

Zapobieganie gruźlicy u chorych leczonych antagonistami czynnika martwicy nowotworów

Prevention of tuberculosis in patients treated with tumour necrosis factor antagonists

Maria Korzeniewska-Koseła

Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie,
kierownik Zakładu dr hab. med. Maria Korzeniewska-Koseła

Słowa kluczowe: antagoniści TNF, gruźlica, latentne zakażenie gruźlicze, chemioprophylaktyka.

Key words: TNF antagonists, tuberculosis, latent tuberculosis infection, chemoprophylaxis.

Streszczenie

Terapia antagonistami czynnika martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor* – TNF) zwiększa ryzyko zachorowania na gruźlicę. Przed podaniem antagonisty TNF należy wykluczyć u chorego aktywną gruźlicę i wykonać test wykrywający zakażenie gruźlicze. Chory oczekujący na leczenie antagonistą TNF powinien mieć wykonane badanie radiologiczne klatki piersiowej i test wydzielania interferonu γ (*interferon- γ -release assay* – IGRA). Niezbędny jest wywiad dotyczący przebytej gruźlicy i obecności czynników ryzyka zakażenia gruźliczego. Zastąpienie próby tuberkulinowej testem IGRA umożliwia skuteczniejsze wykrywanie chorych zakażonych *M. tuberculosis*, którzy wymagają chemioprophylaktyki gruźlicy.

W niniejszym opracowaniu przedstawiono wyniki badań chorobowości na gruźlicę u osób leczonych antagonistami czynnika martwicy nowotworów (*tumour necrosis factor* – TNF). Zawarto także zalecenia postępowania mającego na celu zmniejszenie ryzyka gruźlicy u wszystkich dorosłych chorych otrzymujących terapię anty-TNF i to bez względu na typ przewlekłej choroby zapalnej. Czytelnik znajdzie tutaj uzupełnienie i rozszerzenie wskazówek postępowania, które wcześniej zaprezentowano reumatologom w opracowaniu napisanym przez Kucharza, Korzeniewską-Kosełą i Kotulską [1].

Gruźlica pozostaje ważnym wyzwaniem we współczesnym świecie. W 2007 r. zapadło na nią 9,27 mln osób, a ponad 1,7 mln zmarło z jej powodu [2].

Summary

Tumour necrosis factor inhibition increases the risk of tuberculosis. Active tuberculosis should be excluded and screening for latent tuberculosis infection should be done before commencement of treatment with tumour necrosis factor antagonists. Chest radiography and interferon- γ -release assay (IGRA) should be performed; medical history to screen for TB risk factors should be taken. IGRA use will help to reduce over-use and under-use of preventive treatment in candidates for TNF antagonist therapy. If a patient is diagnosed with latent TB infection, chemopreventive treatment should be introduced.

Okolo 1/3 ludności globu jest zakażona prątkiem gruźlicy. W niesprzyjających zdrowiu warunkach zakażone osoby mogą stać się chorymi. Na gruźlicę choruje 10% zakażonych *Mycobacterium tuberculosis* [3]. W krajach o małej zapadalności na gruźlicę większość nowych przypadków choroby jest wynikiem reaktywacji wcześniej nabytego zakażenia, gdyż obecnie ryzyko pierwotnego zakażenia jest tam małe [4]. W Polsce, podobnie jak w wielu rozwiniętych krajach, największa zapadalność na gruźlicę występuje w starszych grupach wiekowych [5]. Prawdopodobieństwo reaktywacji gruźlicy wzrasta w stanach obniżonej odporności organizmu, a takim stanem jest starzenie się, co utwierdza w przekonaniu, że w Polsce, podobnie jak i w innych rozwiniętych społeczeństwach, głównym mechani-

Adres do korespondencji:

dr hab. med. Maria Korzeniewska-Koseła, Zakład Epidemiologii i Organizacji Walki z Gruźlicą, Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, ul. Płocka 26, 01-138 Warszawa, tel. +48 22 431 21 23; e-mail: m.korzeniewska@igichp.edu.pl

Praca wpłynęła: 16.11.2009 r.

zmem pojawiania się aktywnej postaci choroby jest reaktywacja dawnego zakażenia.

Badanie, którego celem było oszacowanie odsetka osób zakażonych prątkiem gruźlicy na podstawie dodatniego wyniku testu QuantiFERON TB Gold, wykazało, że w polskiej populacji jest to 22,4%. Odsetek ten bardzo się różni w zależności od wieku. W grupie wiekowej osób do 24 lat wynosi 7,7%, natomiast w zbiorowości osób powyżej 60. roku życia osiąga wartość aż 47,4% [6].

Ryzyko gruźlicy u chorych leczonych antagonistami czynnika martwicy nowotworów

Leki działające antagonistycznie do TNF, dawna nazwa TNF- α , są stosowane w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych o podłożu autoimmunologicznym, przede wszystkim w leczeniu reumatoidalnego zapalenia stawów, spondyloartropatii seronegatywnych, młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, choroby Leśniowskiego i Crohna oraz łuszczycy. Czynniki martwicy nowotworów, wytwarzany głównie przez monocyty i makrofagi, jest jedną z głównych cytokin odpowiedzi zapalnej. Leki hamujące działanie TNF są albo przeciwciałami monoklonalnymi blokującymi tę cytokinę (infliksymab, adalimumab), albo rozpuszczalnymi receptorami dla TNF połączonymi z fragmentem Fc przeciwciała IgG (etanercept) [1, 7, 8].

U chorych leczonych antagonistami TNF występuje większe prawdopodobieństwo zachorowania na gruźlicę niż w ogólnej populacji i większe niż u chorych nieotrzymujących antagonistów TNF. Większość danych o gruźlicy w grupie osób leczonych antagonistami TNF jest zebranych od chorych na reumatoidalne zapalenie stawów. Zapadalność na gruźlicę jest w grupie takich chorych 2–9 razy większa niż w całej populacji i różni się w zależności od kraju pochodzenia osób [9, 10]. W większości przypadków choroby nie ma podstaw, aby przypuszczać, że do zakażenia *M. tuberculosis* doszło w czasie leczenia anty-TNF. Dane epidemiologiczne wskazują, że w krajach o małej zapadalności na gruźlicę, choroba ta u osób leczonych antagonistami TNF jest wynikiem reaktywacji wcześniejszego zakażenia, istniejącego w stanie latencji. Za taką hipotezę przemawia starszy wiek chorych oraz mała w tych społeczeństwach szansa kontaktu z osobą chorą na gruźlicę. Skutkiem powyższych ustaleń jest adresowane do lekarzy zalecenie wykrywania latentnego zakażenia *M. tuberculosis* i profilaktyczne leczenie gruźlicy jeszcze przed rozpoczęciem terapii antagonistą TNF, aby zmniejszać ryzyko pojawienia się aktywnej formy choroby [11].

