB, terapija LTBI mora započeti odmah obzirom da je za pozitivnu konverziju potrebno 2-10 nedelja (tzv. " prazan period ") posle infekcije TB bakterijom. Testove u smislu TB treba ponoviti 8-10 nedelja posle kontakta sa aktivnom TB. LTBI terapiju treba nastaviti u slučaju pozitivnog ponovljenog testa ili obustaviti u slučaju negativnog testa.Ukoliko je test pozitivan, biološku terapiju obustaviti I započeti terapiju LTBI. Posle 3-4 nedelje ove terapije može se nastaviti terapija biološkim lekom.
13.	Svi IMID bolesnici koji se leče primenom bioloških lekova moraju dopunski da budu edukovani (predavanja, flajeri, brošure) i detaljno informirati o prvim potencijalnim simptomima TB infekcije, kako bi blagovremeno znali da kontaktiraju svoga lekara.
14.	Kada se dijagnostikuje aktivna TB tokom terapije biološkim, posebno anti-TNF lekom, neophodno je odmah započeti njenu lečenje a terapiju biološkim tj. anti- TNF lekovima, kao drugim imunosupresivnim lekovima treba obustaviti. Potrebitno je sprovesti brze testove rezistencije kako bi se otkrilo da li postoji rezistencija na antituberkulotike
15.	Terapija biološkim lekom, uključujući i primenu anti-TNF lekova, može se nastaviti u jednom trenutku kod IMID bolesnika kod kojih je ona obustavljena zbog postojanja aktivne TB. a) Ukoliko je za lečenje IMID bolesti postoje biološki lekovi koji nisu iz anti-TNF grupe, nakon završenog lečenja aktivne TB, preporučuje se nastavak lečenja biološkim lekom koji je drugačijeg mehanizma dejstva (anti IL-6, anti CD20 i sl.). b) Ukoliko se IMID bolest može lečiti isključivo primenom anti-TNF leka, posle završetka kompletног lečenja aktivne TB, period od (min 2 do max 4 meseca posle terapije), započinjanje anti TNF terapije smatra se bezbednim.
16.	Ukoliko biološku terapiju, uključujući i anti TNF terapiju, zbog težine osnovne IMID bolesti treba što pre započeti, kod bolesnika koji se već leči zbog aktivne TB infekcije, to se može učiniti i posle prve – inicijalne faze terapije aktivne TB (odnosno posle 2 meseca primene kompletne anti-TB terapije), s tim što je neophodno utvrditi da li postoji pozitivan terapijski odgovor na lečenje aktivne TB i da se ne radi o teškim milijarnim oblicima tuberkulozne infekcije, koji mogu životno ugroziti bolesnika.
17.	Analiza CD4 i CD8 T limfocita

LITERATURA

1. World Health Organization. Global tuberculosis control. Surveillance, planning, financing. WHO Report 2005. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2005. pp. 1-247
2. Seong SS, Choi CB, Woo JH, Bae KW, Joung CL, Uhm WS, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheuma-toid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol* 2007;34:706-11.
3. Brassard P, Lowe AM, Bernatsky S, Kezouh A, Suissa S. Rheumatoid arthritis, its treatments, and the risk of tuberculosis in Quebec, Canada. *Arthritis Rheum* 2009;61:300-4.
4. Ford AC, Peyrin-Biroulet L. Opportunistic infections with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in inflammatory bowel disease: meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol* 2013;108:1268-76.
5. WHO Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. World Health Organization 2015
6. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multi-center active surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122.
7. Watanabe A. Infliximab and tuberculosis. *Bunshi Ryumachi [Molecular Rheumatology]* 2005;2:272_7.
8. Fonseca JE, Canhao H, Silva C et al. [Tuberculosis in rheumatic patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists: the Portuguese experience]. *Acta Reumatol Port* 2006;31:247_53.
9. Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004; 50:372
10. Askling J, Fored CM, Brandt L et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52:1986_92.
11. 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.
12. Hamilton CD. Tuberculosis in the cytokine era: what rheumatologists need to know. *Arthritis Rheum* 2003;48: 2085_91.
13. Tubach F, Salmon D, Ravaud P et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884_94.
14. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2009;69:522_8.
15. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:148-55.
16. Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College Of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. *Am J Gastroenterol* 2010;105:501-23.
17. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007;57:756_61.
18. Ke WM, Chen LS, Parng IM, Chen WW, On AW. Risk of tuberculosis in rheumatoid arthritis patients on tumour necrosis factor-alpha inhibitor treatment in Taiwan. *Int J Tuberc Lung Dis* 2013;17:1590-5.
19. Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
20. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Sanchez-Torres A, Cucho M, Alfaro J, Perich R, et al. Attenuated response to purified protein derivative in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2005;64:1360-1

