

Zalecenia postępowania w zapobieganiu i leczeniu gruźlicy u chorych leczonych antagonistami TNF- α

Recommendations for prophylaxis and management of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists

Eugeniusz J. Kucharz¹, Maria Korzeniewska-Koseła², Anna Kotulska¹

¹Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii Śląskiego Uniwersytetu Medycznego w Katowicach, kierownik Katedry i Kliniki prof. dr hab. med. Eugeniusz J. Kucharz

²I Klinika Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie, kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Jan Kuś

Słowa kluczowe: reumatoidalne zapalenie stawów, antagoniści TNF- α , gruźlica.

Key words: rheumatoid arthritis, TNF- α antagonists, tuberculosis.

Streszczenie

W niniejszej pracy przedstawiono propozycję zaleceń postępowania z chorymi na reumatoidalne zapalenie stawów lub spondyloartropatię seronegatywną, leczonych antagonistami TNF- α , w celu uniknięcia zakażenia gruźlicą oraz wykrycia i leczenia takiego zakażenia.

Summary

A proposal of recommendations for prophylaxis, diagnosis and treatment of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis or seronegative spondyloarthropathies receiving TNF- α antagonists is presented.

Uwagi wstępne

Przedstawione zalecenia są autorską propozycją, opracowaną na podstawie dotychczas ogłoszonych prac i doświadczenia autorów. Wyrażamy nadzieję, że staną się one punktem wyjścia do dalszych prac eksperckich i zaprojektowania badań w celu wypracowania nowoczesnych zasad postępowania, mających charakter standardów diagnostyczno-terapeutycznych dotyczących tytułowego problemu.

Wprowadzenie

Wstęp

Wprowadzenie do leczenia za pomocą leków będących antagonistami czynnika martwicy nowotworów α (*tumour necrosis factor α* – TNF- α) – należących do gru-

py tzw. leków biologicznych – dostarczyło nowego narzędzia terapeutycznego w leczeniu niektórych nieinfekcyjnych chorób narządu ruchu, przede wszystkim reumatoidalnego zapalenia stawów, spondyloartropatii seronegatywnych i młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów. Leki te znalazły także zastosowanie w leczeniu innych chorób, które pierwotnie nie dotyczą narządu ruchu, np. choroby Leśniowskiego i Crohna.

Stosowanie antagonistów TNF- α stanowi szczególną formę ingerencji w procesy immunologiczne. Obserwacje kliniczne i analizy populacji chorych wykazują, że stosowanie omawianych leków predysponuje do rozwoju gruźlicy u leczonych osób [1–5]. Stało się to pretekstem do opracowania zaleceń postępowania z chorymi kwalifikowanymi do leczenia antagonistami TNF- α , oceny stanu zdrowia tych pacjentów w trakcie leczenia

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. med. Eugeniusz J. Kucharz, Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Reumatologii, Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Złotowa 45/47, 40-637 Katowice

Praca wpłynęła: 4.03.2008 r.

i postępowania z chorymi, u których podejrzewa się zakażenie prątkiem gruźlicy bądź podejrzewa się lub stwierdza gruźlicę.

Niniejsze zalecenia są zawężone do pacjentów dorosłych, chorujących na reumatoidalne zapalenie stawów lub spondyloartropatię seronegatywną, wymagających leczenia za pomocą antagonistów TNF- α .

Patofizjologiczne, epidemiologiczne i kliniczne aspekty związku leczenia antagonistami TNF- α i zakażenia prątkiem gruźlicy

Stosowane obecnie leki biologiczne, będące antagonistami TNF- α , są albo przeciwciałami monoklonalnymi skierowanymi przeciwko TNF- α (infliksymb, adalimumab), albo białkami fuzyjnymi zawierającymi część zewnątrzkomórkową receptora dla TNF- α (etanercept). Wymienione grupy leków różnią się mechanizmem działania, ale zawsze prowadzą do istotnego zmniejszenia ilości aktywnego biologicznie TNF- α w organizmie chorego. Na tym opiera się ich działanie lecznicze, zgodnie z założeniem, że TNF- α jest cytokiną zapalną istotnie odpowiadającą za rozwój zapalenia u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów lub spondyloartropatię seronegatywną [6, 7]. Badania kliniczne wskazują na skuteczność terapeutyczną antagonistów TNF- α u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, spondyloartropatię seronegatywną, a także niektóre inne choroby zapalne narządu ruchu (np. chorobę Behçeta, sarkoidozę), ale ze względu na brak zaleceń rejestracyjnych do stosowania w pozostałych chorobach, niniejsze wskazania ograniczają się do chorych na reumatoidalne zapalenie stawów lub spondyloartropatię seronegatywną. Można jednak w pewnym przybliżeniu przyjąć, że niniejsze zalecenia mogą być rozszerzone, przynajmniej częściowo, w odniesieniu do innych chorób u dorosłych leczonych antagonistami TNF- α .