Do reaktywacji gruźlicy może dojść po różnym okresie leczenia anty-TNF, najczęściej jednak w ciągu pierwszych 6 miesięcy. U pacjentów leczonych antago-

nistami TNF gruźlica często ma postać pozapłucną, rozsianą, wielonarządową, o gwałtownie postępujących zmianach. W przypadku zakażenia *de novo* w trakcie leczenia antagonistą TNF gruźlica ujawnia się po krótkim czasie [12, 13].

Wszystkie dostępne leki antagonistyczne do TNF zwiększają ryzyko gruźlicy, za czym przemawiają dane z rejestrów. Jest to wspólna cecha tej grupy leków i postępowanie zmniejszające ryzyko gruźlicy w czasie terapii jest niezbędne przed podaniem każdego z antagonistów TNF [8, 9, 14–17]. Nie ma dotychczas perspektywnych kontrolowanych badań porównawczych poszczególnych leków.

Rola ziarniny w obronie przeciwko zakażeniu prątkiem gruźlicy

Czynnik martwicy nowotworów i receptory dla niego są ważnymi regulatorami proliferacji komórek immunologicznych, długości ich życia, różnicowania się i apoptozy. Czynniki martwicy nowotworów aktywuje makrofagi do niszczenia prątków, pobudza wytwarzanie chemokin, które przyciągają komórki jednojądrowe tworzące ziarninę, pobudza rozwój i utrzymuje integralność ziarniny. Ziarnina, zbudowana z makrofagów, komórek nabłonkowych i olbrzymich pochodzących z makrofagów oraz z limfocytów ogranicza zakażenia wywołane przez prątki kwasooporne. Badania na modelu zwierzęcym wykazały rolę TNF w hamowaniu rozmnażania się prątków. Czynniki martwicy nowotworów wydłuża życie makrofagów i zapobiega dezorganizacji ziarniny. Podawanie przeciwciał anty-TNF myszom chorym na gruźlicę powoduje zwiększenie liczby prątków, uszkodzenie ziarniny i szybszą śmierć zwierząt [3, 8, 9].

Latentne zakażenie gruźlicze

Latentne (utajone) zakażenie gruźlicze jest stanem równowagi, w którym układ odpornościowy utrzymuje prątki w stanie uśpienia, nie dopuszczając do aktywnej choroby. Prątki gruźlicy mogą pozostawać w stanie uśpienia przez wiele lat. Gdy odpowiedź immunologiczna zostaje zaburzona, prątki rozmnażają się i rozsiewają. Latentne zakażenie nie wywołuje objawów ani zmian radiologicznych [16, 18, 19], dlatego nie istnieje możliwość bezpośredniego ujawnienia prątków gruźlicy w stadium latencji. Diagnostyka latentnego zakażenia gruźliczego polega zatem na pośrednich metodach: na stosowaniu próby tuberkulinowej i na przeprowadzaniu testu opartego na pomiarze wydzielania interferonu γ [19].

Próba tuberkulinowa

Przez prawie sto lat próba tuberkulinowa pozostawała jedyną metodą wykrywania zakażenia prątkami

gruźlicy. Standardowym sposobem wykonania próby tuberkulinowej jest test Mantoux. Obserwowalną reakcję komórkową wyzwała śródskórne wstrzyknięcie oczyszczonego preparatu antygenowego otrzymanego z hodowli *M. tuberculosis* i zawierającego mieszaninę różnych białek. Preparat jest wstrzykiwany na grzbietową powierzchnię przedramienia. Reakcja zaczyna się po 6–8 h, a największą postać przybiera po 48–72 h. Intensywność odczynu skórny jest mierzona średnicą nacieku (nie rumienia!) i przedstawiana w milimetrach. Próba tuberkulinowa dość trafnie wykrywa zakażenie gruźlicze w różnych grupach ryzyka, co zostało potwierdzone w wielu badaniach zrealizowanych na dużych zbiorowościach [3, 19–21].

Wykrywanie zakażenia prątkami gruźlicy metodą próby tuberkulinowej było i jest wykonywane u kandydatów do leczenia antagonistami TNF. Do chemioprophylaktyki zakażenia gruźliczego kwalifikowani są chorzy z odczynem tuberkulinowym o średnicy ≥ 5 mm. Chemioprophylaktyka u tych osób znacząco zmniejsza ryzyko zachorowania na gruźlicę w czasie terapii anty-TNF. Uznanie za dodatni odczynu o średnicy ≥ 5 mm, nie zaś ≥ 10 mm, ani tym bardziej ≥ 15 mm, zapewnia dużą czułość testu kosztem jego specyficzności. Do leczenia profilaktycznego kwalifikuje się większość osób z rzeczywście dodatnim wynikiem próby. Jednocześnie niski „punkt odcięcia” dla dodatniej wartości odczynu kwalifikuje do chemioprophylaktyki osoby z odczynem fałszywie dodatnim, czyli osoby w rzeczywistości niezakażone [19, 22].

W sytuacji uzyskania ujemnego odczynu tuberkulinowego niektórzy eksperci zalecają powtórzenie próby [17, 23, 24], jednak postępowanie takie nie wydaje się uzasadnione. Przy powtarzaniu próby tuberkulinowej występuje efekt wzmocnienia (*boosting*), który wcale nie oznacza zakażenia gruźliczego [3].

Wady próby tuberkulinowej

Próba tuberkulinowa ma znaczne ograniczenia. Już w samym odczytywaniu wyniku jest miejsce na arbitralność. Odmienne odczytanie wyników próby przez różne osoby zdarza się szczególnie często w przypadku małej średnicy nacieku zapalnego. Odczyn tuberkulinowy może być fałszywie dodatni lub fałszywie ujemny z powodów immunologicznych. Stosowana do próby tuberkulinowej mieszanina antygenów zawiera zarówno antygeny swoiste dla *M. tuberculosis*, jak i antygeny nieswoiste. Wśród nieswoistych są antygeny wspólne dla prątków gruźlicy i licznych prątków niegruźliczych, w tym atentowanych prątków *M. bovis*, wykorzystywanych w szczepionce BCG. Próba tuberkulinowa ma obniżoną swoistość z powodu reakcji krzyżowych

między antygenami wspólnymi dla różnych typów prątków [25].

W Turcji, której mieszkańcy poddawani są powtarzanym szczepieniom BCG, a zapadalność na gruźlicę w ostatnich latach wynosiła około 30/100 000 osób, zalecono 9-miesięczną chemioprophylaktykę izoniazidem na podstawie odczynu tuberkulinowego ≥ 5 mm lub zmian włóknistych w badaniu radiologicznym płuc u 635 spośród 770 badanych osób. Nie obserwowano różnicy występowania dodatniego odczynu tuberkulinowego między osobami poddanymi wcześniej immunosupresji i niepoddanymi takiemu postępowaniu. Rezultat przeprowadzenia chemioprophylaktyki przy niewątpliwie nadmiernej rozpoznawalności gruźliczego zakażenia okazał się pozytywny. Gruźlica rozwinęła się tylko u 6 chorych, spośród których aż połowa niewłaściwie stosowała leczenie profilaktyczne [2, 26].