21. Cantini F et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. Autoimmunity Reviews 14 (2015) 503–509.
22. Update in pulmonology 2015
23. Farhat M, Greenaway C, Pai M, Menzies D. False-positive tuberculin skin tests: what is the absolute effect of BCG and non-tuberculous mycobacteria? Int J Tuberc Lung Dis 2006; 10:1192.
24. A World Atlas of BCG Vaccination Policies and Practices <http://www.bcgatlas.org/>
25. Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Campisi D, Castellotti PF et al. First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. Eur Respir J. 2016;ERJ-00510-02016.
26. Ferrara G, Losi M, Meacci M, Meccugni B, Piro R, Roversi P, et al. Routine hospital use of a new commercial whole blood interferon-gamma assay for the diagnosis of tuberculosis infection. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:631-5.
27. Chapman AL, Munkanta M, Wilkinson KA, Pathan AA, Ewer K, Ayles H, et al. Rapid detection of active and latent tuberculosis infection in HIV-positive individuals by enumeration of Mycobacterium tuberculosis-specific T cells. AIDS 2002;16:2285-93.
28. Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, Pitchon HE, Targan SR, Vasiliouskas EA. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. Clin Gastroenterol Hepatol 2004;2:309-13.
29. Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S, Schaffer T, Mueller S, Nicod L, et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. Am J Gastroenterol 2008;103:2799-806.
30. Qumseyah BJ, Ananthakrishnan AN, Skaros S, Bonner M, Issa M, Zadvornova Y, et al. QuantiFERON TB gold testing for tuberculosis screening in an inflammatory bowel disease cohort in the United States. Inflamm Bowel Dis 2011;17:77-83.
31. Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. Seoul: Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
32. National Institute for Health and Clinical Excellence. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2011.
33. Singanayagam A, Manalan K, Sridhar S, Molyneaux PL, Connell DW, George PM, et al. Evaluation of screening methods for identification of patients with chronic rheumatological disease requiring tuberculosis chemoprophylaxis prior to commencement of TNF-alpha antagonist therapy. Thorax 2013;68:955-61.
34. Brock I, Ruhwald M, Lundgren B, Westh H, Mathiesen LR, Ravn P. Latent tuberculosis in HIV positive, diagnosed by the M. tuberculosis specific interferon-gamma test. Respir Res 2006;7:56.
35. Metcalfe JZ, Cattamanchi A, McCulloch CE, Lew JD, Ha NP, Graviss EA. Test variability of the QuantiFERON-TB gold tube assay in clinical practice. Am J Respir Crit Care Med 2013;187:206-11.
36. Kobashi Y, Sugi T, Mouri K, Obase Y, Miyashita N, Oka M. Indeterminate results of QuantiFERON TB-2G test performed in routine clinical practice. Eur Respir J 2009;33:812-5.
37. Igari H, Watanabe A, Sato T. Booster phenomenon of QuantiFERON-TB Gold after prior intradermal PPD injection. Int J Tuberc Lung Dis 2007;11:788-91.
38. van Zyl-Smit RN, Pai M, Peprah K, Meldau R, Kieck J, Juritz J, et al. Within-subject variability and boosting of T-cell interferon-gamma responses after tuberculin skin testing. Am J Respir Crit Care Med 2009;180:49-58.
39. Thillai M, Pollock K, Pareek M, Lalvani A. Interferon-gamma release assays for tuberculosis: current and future applications. Expert Rev. Respir. Med. 2014; 8 (1): 67-78