Zakażenie prątkami gruźlicy może prowadzić bezpośrednio do rozwoju choroby (postępująca gruźlica pierwotna) lub znacznie częściej – po okresie zakażenia utajonego – drogą reaktywacji. Przy dobrym stanie odporności część prątków gruźlicy ulega umiejscowieniu i ograniczeniu poprzez otoczenie prątków ziarniną. Jest ona złożona z komórek olbrzymich, makrofagów i limfocytów i nie tylko umiejscawia prątki, ale także znacznie spowalnia ich mnożenie się i metabolizm. Rozwój ziarniny jest związany z wytwarzaniem TNF- α . Dlatego zastosowanie antagonistów TNF- α może osłabić wytwarzanie ziarniny i pogorszyć stan już istniejącej ziarniny, a tym samym ułatwiać reaktywację gruźlicy [8].

Badania epidemiologiczne prowadzone w różnych krajach wskazują, że zapadalność na gruźlicę u chorych leczonych antagonistami TNF- α jest kilka razy większa

niż w ogólnej populacji [9]. Trudna jest jednak szczegółowa analiza tych danych, ponieważ zapadalność na gruźlicę u chorych leczonych antagonistami TNF- α zależy od ogólnej sytuacji epidemiologicznej kraju, zasad kwalifikowania chorych do leczenia, sposobu nadzoru nad osobami leczonymi antagonistami TNF- α , a może także od innych czynników (np. stosowania innych leków o działaniu immunosupresyjnym). Dlatego też wyniki badań epidemiologicznych z innych krajów mogą być jedynie bardzo ostrożnie przenoszone do populacji polskiej.

Zapadalność na gruźlicę płuc w Polsce zależy od płci i wieku. W 2006 r. w grupie mężczyzn w wieku powyżej 35 lat wynosiła 31,6–61,2/100 000, a w grupie kobiet w tym samym wieku 12,7–31,6/100 000 osób. Odpowiednie wskaźniki dla całej populacji wyniosły 30,9/100 000 – mężczyźni i 14,7/100 000 – kobiety [10].

Należy wskazać na pewne różnice w zapadalności na gruźlicę u chorych leczonych poszczególnymi antagonistami TNF- α [1–14]. Niektóre dane wskazują na większą podatność chorych leczonych przeciwciałami monoklonalnymi niż białkami fuzyjnymi, ale dane te należy interpretować ostrożnie.

Podstawy zaleceń i ich pozycja w medycynie opartej na dowodach

Polskie zalecenia zostały opracowane z uwzględnieniem sytuacji epidemiologicznej gruźlicy w Polsce i przyjętych zasad leczenia chorób narządu ruchu. Zalecenia są istotnie zbliżone do wytycznych stosowanych w innych krajach. Odmiennością, na którą należy zwrócić uwagę, jest fakt szczepienia przeciwgruźliczego prawie całej populacji polskiej.

Większość problemów, których dotyczą niniejsze zalecenia, nie była badana w populacji polskiej. Badania z innych krajów są stosunkowo nieliczne i – jak wspomniano – trudno je odnieść do polskich chorych. Co więcej, badania o dobrym stopniu udokumentowania są nieliczne. Z tego względu całość niniejszych zaleceń należy traktować jako opinię ekspercką. Nie stanowi ona standardu postępowania w ścisłym tego słowa znaczeniu.

Postępowanie z chorym kwalifikowanym do leczenia antagonistami TNF- α

Przedmiotem niniejszych zaleceń są jedynie wskazania lub przeciwwskazania do leczenia antagonistami TNF- α związane z zakażeniem prątkiem gruźlicy. Wskazania reumatologiczne są przedmiotem innych rekomendacji.

Chory kwalifikowany do leczenia antagonistą TNF- α powinien mieć wykonane:

- pełne badanie internistyczne poprzedzone wywiadem,
- badanie radiologiczne klatki piersiowej,

- test wydzielania interferonu γ , wykrywający zakażenie prątkami gruźlicy.