Czułość próby tuberkulinowej staje się mniejsza w stanach upośledzonej odpowiedzi immunologicznej – w rezultacie choroby i leczenia immunosupresyjnego oraz w podeszłym wieku. Anergia tuberkulinowa i fałszywie ujemne odczyny próby pojawiają się u osób w 6. dekadzie życia i starszych. Szczyt nowych zachorowań na reumatoidalne zapalenie stawów występuje właśnie w takim wieku: u kobiet między 55. a 64. rokiem życia, u mężczyzn zaś między 65. a 75. rokiem życia [27]. Chorzy na chorobę Leśniowskiego i Crohna mają ujemne odczyny skórne z powodu anergii stwierdzonej w tej chorobie [28]. Próba tuberkulinowa nie ma kontroli dodatniej, dlatego zdarza się, że nie wiadomo, czy ujemny wynik testu jest konsekwencją immunosupresji, nieprawidłowego wykonania testu, czy też nieobecności zakażenia *M. tuberculosis*.

Z powyższych ustaleń wynika, że uzależnianie decyzji o podjęciu chemioprophylaktyki od wyniku próby tuberkulinowej może prowadzić zarówno do nadmiernego rozpoznawania zakażenia gruźliczego i niepotrzebnej chemioprophylaktyki, jak i do niewykrywania takiego zakażenia u osób z zaburzeniami odporności [20]. Chemioprophylaktyka gruźlicy jest konieczna u chorych z prawdopodobieństwem zakażenia prątkiem gruźlicy, którzy będą leczeni antagonistą TNF. Jednocześnie trzeba pamiętać, że chemioprophylaktyka naraża chorych na niepożądane działania leków przeciwprątkowych i na dłuższe pozostawanie bez terapii anty-TNF. Nietrafność próby tuberkulinowej przy wykrywaniu zakażenia *M. tuberculosis* powoduje, że coraz powszechniej zaleca się wykonywanie testów IGRA u kandydatów do leczenia anty-TNF [29]. Zaletą tych testów jest specyficzność dla zakażenia gruźliczego i większa czułość w stanach immunosupresji. Za szwajcarskimi badaczami twierdzą zatem, że przyszedł czas, żeby pożegnać „starego przyjaciela”, czyli test tuberkulinowy [20].

Testy IGRA

W rezultacie badań nad genomem prątków gruźlicy opracowano ostatnio testy oparte na pomiarze interferonu γ , cytokiny wydzielanej przez uczulone komórki T po kolejnym kontakcie z antygenami prątka gruźlicy. Nazwa tych testów jest skrótem od pierwszych liter angielskiego określenia *interferon- γ release assay*, czyli IGRA. W powszechnym użyciu są dwa typy testów IGRA – dwie komercyjne postacie testów mierzących wydzielanie IFN- γ z uczulonych limfocytów T po stymulacji antygenami *M. tuberculosis*. Używane antygeny (ESAT-6 i CFP-10, z dodatkowym antygenem TB7.7 stosowanym w QuantiFERON-Gold In Tube) są niemal doskonale specyficzne dla *M. tuberculosis complex* (*M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*). Swoistość testów IGRA u osób szczepionych BCG, które nie miały jeszcze kontaktu z gruźlicą, jest duża i wynosi 96–100%. Jest tak, ponieważ wymienionych antygenów nie mają prątki niegruźlicze, z wyjątkiem *M. szulgai*, *M. kansasii*, *M. marinum*. Co najważniejsze, używane w testach IGRA antygeny nie występują w żadnym z atutowanych szczepów *M. bovis* – BCG. Na wynik testu IGRA nie wpływa kontakt z większością prątków niegruźliczych [3, 30].

Pierwszy z komercyjnych testów IGRA oparty jest na technologii ELISA i mierzy stężenie IFN- γ wydzielanego po inkubacji pełnej krwi ze specyficznymi antygenami (QuantiFERON-TB Gold i QuantiFERON-TB Gold In Tube, Cellestis). W drugim z dostępnych testów IGRA zastosowano metodę ELISPOT (skrót od *enzyme-linked immunospot assay*) i pomiar liczby limfocytów wydzielających IFN- γ , uwidaczniających się po inkubacji komórek jednojądrowych z krwi obwodowej z antygenami jako zabarwione punkty (T-SPOT.TB, Oxford Immunotec). Oba testy wymagają tylko jednej wizyty badanej osoby. Wynik każdego z testów nie zależy od osoby odczytującej, oba mogą być powtarzane bez efektu wzmocnienia, a szczepienie BCG nie ma wpływu na ich wynik. Oznacza to, że inaczej niż w próbie tuberkulinowej, testy IGRA nie dają wyników fałszywie dodatnich u osób szczepionych BCG. U osób bez zaburzeń odporności oba testy mają diagnostyczną czułość co najmniej równą czułości odczynu tuberkulinowego. Istnieje pozytywna korelacja wyników testów IGRA z czasem trwania oraz bliskością kontaktu z chorym na gruźlicę. Co więcej, jest to silniejsza korelacja niż w przypadku próby tuberkulinowej. Testy IGRA mają przewagę nad próbą tuberkulinową także przy wykrywaniu zakażenia gruźliczego u osób w immunosupresji. Wykazano większą czułość obu testów IGRA u chorych z umiarkowanym upośledzeniem odporności, które powoduje monoterapia kortykosteroidami i azatio-pryną [31, 32].

Wady testów IGRA

W rzadkich sytuacjach wyniki badania testem IGRA są nieokreślone i fałszywie ujemne. Przyczyną małego wydzielania interferonu γ w kontroli dodatniej i tym samym przyczyną trudnych interpretacyjnie wyników testu IGRA są techniczne błędy postępowania osób wykonujących badanie. Przechowywanie próbki w lodówce, oziębienie przed inkubacją, nieodpowiedni transport bez ochrony przed zimnem powodują anergię komórkową. Kolejną przyczyną jest rzeczywista limfopenia, np. w wyniku kortykosteroidoterapii i immunosupresji.

Częstość nieokreślonych, niekonkluzywnych wyników jest mniejsza przy stosowaniu drugiego z testów IGRA, tj. T-SPOT.TB. Liczba użytych limfocytów jest w tym teście stała, niezależnie od limfopenii krwi obwodowej. Co więcej, w teście tym stosowane jest większe stężenie środka stymulującego.

Testy IGRA, tak jak i odczyn tuberkulinowy, nie pozwalają na odróżnienie latentnego zakażenia prątkiem gruźlicy od aktywnej choroby. Nie pokazują różnicy między zakażeniem niedawnym, stanowiącym największe ryzyko rozwoju choroby, i zakażeniem odległym w czasie. Słabością testów IGRA jest brak badań pokazujących, w jakim czasie po zakażeniu *M. tuberculosis* wynik testu IGRA staje się dodatni. Tymczasowo przyjmowane jest założenie, że dzieje się to mniej więcej po takim samym czasie, jak w teście próby tuberkulinowej. Odczyn tuberkulinowy staje się dodatni po upływie 2–8 tygodni od zakażenia *M. tuberculosis* [33, 34].