40. Diel R, Lodenkemper R, Neinhaus A. Predictive value of interferon-gamma release assays and tuberculin skin testing for progression from latent TB infection to disease state: a meta-analysis. *Chest* 2012; 142 (1): 63-75.
41. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185-206.
42. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(4 Pt 2):S221-47
43. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); American Thoracic Society. Update: adverse event data and revised American Thoracic Society/CDC recommendations against the use of rifampin and pyrazinamide for treatment of latent tuberculosis infection: United States, 2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:735-9.
44. Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2005;40:670-6.
45. Higuchi K, Harada N, Mori T. Interferon-gamma responses after isoniazid chemotherapy for latent tuberculosis. *Respirology* 2008;13:468-72.
46. Dye C, Scheele S, Dolin P, Pathania V, Raviglione MC. Consensus statement. Global burden of tuberculosis: estimated incidence, prevalence, and mortality by country. WHO Global Surveillance and Monitoring Project. *JAMA* 1999; 282:677-86.
47. CDC guidelines 2000-Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection, Centers for Disease Control, MMWR, June 9 2000; 49 (6).
48. NICE clinical guideline 2011. Tuberculosis: clinical diagnosis and management of tuberculosis, and measures for its prevention and control. March 2011. Guidance.nice.org.uk/cg117
49. Stagg H, Zenner D, Harris R, Munoz L, Lipman M, Abubakar I. Treatment of latent tuberculosis infection: a network analysis. *Annals of Internal Medicine* 2014; 161: 419-428
50. International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow up in the IUAT trial. *Bull. World Health Org.* 1982; 60: 555-564
51. Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 1999; 3: 847-50
52. Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research Council. A double blind placebo controlled clinical trial of three anti-tuberculous chemoprophylaxis regimes in patients with silicosis in Hong Kong. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1992; 145: 36-41
53. Sterling TR, Villarino ME, Borisov AS et al. Three months of rifapentine and isoniazid for latent tuberculosis infection. *N. Engl. J. Med.* 2011; 365: 2155-2166
54. Sharma SK, Sharma A, Kadhiravan T, Tharyan P. Rifamycins (rifampicin, rifabutin and rifapentine) compared to isoniazid for preventing tuberculosis in HIV negative people at risk of active TB. *Evid. Based Child Health* 2014; 9 (1): 169-294.
55. Theis VS, Rhodes JM. Review article: minimizing tuberculosis during anti-tumour necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:19- 30.
56. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Myco-bacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005;60: 800-5.
57. Tae Sun Shim .Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection due to Initiation of Anti-TNF Therapy. *Tuberc Respir Dis* 2014;76:261-268

58. Bermejo F, Algaba A, Chaparro M, Taxonera C, Garrido E, Garcia-Arata I, et al. How frequently do tuberculosis screen-ing tests convert in inflammatory bowel disease patients on anti-tumour necrosis factor-alpha? A pilot study. *Dig Liver Dis* 2013;45:733-7.
59. Kim KH, Lee SW, Chung WT, Kim BG, Woo KS, Han JY, et al. Serial interferon-gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection in patients treated with immuno-suppressive agents. *Korean J Lab Med* 2011;31:271-8.
60. Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention. Korean guidelines for tuberculosis. Seoul: Joint Committee for the Development of Korean Guidelines for Tuberculosis, Korea Centers for Disease Control and Prevention; 2011.
61. Garcia Vidal C, Rodriguez Fernandez S, Martinez Lacasa J, Salavert M, Vidal R, Rodriguez Carballeira M, et al. Paradoxi-cal response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;40:756-9.
62. Blackmore TK, Manning L, Taylor WJ, Wallis RS. Therapeutic use of infliximab in tuberculosis to control severe paradoxi-cal reaction of the brain and lymph nodes. *Clin Infect Dis* 2008;47:e83-5.
63. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, Daley CL, Etkind SC, Friedman LN, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases So-ciety of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:603-62.
64. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, Horts L, Kittle R, Pohle M, et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS* 2004;18:257-64.
65. Mayanja-Kizza H, Jones-Lopez E, Okwera A, Wallis RS, Ellner JJ, Mugerwa RD, et al. Immunoadjuvant prednisolone therapy for HIV-associated tuberculosis: a phase 2 clinical trial in Uganda. *J Infect Dis* 2005;191:856-65.