

ADALIMUMAB

Edukační materiál

FAKTA O SCREENINGU NA TUBERKULÓZU (TBC)

INFORMAČNÍ PŘÍRUČKA PRO ODBORNÉ ZDRAVOTNICKÉ PRACOVNÍKY

Verze: 1

Schváleno SÚKL: 03/2019

O TÉTO PŘÍRUČCE

Účelem této brožury je zvýšit povědomí o specifických doporučeních pro screening TBC u vysoce rizikových pacientů.

Následující informace jsou určeny k tomu, aby zodpověděly otázky a vyhodnotily proces screeningu.

Obsah

PROČ, KDO A JAK

LATENTNÍ VERSUS AKTIVNÍ TUBERKULÓZA

PŘÍZNAKY TUBERKULÓZY

LÉČBA TUBERKULÓZY

BLIŽŠÍ INFORMACE O ANTAGONISTECH TUMOR NEKROTIZUJÍCÍHO FAKTORU

ZÁKLADNÍ INFORMACE - TUBERKULINOVÝ TEST

ZÁKLADNÍ INFORMACE - VYŠETŘENÍ PRO STANOVENÍ UVOLNĚNÍ INTERFERONU GAMA – IGRA TEST

ODKAZY

KONTROLNÍ SEZNAM PRO SCREENING TBC

DOPORUČENÍ CENTRA PRO KONTROLU A PREVENCI ONEMOCNĚNÍ

KONTAKTNÍ INFORMACE

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob musí být hlášeno Státnímu ústavu pro kontrolu léčiv.

Podrobnosti o hlášení najdete na: <http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek>. Je třeba doplnit i přesný obchodní název a číslo šarže. Adresa pro zasílání je Státní ústav pro kontrolu léčiv, odbor farmakovigilance, Šrobárova 48, Praha 10, 100 41, email: farmakovigilance@sukl.cz.

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky.

Aktuálně platný SmPC lze vyhledat na webových stránkách Státního ústavu pro kontrolu léčiv v sekci Databáze léků na adrese <http://www.sukl.cz/modules/medication/search.php>. Kontaktní údaje jednotlivých držitelů rozhodnutí o registraci léčivých přípravků obsahujících adalimumab lze nalézt v sekci kontakty, která se objeví po kliknutí na název léčivého přípravku.

V pacientově dokumentaci musí být vyznačen název léčivého přípravku a číslo šarže.

PROČ, KDO A JAK

Otázka: Proč existují doporučení pro screening TBC pro určité vysoce rizikové populace?

Odpověď: TBC je smrtící infekční onemocnění, jehož výskyt lze z globálního hlediska hodnotit jako častý. Česká republika patří k zemím s nízkým výskytem TBC, avšak v důsledku migrace počet nakažených osob narůstá. Většina osob infikovaných *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) má latentní TBC infekci (LTBI) spíše než aktivní TBC. Identifikace a léčba osob s LTBI je sama o sobě zásadní pro kontrolu progresu do aktivní TBC.^{1,2} Centra pro kontrolu a prevenci onemocnění (CDC) a Americká torakální společnost (ATS) identifikovaly specifické populace, které mají riziko vývoje TBC a které by měly přínos z léčby LTBI, pokud by byla detekována.² CDC a ATS doporučují testy pro LTBI u těchto vysoce rizikových populací a vhodné sledování a léčbu v případě indikace.

Otázka: Kdo je v riziku?

Odpověď: Jedinci s následujícími stavy jsou považováni za rizikové.^{3,4}

- Infekce virem lidské imunodeficiency (HIV)
- Úzký kontakt s jedinci s aktivní TBC
- Abnormální nález při radiologickém vyšetření hrudníku odpovídající předchozí TBC
- Tuberkulinový kožní test (Mantoux test), který se změnil na pozitivní během posledního roku
- Transplantace orgánu v anamnéze
- Imunosupresivní léčba (ekvivalent prednisonu v minimální dávce 15 mg/den
- po dobu minimálně 1 měsíce), včetně léčby pomocí antagonistů tumor nekrotizujícího faktoru (TNF)
- Narození v zemi s častým výskytem TBC
- Nedávný příjezd (během 5 let) ze země s vysokou prevalencí TBC
- Zneužívání látek (injekční nebo neinjekční cestou)
- Pobyty nebo zaměstnání v konglomeracích (např. vězení, sanatorium nebo v jiných zařízeních

dlouhodobé péče pro staré osoby, nemocničním nebo jiném zdravotnickém zařízení, rezidenčním zařízení pro pacienty se syndromem získané imunodeficiency a v útulku pro lidi bez domova)