Kolejnymi, niewyjaśnionymi do tej pory zagadnieniami są rozbieżności wyniku testu IGRA i próby tuberkulinowej u osób nieszczepionych BCG, różnice wyników uzyskiwanych w obu typach testów IGRA, obserwowana niekiedy zmienność w czasie wyników testu IGRA przy powtarzanym badaniu. Problemem jest brak rozciągniętych w czasie obserwacji potwierdzających prognozytyczną trafność testów IGRA. Ponadto testy IGRA wymagają dobrego wyposażenia laboratoryjnego [20, 33].

Trafność testów IGRA przy wykrywaniu zakażenia gruźliczego u kandydatów do leczenia anty-TNF

Panuje powszechna opinia o dużej trafności testu IGRA w identyfikowaniu chorych, którzy powinni być poddani profilaktycznemu leczeniu gruźlicy przed podaniem antagonisty TNF. Próba tuberkulinowa nie jest w tej grupie właściwym badaniem wykrywającym latentne zakażenie gruźlicze, ponieważ niemal wszyscy chorzy na przewlekłe choroby zapalne przyjmują leki immunosupresyjne, oczekując na leczenie anty-TNF.

Powyższe przekonanie ekspertów poparte jest coraz liczniejszymi badaniami. Wykazano silny związek dodatniego wyniku testów opartych na pomiarze interferonu γ (IGRA) z czynnikami ryzyka zakażenia gruźliczego; związek silniejszy niż w przypadku dodatniego odczynu tuberkulinowego. Z kolei dodatni odczyn tuberkulinowy jest silnie skorelowany z przebyłym szczepieniem BCG [34–39].

Zalety testu IGRA u kandydatów do terapii anti-TNF szczepionych BCG przedstawiono w opracowaniu Laffitte'a i wsp. [40]. Odmianą T-SPOT.TB testów IGRA udało się wykryć zakażenie gruźlicze u 20% (10/50) chorych na łuszczycę, zbadanych przed planowanym leczeniem antagonistą TNF; 90% tych osób było zaszczepionych BCG. Dla porównania, dodatni odczyn tuberkulinowy ≥ 5 mm stwierdzono u 40% chorych z tej grupy. Dodatni wynik testu IGRA pozostawał w silniejszym korelacyjnym związku z czynnikiem ryzyka gruźlicy, jakim był kontakt z osobą chorą na gruźlicę w rodzinie lub w miejscu pracy, oraz z objawami przebytej gruźlicy w radiologicznym obrazie płuc.

Znanym zjawiskiem u chorych na przewlekłe choroby zapalne są ujemne odczyny tuberkulinowe występujące mimo radiologicznych pozostałości przebytej gruźlicy [41]. Zdarzały się nawet zachorowania na gruźlicę u osób ze stwierdzonym ujemnym odczynem tuberkulinowym.

W jednym z badań przeprowadzonych w Stanach Zjednoczonych ujemny odczyn tuberkulinowy miało aż 34 ze 130 osób zgłoszonych między listopadem 2001 r. i czerwcem 2006 r., chorych na gruźlicę rozpoznaną podczas leczenia anti-TNF (próbę tuberkulinową wykonano przed leczeniem antagonistą TNF tylko u połowy osób) [42]. Podobne spostrzeżenia mieli inni badacze. W grupie 43 chorych na reumatoidalne zapalenie stawów zdarzyły się 4 przypadki gruźlicy u osób ze wstępnie ujemnym odczynem tuberkulinowym [43]. Częste zjawisko anergii tuberkulinowej u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów potwierdziło badanie przeprowadzone w Peru. U chorych na reumatoidalne zapalenie stawów średnica odczynu tuberkulinowego była istotnie mniejsza (średnia wielkość odczynu 4,5 vs 11,5 mm; $p < 0,01$), natomiast odsetek odczynów < 5 mm był istotnie wyższy – 79/112 (70,6%) vs 25/96 (26%); $p < 0,01$ – w porównaniu z osobami zdrowymi, bez zaburzeń odporności [44].

Specyficzność testów IGRA i przewaga ich czułości nad czułością próby tuberkulinowej w wykrywaniu zakażenia gruźliczego – pokazana w grupie chorych na przewlekłe choroby zapalne – sprawiają, że testy te zastępują próbę tuberkulinową w wykrywaniu zakażenia gruźliczego u chorych zakwalifikowanych do leczenia antagonistą TNF [3, 12, 29, 32, 34, 35, 39, 44–46].

Leczenie profilaktyczne zmniejszające ryzyko gruźlicy u osób leczonych antagonistami czynnika martwicy nowotworów

Chemioprofilaktyka osób zakażonych prątkiem gruźlicy znacznie zmniejsza ryzyko wystąpienia gruźlicy w czasie terapii anti-TNF, jednak nawet mimo profilaktycznego leczenia, zdarzają się zachorowania na gruźlicę w tej grupie chorych. Skuteczność chemioprofilaktyki przy dobrej współpracy chorego i stosowaniu zaleconego leczenia sięga 90% [47–49]. Leczeniem z wyboru jest podawanie przez 9 miesięcy izoniazydu, w dawce 5 mg/kg m.c. raz na dobę, nie więcej niż 300 mg. Inną możliwością jest łączne podawanie izoniazydu i ryfampicyny w dawce 10 mg/kg m.c. na dobę, nie większej niż 600 mg, przez 3 miesiące. Przy nietolerancji izoniazydu można podać samą ryfampicynę; leczenie takie trwa 4 miesiące. Ryfampicyna wchodzi w znaczące reakcje z wieloma lekami, co może utrudniać jej stosowanie. Chemioprofilaktyka inna niż izoniazydem ma porównywalną skuteczność w różnych populacjach osób zakażonych prątkiem gruźlicy, jednakże nie była dotychczas dostatecznie oceniona u chorych leczonych antagonistami TNF [3, 34, 35, 50–52].

Wydaje się, że im dłużej trwa przyjmowanie leków przeciwprątkowych przed rozpoczęciem terapii anti-TNF, tym lepiej; nie ma jednak badań, które by taką tezę potwierdzały. Ze względu na wyeliminowanie zagrożenia gruźlicą optymalne jest podanie inhibitora TNF dopiero po zakończeniu chemioprofilaktyki [53].

Długie oczekiwanie na terapię anti-TNF szkodzi choremu, dlatego uznano, że podanie inhibitora TNF możliwe jest już po 1–2 miesiącach chemioprofilaktyki. Po tym czasie wiadomo, że chemioprofilaktyka jest dobrze tolerowana i że będzie przyjęta w całości [11, 34].

Gruźlica w czasie leczenia antagonistą czynnika martwicy nowotworów

Objawy gruźlicy u osób leczonych antagonistą TNF są nietypowe i w połowie przypadków mają pozapłucną postać, dlatego u osób niezgłaszających objawów nie jest uzasadnione regularne wykonywanie badania RTG płuc. Taki chory powinien znać objawy wskazujące na gruźlicę; powinien być poinformowany, że są to: osłabienie, gorączka, kaszel, powiększenie obwodowych węzłów chłonnych. Nie ma też uzasadnienia dla powtarzania testu IGRA na zakończenie chemioprofilaktyki i kontrolnie w czasie leczenia anti-TNF. Można powtórzyć IGRA, gdy chory, który miał ujemny wynik testu przed rozpoczęciem terapii antagonistą TNF, ma kontakt z chorym na gruźlicę podczas tego leczenia [3, 34, 54].