Nie wydaje się celowe wykonywanie u chorych kwalifikowanych do leczenia testu tuberkulinowego. Wynika to z faktu, że może być on dodatni u osób szczepionych (szczególnie po tzw. doszczepieniach) i jest dodatni w zakażeniach prątkami niegruźliczymi. Może być fałszywie ujemny u osób wyniszczonych lub otrzymujących leczenie immunosupresyjne. Sytuacja ta dotyczy części chorych na reumatoidalne zapalenie stawów lub spondyloartropatię seronegatywną.

W wywiadzie zebranych od chorych kwalifikowanych do leczenia należy zwrócić uwagę na to, czy chorowali oni w przeszłości na gruźlicę i czy byli wówczas prawidłowo leczeni, na kontakt z chorymi na gruźlicę oraz na inne uwarunkowania sprzyjające zakażeniu prątkami gruźlicy (np. na pobyt w krajach o wysokiej zapadalności na gruźlicę). U wszystkich chorych kwalifikowanych do leczenia antagonistami TNF- α należy wykonać badanie radiologiczne klatki piersiowej. Jeśli w obrazie radiologicznym płuc obecne są zmiany, których powodem może być przebyta lub aktywna gruźlica, to należy wykonać badanie mikrobiologiczne płwociny (odkrtuszanej lub indukowanej). Badanie płwociny na występowanie prątków gruźlicy niezbędne jest także u tych osób z prawidłowym obrazem radiologicznym płuc, które mają objawy przemawiające za gruźlicą. Objawy, na które należy zwrócić uwagę, to dłużej utrzymujący się kaszel (ponad 3 tyg.), odkrtuszanie wydzieliny z domieszką krwi, utratę łąknienia, chudnięcie, poty nocne i bóle w klatce piersiowej [15–17]. Należy także wyjaśnić wszystkie objawy i zmiany sugerujące gruźlicę pozapłucną [18].

Jeżeli chory kwalifikowany do leczenia antagonistami TNF- α nie kaszle i nie ma innych objawów spotykanych w gruźlicy, ma prawidłowy obraz radiologiczny płuc i ujemny wynik testu uwalniania interferonu γ , to może rozpocząć leczenie biologiczne.

Jeżeli chory kwalifikowany do leczenia antagonistami TNF- α nie ma objawów gruźlicy, ma prawidłowy obraz radiologiczny płuc, ale dodatni wynik testu uwalniania interferonu γ , to powinien otrzymać leczenie profilaktyczne, zapobiegające reaktywacji zakażenia prątkami gruźlicy [19]. Chemioprolaktykę gruźlicy należy rozpocząć także, niezależnie od wyniku testu uwalniania interferonu γ , u tych chorych, którzy mieli istotny kontakt z osobą prątkującą.

Jeżeli u chorego kwalifikowanego do leczenia antagonistami TNF- α stwierdza się cechy radiologiczne dawnej gruźlicy i chory może udokumentować przebycie prawidłowego leczenia przeciwgruźliczego, które zakończyło się co najmniej 2 lata przed kwalifikacją do leczenia antagonistami TNF- α , to chory ten nie wymaga leczenia przeciwprątkowego – ani leczniczego, ani pro-

filaktycznego. Powinien być natomiast bardziej wnikliwie badany w trakcie leczenia antagonistami TNF- α . Jeżeli leczenie gruźlicy w przeszłości było niewystarczające lub nie jest udokumentowane, u chorego należy rozpocząć chemioprolaktykę gruźlicy. Jeżeli stwierdza się drobne zmiany włókniste w płucach, to należy zastosować chemioprolaktykę gruźlicy po uzyskaniu ujemnych wyników posiewów płwociny, tzn. po wykluczeniu aktywności procesu.

W chemioprolaktyce gruźlicy zaleca się stosowanie leków przeciwprątkowych wg jednego z następujących schematów terapeutycznych:

- izoniazyd stosowany przez 9 mies.,
- ryfampicyna stosowana przez 4 mies.,
- ryfampicyna i izoniazyd stosowane przez 3 mies.

Jeżeli u chorego kwalifikowanego do leczenia antagonistami TNF- α stwierdza się czynną gruźlicę, to nie powinien być on zakwalifikowany do leczenia antagonistami TNF- α do czasu uzyskania zauważalnych efektów leczenia przeciwgruźliczego, nie wcześniej jednak niż do zakończenia intensywnej fazy leczenia przeciwprątkowego i, jeśli gruźlica była potwierdzona bakteriologicznie, po uzyskaniu informacji o wrażliwości prątków na stosowane leki.

Postępowanie z chorymi leczonymi antagonistami TNF- α

U chorych leczonych antagonistami TNF- α może dojść do nowego zakażenia prątkami gruźlicy lub reaktywacji zakażenia utajonego, niewykrytego podczas kwalifikacji do leczenia.