- Personál z laboratoře provádějící vyšetření mykobakterií
- Osoby s klinickými stavy, které způsobují riziko (např. skolióza, silikóza, diabetes mellitus, chronické renální selhání, leukémie a lymfom, karcinom hlavy nebo krku a karcinom plic, úbytek tělesné hmotnosti o 10 % nebo více od ideální tělesné hmotnosti, gastrektomie, jejunioleální bypass)
- Děti < 4 let věku; nebo kojenci, děti a dospívající, kteří jsou v kontaktu s dospělými ve vysoce rizikových skupinách

Otázka: Je screening TBC doporučený u všech antagonistů TNF?

Odpověď: Ano. Důkazy ukazují, že rozvoj aktivní TBC může být rizikový při použití jakékoli látky, která blokuje TNF- α .^{4,5} Všichni pacienti by proto měli projít screeningem na LTBI před zahájením léčby pomocí TNF antagonisty.

PROČ, KDO A JAK

Otázka: Jakým způsobem mohu provádět proces screeningu a léčby? Existují směrnice?

Odpověď: Ano, existují směrnice České pneumologické a ftizeologické společnosti z roku 2005.⁴ Doporučený postup při biologické léčbě anti-TNF α je uveden v následující tabulce:

Léčba LTBI před zahájením léčby jakýmkoli antagonistou TNF by měla být zvážena u pacientů, kteří byli identifikováni jako riziková s ohledem na rozvoj aktivní TBC, včetně pacientů, u nichž byla zjištěna pozitivita tuberkulinového kožního testu, krevních testů na TBC a/nebo na RTG hrudníku.^{3,6}

<p>situace 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - asymptomatický - imunokompetentní - RTG normální - MX II negativní (0-5mm) - QFT negativní <p>= zahájit biologickou léčbu kontroly á 3 měsíce v prvním roce a dále 1x ročně</p>	<p>situace 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - asymptomatický - RTG normální - MX II negativní - QFT pozitivní <p>= preventivní terapie INH 5mg/kg 6 měsíců, biologická léčba po 2 měsících</p>	<p>situace 3</p> <ul style="list-style-type: none"> - asymptomatický - RTG normální - MX II pozitivní \geq 6mm - QFT pozitivní <p>= preventivní terapie INH 5mg/kg 6 měsíců, biologická léčba po 2 měsících</p>
<p>situace 4</p> <ul style="list-style-type: none"> - asymptomatický - RTG normální - MX II > 15 mm - QFT negativní <p>= preventivní terapie INH 5mg/kg 6 měsíců, biologická léčba po 2 měsících</p>	<p>situace 5</p> <ul style="list-style-type: none"> - asymptomatický - RTG normální - MX II 6-15 mm - QFT negativní <p>= biologická léčba možná, kontroly á 3 měsíce v první roce a dále 1x ročně</p>	<p>situace 6</p> <ul style="list-style-type: none"> - vrcholové fibrózní léze nejasné aktivity - MX II > 15 mm - QFT pozitivní <p>= léčba AT, biologická léčba po 2 měsících</p>
<p>situace 7</p> <ul style="list-style-type: none"> - v kontaktu s aktivní TBC - RTG normální - MX II > 15 mm - QFT pozitivní <p>= preventivní terapie INH 5mg/kg 6 měsíců, biologická léčba po 2 měsících</p>	<p>situace 8</p> <ul style="list-style-type: none"> - asymptomatický - RTG normální - imunosuprimován - MX II 6-15 mm - QFT pozitivní <p>= preventivní terapie INH 5mg/kg 6 měsíců, biologická léčba po 2 měsících</p>	<p>situace 9</p> <ul style="list-style-type: none"> - aktivní tuberkulóza - léčba čtyřkombinací AT <p>= biologická léčba možná nejdříve po 2 měsících léčby</p>