W trakcie podawania leków anty-TNF nie można zapominać o zagrożeniu gruźlicą także u chorych, którzy przeszli chemioprophylaktykę. Należy pamiętać, że gruźlica u osób z immunosupresją często ma postać pozapłucną, jest gruźlicą kości, ośrodkowego układu nerwowego czy wątroby. Może atakować kilka narządów, dając przy tym różnorodne objawy. Jeśli są podstawy do dopuszczenia hipotezy o gruźlicy innych narządów niż płuca, należy wystąpić do badania mikrobiologicznego materiał pobrany od chorego – tkankę, ropę, płyn z jam ciała. Wybór miejsca pobrania materiału diagnostycznego i badań obrazowych zależy od rodzaju objawów oraz wyników badania fizykalnego. Zalecenie obserwowania objawów gruźlicy dotyczy nawet 12 miesięcy po zakończeniu terapii infliksymabem. W początkach leczenia antagonistami TNF dochodziło do zbyt późnego rozpoznawania aktywnej gruźlicy [12, 53, 55].

Przy podejrzeniu gruźlicy zaleca się przerwanie leczenia anty-TNF i wyjaśnienie przyczyny objawów. Jeśli obraz kliniczny przemawia za gruźlicą, uzasadnione jest podanie leków przeciwprątkowych, bez czekania na wyniki posiewów z pobranych materiałów diagnostycznych. Ponowne podanie antagonisty TNF może nastąpić po zakończeniu leczenia przeciwprątkowego. Jeśli jednak długa przerwa w leczeniu anty-TNF stanowi zagrożenie dla chorego, dopuszczony jest powrót do terapii anty-TNF wcześniej, po zastosowaniu leków przeciwprątkowych i uzyskaniu poprawy klinicznej [34, 35].

Po nagłym zaprzestaniu podawania antagonisty TNF i odbudowie odpowiedzi immunologicznej mogą wystąpić groźne dla chorego reakcje paradoksalne polegające na gwałtownym nasileniu objawów gruźlicy [14].

Zalecenia

Postępowanie zmniejszające ryzyko gruźlicy w czasie leczenia antagonistą czynnika martwicy nowotworów

Wszystkie przedstawione niżej zalecenia są zgodne z zaleceniami wdrażanymi w innych krajach [11, 34, 35, 50].

Przed podaniem antagonistów TNF należy:

- 1) wykluczyć aktywną gruźlicę,
- 2) wykryć zakażenie gruźlicze,
- 3) jeśli są wskazania, rozpocząć leczenie latentnego zakażenia gruźliczego (chemioprophylaktyka).

U każdego chorego zaleca się wykonanie:

- 1) badania radiologicznego płuc,
- 2) wywiadu dotyczącego przebytej gruźlicy i czynników ryzyka zakażenia gruźliczego, takich jak:
 - znany kontakt z chorym na gruźlicę,
 - podróże do krajów o dużej zapadalności na gruźlicę,

- pobyt lub praca w więzieniu, schroniskach dla bezdomnych,
- 3) badania klinicznego (objawy, badanie fizykalne),
 - 4) testu IGRA.

Postępowanie w przypadku nieokreślonego wyniku testu IGRA

Jeśli wynik testu jest nieokreślony (brak reakcji na miogen), to należy badanie powtórzyć w celu wyeliminowania technicznych błędów. Gdy kolejne badanie daje niekonkluzywny rezultat, jest to oznaka zaburzeń immunologicznych uniemożliwiających wykrycie testem IGRA zakażenia prątkiem gruźlicy i wskazanie do wykonania próby tuberkulinowej. Zaznaczyć trzeba, że nieokreślone wyniki testów IGRA obserwowano zwykle u osób mających ujemny odczyn tuberkulinowy. Jeśli badany wie, że był w przeszłości narażony na kontakt z gruźlicą, to wymaga chemioprophylaktyki niezależnie od wyniku testów i nie ma potrzeby wykonywania dodatkowo próby tuberkulinowej.

Wskazania do wykonania próby tuberkulinowej:

1. Gdy wynik testu IGRA jest nieokreślony także po powtórzeniu badania.

Jeśli test IGRA jest niedostępny, to postępowanie opiera się na wyniku próby tuberkulinowej. Średnica odczynu tuberkulinowego ≥ 5 mm stanowi dodatni wynik próby tuberkulinowej i wyznacza postępowanie takie, jak w przypadku dodatniego wyniku w teście IGRA.

Postępowanie w przypadku nieprawidłowego obrazu radiologicznego klatki piersiowej

Jeśli chory ma zmiany płucne w badaniu radiologicznym wskazujące na gruźlicę, zarówno aktywną, jak wcześniej przebytą, jest to wskazanie do mikrobiologicznych badań płwociny (materiałów pobranych w czasie bronchoskopii, jeśli chory nie wykrztusza płwociny) na obecność prątków gruźlicy.

Wybór postępowania przed podaniem antagonisty czynnika martwicy nowotworów

I. Leczenie antagonistą czynnika martwicy nowotworów bez potrzeby chemioprophylaktyki gruźlicy:

1. Chorzy z prawidłowym obrazem radiologicznym płuc i z ujemnym wynikiem testu IGRA, którzy nie mają objawów wskazujących na możliwość gruźlicy i nie podają czynników ryzyka zakażenia gruźliczego, mogą niezwłocznie rozpocząć terapię anty-TNF.

2. Chorzy leczeni w przeszłości z powodu gruźlicy i o których wiadomo, że ich leczenie było prowadzone prawidłowo, bez objawów wskazujących na wznowę choroby, z ujemnymi wynikami badania mikrobiologicznego płwociny. Wynik testu IGRA nie wpływa na decyzję w tej grupie chorych i badanie nie musi być wykonane.

II. Leczenie antagonistą czynnika martwicy nowotworów po rozpoczęciu chemioprolaktyki gruźlicy:

Antagonista TNF może być podany po miesiącu chemioprolaktyki, jeśli jest ona dobrze tolerowana i stosowana bez przerw.

A. Chemioprolaktyka bez potrzeby wcześniejszych badań mikrobiologicznych wykluczających aktywność choroby:

1. Chorzy z prawidłowym obrazem radiologicznym płuc, bez objawów wskazujących na możliwość gruźlicy, którzy mają dodatni wynik testu IGRA.
2. Chorzy z prawidłowym obrazem radiologicznym płuc, bez objawów wskazujących na możliwość gruźlicy, którzy mają ujemny bądź nieokreślony wynik IGRA i w przeszłości byli narażeni na kontakt z chorym na gruźlicę.
3. Chorzy z prawidłowym obrazem radiologicznym płuc i bez objawów wskazujących na możliwość gruźlicy, z nieokreślonym wynikiem IGRA, którzy mają odczyn tuberkulinowy ≥ 5 mm.