Z tego względu chorzy leczeni antagonistami TNF- α wymagają szczegółowego nadzoru lekarskiego podczas leczenia. Nadzór taki powinien obejmować:

- badanie radiologiczne klatki piersiowej co rok,
- badanie internistyczne.

W ocenie stanu zdrowia chorych należy zwrócić szczególną uwagę na częste występowanie pozapłucnych form gruźlicy.

W przypadku wykrycia czynnej gruźlicy u chorych leczonych antagonistami TNF- α należy zaprzestać podawania antagonistów TNF- α i rozpocząć pełne leczenie przeciwgruźlicze [20].

Uwagi końcowe

Stosowanie antagonistów TNF- α jest obecnie jedną z najskuteczniejszych metod leczenia reumatoidalnego zapalenia stawów lub spondyloartropatii seronegatywnych. Reaktywacja lub nowe zakażenie prątkami gruźlicy stanowią istotne i ważne powikłania takiego leczenia. Właściwa kwalifikacja chorych do leczenia, przede wszystkim właściwe stosowanie chemioprolaktyki

gruźlicy, pozwala na bezpieczne leczenie większości chorych. Wymaga to dobrej współpracy reumatologa i pulmonologa. Dalsze badania dotyczące szczegółowych aspektów niniejszych zaleceń są niezbędne do ich pełniejszego udokumentowania oraz stałego uaktualniania wskazań.

Piśmiennictwo

1. Winthrop KL, Siegel JN, Jereb J, et al. Tuberculosis associated with therapy against tumor necrosis factor α . *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2968-2974.
2. Mutlu GM, Mutlu EA, Bellmeyer A, Rubinstein I. Pulmonary adverse events of anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Am J Med* 2006; 119: 639-646.
3. Malipeddi AS, Rajendran R, Kallarackal G. Disseminated tuberculosis after anti-TNF- α treatment. *Lancet* 2007; 369: 162.
4. Arend SM, Leyten EMS, Franken WP, et al. A patient with de novo tuberculosis during anti-tumor necrosis factor- α therapy illustrating diagnostic pitfalls and paradoxical response to treatment. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 1470-1475.
5. Beglinger C, Dudler J, Mottet C, et al. Screening for tuberculosis infection before initiation of anti-TNF- α therapy. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 621-622.
6. Kucharz EJ. Reumatoidalne zapalenie stawów: problemy diagnostyczne i terapeutyczne. *Twój Magazyn Rodzinny* 2002; 5: 49-55.
7. Kucharz EJ. Zastosowanie leków biologicznych w leczeniu chorych na reumatoidalne zapalenie stawów lub spondyloartropatie seronegatywne. *Terapia* 2007; 15/12: 9-12.
8. Long R, Gardam M. Tumour necrosis factor-alpha inhibitors and the reactivation of latent tuberculosis infection. *CMAJ* 2003; 168: 1153-1156.
9. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 2122-2127.
10. Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2006 r. Szczuka I (red.). Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 2006.
11. 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: 148-155.
12. Bieber J, Kavanaugh A. Consideration of the risk and treatment of tuberculosis in patients who have rheumatoid arthritis and receive biologic treatments. *Rheum Dis Clin North Am* 2004; 30: 257-270.
13. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345: 1098-1103.
14. Mohan AK, Coté TR, Block JA, et al. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis* 2004; 39: 295-299.
15. Korzeniewska-Koseła M. Rozpoznawanie i leczenie gruźlicy płuc. *Współpraca lekarza rodzinnego z pulmonologiem. Lekarz Rodzinny* 2004; 7-8: 846- 852.
16. Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002; 47: 1860-1866.
17. Lalvani A. Diagnosing tuberculosis infection in the 21st century: new tools to tackle an old enemy. *Chest* 2007; 131: 1898-1906.
18. Lam PhK, LoBue PhA, Perry S, Catanzaro A. Diagnosis of pulmonary and extrapulmonary tuberculosis. In: Reichman and Hershfield's Tuberculosis. *Lung Biology in Health and Disease*. Raviglione MC (ed.), 3rd ed. Informa Healthcare, USA 2006; 155-181.
19. Menzies D, Doherty TM. Diagnosis of latent tuberculosis infection. In: Reichman and Hershfield's Tuberculosis. *Lung Biology in Health and Disease*. Raviglione MC (ed.). 3rd ed. Informa Healthcare, USA 2006; 215-263.
20. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005; 60: 800-805.