B. Chemioprolaktyka dopiero po wykonaniu badań mikrobiologicznych i wykluczeniu aktywności gruźlicy:

4. Chorzy, którzy mają ślady po przebytej nieleczonej i już nieaktywnej gruźlicy (zwapnienia, drobne zwłóknienia w szczytach płuc lub zgrubienia opłucnej), bez objawów aktywnej choroby. Wobec takich chorych zaleca się mikrobiologiczne badania płwociny (rozmaży i posiewy). Leczenie profilaktyczne można rozpocząć w sytuacji, gdy znane są wyniki posiewów płwociny wykluczające aktywną gruźlicę. Wynik IGRA nie wpływa na decyzję. Przy niejasnym obrazie radiologicznym płuc pomocna jest tomografia komputerowa o wysokiej rozdzielczości, która może wykazać objawy aktywności choroby (Aneks [54]).
5. Chorzy leczeni w przeszłości na gruźlicę, bez dowodu na poprawność leczenia, po wykluczeniu aktywności procesu badaniami mikrobiologicznymi [48].

Uwagi:

- Lekarze innych specjalności powinni współpracować podczas wykrywania zakażenia gruźliczego

i wykluczania aktywnej choroby ze specjalistami chorób płuc.

- Chorzy bez zmian w badaniu radiologicznym płuc, którzy kaszlą, powinni mieć wykonane badania mikrobiologiczne płwociny (materiałów pobranych w czasie bronchoskopii).
- Na koniec chemioprolaktyki zaleca się powtórzenie badania radiologicznego płuc.
- Z powodu hepatotoksyczności izoniazidu i/lub ryfampicyny chory poddany chemioprolaktyce wymaga regularnej oceny wybranych wskaźników laboratoryjnych. Powinien znać zagrożenia terapii przeciwgruźliczej i aż do wyjaśnienia przerwać przyjmowanie leku przeciwprątkowego w przypadku wystąpienia niechęci do jedzenia, nudności, wymiotów i/lub bólów brzucha. Zwiększenie aktywności aminotransferaz trzykrotnie powyżej górnej granicy normy jest wskazaniem do przerywania leczenia w oczekiwaniu na normalizację tych wskaźników.

III. Wykrycie u chorego kwalifikowanego do leczenia antagonistą czynnika martwicy nowotworów aktywnej gruźlicy

W przypadku wykrycia aktywnej gruźlicy należy rozpocząć leczenie przeciwprątkowe. Chorzy ci mogą rozpocząć leczenie antagonistą TNF po zakończeniu leczenia przeciwprątkowego. Dopuszcza się, jeśli przebieg choroby zapalnej tego wymaga, rozpoczęcie terapii antagonistą TNF jeszcze w czasie leczenia przeciwprątkowego, najwcześniej po zakończeniu fazy intensywnej, tzn. po dwóch miesiącach leczenia przy właściwej współpracy chorego. Jeśli gruźlica jest potwierdzona bakteriologicznie, należy czekać z podaniem antagonisty TNF do uzyskania wyników lekowrażliwości i przekonania się, że prątki gruźlicy są wrażliwe na podane leki.

IV. Gruźlica w czasie leczenia antagonistą czynnika martwicy nowotworów

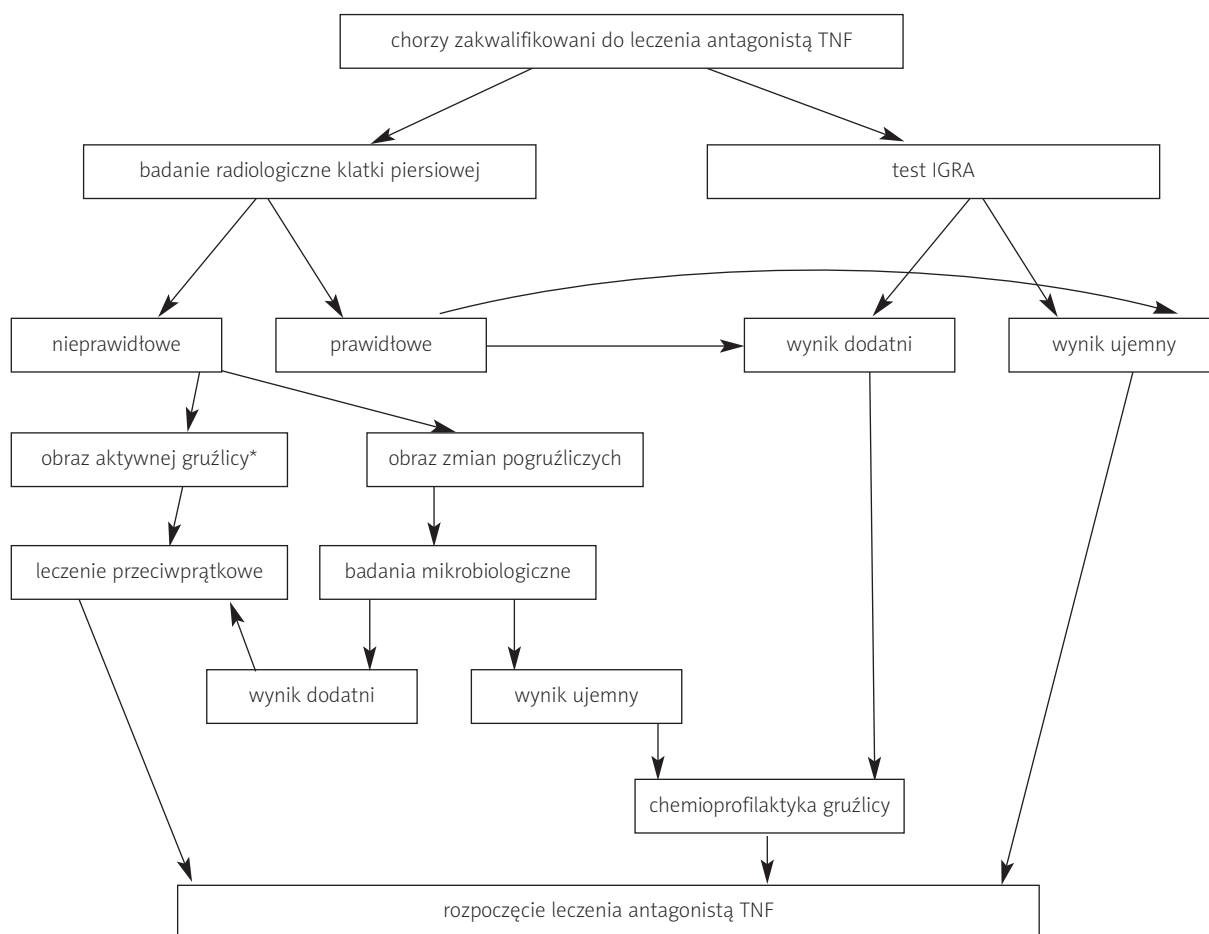
Gruźlicę występującą podczas leczenia antagonistą TNF opisano na stronach 8, 9.

Na rycinie 1 przedstawiono schemat postępowania w zapobieganiu gruźlicy u chorych leczonych antagonistami TNF.

Aneks [54]

Objawy gruźlicy

Gruźlica płuc może początkowo przebiegać bezobjawowo lub z niewielkimi objawami. Najczęstszym objawem choroby jest kaszel, suchy lub z wykrztusza-



* Przy podejrzeniu aktywnej gruźlicy płuc należy wykonać badania mikrobiologiczne płwociny i/lub materiału uzyskanego podczas bronchoskopii. Ujemne wyniki badań mikrobiologicznych nie wykluczają rozpoznania choroby.

Ryc. 1. Schemat postępowania zapobiegającego gruźlicy u chorych leczonych antagonistami TNF.

Fig. 1. Prevention of tuberculosis in patients treated with TNF antagonists.

niem. Jeśli chory kaszle dłużej niż trzy tygodnie, powinien być traktowany jako podejrzany o gruźlicę. Wystąpić mogą krwiopłucia oraz bóle opłucnowe.

Ogólne objawy gruźlicy to: gorączka, osłabienie, brak łaknienia, zmniejszenie masy ciała, hepatomegalia, splenomegalia, powiększenie węzłów chłonnych. Badanie fizykalne klatki piersiowej zwykle jest bez znaczenia; możliwe są trzeszczenia, objawy nacieku mięszonego i zjawiska wywołane obecnością wysięku opłucnowego.

W gruźlicy osierdzia występuje tachykardia, hepatomegalia, *pulsus paradoxus*, tarcie osierdziowe. W badaniu brzucha można wykryć płyn w jamie brzusznej i/lub masę w jamie brzusznej.

W gruźlicy opon mózgowo-rdzeniowych występują zmiany zachowania, bóle głowy oraz drgawki.

W gruźlicy układu kostno-szkieletowego występują obrzęki stawów i umiejscowiony ból.

W gruźlicy układu moczowego pokazuje się jałowy ropomocz, powtarzają się objawy zakażenia dróg moczowych.

Badania diagnostyczne w gruźlicy

Badanie radiologiczne klatki piersiowej

Najczęstszym zjawiskiem w gruźlicy popierwotnej są nacieki, z jamami lub bez rozpadu, w szczytowo-tylnych segmentach płatów górnych i w segmencie szczytowym płata dolnego. Obraz RTG płuc może być prawidłowy u chorych ze zmianami tylko wewnątrzopłucnowymi. W chorobie rozsianej u 50–90% chorych widoczne są zmiany prosowate. U chorych w immunosupresji mogą występować nacieki bez rozpadu w różnych polach płucnych lub powiększenie węzłów chłonnych wnek i śródpiersia, bez towarzyszących nacieków.

Tomografia komputerowa

Badanie z wykorzystaniem tomografii komputerowej ujawnia małe jamy, guzki, zmiany prosowate, rozstrzenie oskrzeli, włóknienie, powiększenie węzłów chłonnych wnek i śródpiersia, małe ilości płynu w jamie opłucnowej i obraz „pączkującego drzewa”.

Rozmazy i posiewy płwociny

Czułość testu zwiększa się wraz z wielokrotnym wykonaniem tych badań. Rozmazy można zrobić z każdego materiału pobranego od osoby chorej.

Posiewy na podłożach stałych w połączeniu z posiewami na podłożach płynnych są złotym standardem w rozpoznawaniu gruźlicy. Czułość podłoża Löwensteina i Jensena wynosi 67–82%, specyficzność 95%. Czułość podłoża płynnych (Bactec) sięga 93–97%. Czas hodowli prątków może być skrócony do 14 dni. Sondy genetyczne dla posiewów pozwalają na identyfikację wyrostych prątków, wynik badania dostępny jest w ciągu kilku godzin.

Badanie molekularne

Amplifikacja kwasów nukleinowych prątków gruźlicy, gdy rozmaz płwociny jest dodatni: czułość 95%, wrażliwość 98%. Wyniki tych badań są dostępne w ciągu kilku godzin. Możliwe są wyniki fałszywie dodatnie z powodu zanieczyszczenia preparatu w laboratorium.

Amplifikacja kwasów nukleinowych prątków gruźlicy z płwociny, której rozmaz jest ujemny: czułość 48–53%, wrażliwość 95%.

Bronchoskopia

Metoda ta ma szczególne zastosowanie u chorych z ujemnymi rozmazami płwociny i u osób, które nie wykrztuszają płwociny.

Piśmiennictwo

- Kucharz EJ, Korzeniewska-Koseła M, Kotulska A. Zalecenia postępowania w zapobieganiu i leczeniu gruźlicy u chorych leczonych antagonistami TNF- α . Reumatologia 2008; 46: 51-54.
- World Health Organization. Global tuberculosis control: epidemiology, strategy, financing. WHO report 2009. WHO/HTM/TB/2009.411. Geneva, Switzerland: WHO, 2009.
- Gordon S, Mwandumba H. Respiratory tuberculosis. In: Clinical tuberculosis. Davies PDO, Barnes PF, Gordon SB (ed.). Fourth edition. Hodder Arnold, London 2008; 145-162.
- Jasmer RM, Bozeman L, Schwartzman K, et al. Recurrent tuberculosis in the United States and Canada: relapse or reinfection? Am J Respir Crit Care Med 2004; 170: 1360-1366.
- Gruźlica i choroby układu oddechowego w Polsce w 2008 r. Korzeniewska-Koseła M (red.). Instytut Gruźlicy i Chorób Płuc, Warszawa 2009.
- Lewandowska K. Częstość występowania utajonego zakażenia *Mycobacterium tuberculosis* określana przy pomocy odczynu tuberkulinowego i testu wydzielania interferonu-gamma w próbie populacji ogólnej i osadzonych w zakładach karnych województwa mazowieckiego. 2009. Praca doktorska (przygotowana do obrony).
- Gołąb J, Jakóbiński M. Cytokiny. W: Immunologia. Gołąb J, Jakóbiński M, Lasek W, Stokłosa T. (red.). Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 2008; 108-152.
- Wallis RS. Tumor necrosis factor antagonists: structure, function and tuberculosis risks. Lancet Infect Dis 2008; 8: 601-611.
- Lin J, Ziring D, Desai S. TNF- α blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. Clin Immunol 2008; 126: 13-30.
- Furst DE. The risk of infections with biologic therapies for rheumatoid arthritis. Semin Arthritis Rheum 2008, Dec 29 (Epub ahead of print).
- Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. J Am Acad Dermatol 2008; 59: 209-217.
- Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor- α neutralizing agent. N Engl J Med 2001; 345: 1098-1104.
- Skvara H, Duschek N, Karhofer F. *de novo* tuberculosis during infliximab therapy in a patient with Behçet disease. J Dtsch Dermatol Ges 2009; 7: 616-619.
- Wallis RS. Infectious complications of tumor necrosis factor blockade. Curr Opin Infect Dis 2009; 22: 403-409.
- Wolfe F, Michaud K, Anderson J, et al. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. Arthritis Rheum 2004; 50: 372-379.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. Clin Infect Dis 2004; 38: 1261-1265.
- Gómez-Reino JJ, Carmona L, Descalzo MÁ, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. Arthritis Rheum 2007; 57: 756-761.
- Screening for tuberculosis before TNF- α antagonist initiation: Are current methods good enough? Joint Bone Spine 2008; 75: 112-115.
- Mack U, Migliori GB, Sester M, et al. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune response to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. Eur Respir J 2009; 33: 956-973.
- Villiger PM, Zellweger JP, Möller B. Novel screening tools for latent tuberculosis: time to leave an old friend? Curr Opin Rheumatol 2009; 21: 238-243.
- Berkel GM, Cobelens FG, de Vries G, et al. Tuberculin skin test: estimation of positive and negative predictive values from routine data. Int J Tuberc Lung Dis 2005; 9: 310-316.
- Mutlu GM, Mutlu EA, Bellmeyer A, Rubinstein I. Pulmonary adverse events of anti-tumor necrosis factor- α antibody therapy. Am J Med 2006; 119: 639-646.
- Greenberg JD, Reddy SM, Schloss SG, et al. Comparison of an in vitro tuberculosis interferon-gamma assay with delayed-type hypersensitivity testing for detection of latent *Mycobacterium tuberculosis*: A pilot study in rheumatoid arthritis. J Rheumatol 2008; 35: 770-775.
- Zabana Y, Domenech E, San Roman AL, et al. Tuberculous chemoprophylaxis requirements and safety in inflammatory

- bowel disease patients prior to anti-TNF therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 1387-1391.
25. Tissot F, Zanetti G, Francioli P, et al. Influence of bacille Calmette-Guerin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis* 2005; 40: 211-217.
 26. Aydin M, Cagatay T, Sunmez S, et al. Follow up results of patients receiving anti tumor necrosis factor antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Eur Respir J* 2009; (Suppl. 53) 34: 455.
 27. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Clin Rheumatol* 2002; 16: 707-722.
 28. Mow WS, Abreu-Martin MT, Papadakis KA, et al. High incidence of anergy in inflammatory bowel disease patients limits the usefulness of PPD screening before infliximab therapy. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 309-313.
 29. Pai M. Guidelines on IGRAs: concordant or discordant. 2nd Global Symposium on IGRAs. May 30-June 1, 2009, Dubrovnik, Croatia. Wykład dostępny na stronie internetowej <http://www.igrasymposium.com/index.html>
 30. Pai M, O'Brien R. New diagnostics for latent and active tuberculosis: state of the art and future prospects. *Sem Respir Crit Care Med* 2008; 29: 560-568.
 31. Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P, et al. Use of a T-cell-based test for detection of tuberculosis infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2006; 28: 31-34.
 32. Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, et al. QuantiFERON-TB Gold and TST are both useful for latent TB screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J* 2009; 33: 586-593.
 33. Lalvani A, Thillai M. Diagnosis of tuberculosis: principles and practice of using interferon-gamma release assays (IGRAs). *Breathe* 2009; 5: 303-309.
 34. Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, et al. Empfehlungen für das Tuberkulosescreening vor Gabe von TNF-alpha-inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen. *Pneumologie* 2009; 63: 329-334.
 35. Beglinger Ch, Dudler J, Mottet Ch, et al. Screening for tuberculosis infection before initiation of anti-TNF-alpha therapy. *Swiss Med Wkly* 2007; 137: 621-622.
 36. Matulis G, Juni P, Villiger PM, Gadola SD. Detection of latent tuberculosis in immunosuppressed patients with autoimmune diseases: performance of a Mycobacterium tuberculosis antigen-specific interferon-gamma assay. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 84-90.
 37. Martin J, Walsh C, Gibbs A, et al. Comparison of interferon-gamma-release assays and conventional screening tests before tumor necrosis factor-alpha blockade in patients with inflammatory arthritis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 181-185.
 38. Bocchino M, Matarese A, Bellofiore B, et al. Performance of two commercial blood IFN-gamma release assays for the detection of Mycobacterium tuberculosis infection in patient candidates for anti-TNF-alpha treatment. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2008; 27: 907-913.
 39. Vassilopoulos D, Stamoulis N, Hadziyannis E, Archimandritis AJ. Usefulness of enzyme-linked immunosorbent assay (Elispot) compared to tuberculin skin testing for latent tuberculosis screening in rheumatic patients scheduled for anti-tumor necrosis factor treatment. *J Rheumatol* 2008; 35: 1271-1276.
 40. Laffitte E, Janssens JP, Roux-Lombard P, et al. Tuberculosis screening in patients with psoriasis before antitumor necrosis factor therapy: comparison of an interferon-gamma release assay vs. tuberculin skin test. *Br J Dermatol* 2009; 161: 797-800.
 41. Efthimiou P, Sood S. Quantiferon TB gold test: The new standard for screening of latent tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis? *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 276.
 42. Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, et al. Characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 147: 699-702.
 43. Chen DY, Shen GH, Hsieh TY, et al. Effectiveness of the combination of a whole-blood interferon-gamma assay and the tuberculin skin test in detecting latent tuberculosis infection in rheumatoid arthritis patients receiving adalimumab therapy. *Arthritis Rheum* 2008; 59: 800-806.
 44. Ponce de Leon D, Acevedo-Vasquez E, Alvarez S, et al. Attenuated response to purified protein derivate in patients with rheumatoid arthritis: study in a population with a high prevalence of tuberculosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1360-1361.
 45. 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: 1610-1615.
 46. Schoepfer AM, Flogerzi B, Fallegger S, et al. Comparison of interferon-gamma release assay versus tuberculin skin test for tuberculosis screening in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2008; 103: 2799-2806.
 47. Sichelidis L, Settas L, Spyrtos D, et al. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1127-1132.
 48. Theis VS, Rhodes JM. Minimizing tuberculosis during anti-tumor necrosis factor-alpha treatment of inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 27: 19-30.
 49. Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, et al. BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1766-1772.
 50. 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.
 51. Sterling TR. New approaches to the treatment of latent tuberculosis. *Sem Respir Crit Care Med* 2008; 29: 532-541.
 52. Landry J, Menzies D. Preventive chemotherapy. Where has it got us? Where to go next? *Int J Tuberc Lung Dis* 2008; 12: 1352-1364.
 53. Den Broeder AA, Vonkeman H, Creemers MCW, et al. Characteristics of tuberculosis during anti-TNF treatment in RA patients in the Netherlands and influence of pre-treatment screening and treatment. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 (Suppl III): 82.
 54. Escalante P. In the clinic. Tuberculosis. *Ann Intern Med* 2009; 150, ITC 6.1- 6.14.
 55. 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 BSR Biologics Register (BSRBR). EULAR 2008 (THUO134). *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl II): 178.