Tabulka 1. Doporučený postup při biologické léčbě anti-TNF α (Sekce pro tuberkulózu - Česká pneumologická a ftizeologická společnost, 2005). Každý nemocný musí být před zahájením biologické léčby vyšetřen pneumologem za účelem vyloučení LTBI infekce, inaktivní nebo aktivní TBC.⁴

Vysvětlivky: MX II – tuberkulinový kožní test Mantoux II, negativní = indurace 0-5 mm, pozitivní = 6-15 mm, hyperergní > 15mm, QFT - Quantiferon-TB Gold, negativní = pod 0,35 IU/ml, pozitivní = nad 0,35 IU/ml, INH – Isoniazid, AT – antituberkulotika

LATENTNÍ VERSUS AKTIVNÍ TUBERKULÓZA

Otázka: Co je to LTBI?

Odpověď: Latentní TBC infekce se objeví, když je jedinec infikován *M. tuberculosis*, ale mykobakterie jsou potlačeny účinnou imunitní odpovědí.⁶

Mykobakterie zůstávají živé, ale nejsou aktivní. Infekce je asymptomatická a nepřenáší se. Je možné, že se u pacientů vyvine aktivní TBC, pokud nejsou léčeni. Riziko vývoje aktivní TBC závisí na schopnosti imunitního systému kontrolovat množení mykobakterií a může se objevit kdykoli (od týdnů až za několik let) po infekci.

Otázka: Jak se LTBI liší od aktivní TBC?

Odpověď: Pacient s LTBI nemá žádné příznaky, necítí se nemocný, nemůže šířit tuberkulózu na ostatní, obvykle má pozitivní tuberkulinový kožní test nebo krevní test na TBC a může mít buď normální RTG hrudníku nebo radiologické známky LTBI,^{3,6} jako jsou kalcifikace nebo zesílení pleury.³ Naopak pacienti s aktivní TBC mají příznaky závislé na tom, kde se mykobakterie v těle množí.⁶ Protože mykobakterie se obvykle replikují v plicích, mohou způsobit příznaky, jako je těžký nebo perzistentní kašel, bolest na hrudi, vykašlávání krve nebo sputa. Další příznaky zahrnují slabost nebo únavu, úbytek tělesné hmotnosti, ztrátu chuti k jídlu, třesavky, horečku a noční pocení. Pacienti s aktivní plicní TBC mohou mít abnormální RTG hrudníku, acido-rezistentní bacily ve sputu a/nebo pozitivní kultivaci ze sputa. Extrapulmonální známky a příznaky mohou být přítomny a budou záviset na postiženém orgánovém systému,⁶ jako jsou lymfatické uzliny, pleura, horní cesty dýchací, genitourinární trakt, kosti a klouby, centrální nervový systém, gastrointestinální trakt, perikard, atd.⁷

Otázka: Prokáží se jak LTBI, tak aktivní TBC při Mantoux testu nebo při krevním testu na TBC (např. vyšetření stanovující uvolnění interferonu gama [tzv. IGRA test])?

Odpověď: Hodnocení LTBI zahrnuje různá vyšetření, včetně anamnézy a vyloučení aktivní TBC a rovněž diagnostické testy, jako je Mantoux test a/nebo krevní testy na TBC (např. IGRA testy - QuantiFERON-TB Gold a T-Spot TB) a/nebo RTG hrudníku.⁶ Latentní TBC infekce obvykle způsobí pozitivní Mantoux test nebo krevní test na TBC a léčba by měla být zvážena pro zabránění progresi k aktivnímu onemocnění. Mantoux test a krevní testy na TBC mohou být také pozitivní u pacientů s aktivní TBC, žádný test není schopen rozlišit LTBI od aktivní TBC.⁸ Kromě toho nejsou tyto testy používány pro definitivní diagnózu aktivní TBC. Proto je jak rozumné, tak praktické dále hodnotit a stanovit, zda má pacient aktivní TBC a podle toho jej léčit.

PŘÍZNAKY TUBERKULÓZY

Otázka: Co bych měl/a říci svým pacientům, kteří jsou léčeni pomocí antagonistů TNF o TBC?

Odpověď: Lékaři, kteří předepisují jakoukoli léčbu zahrnující antagonistu TNF by měli edukovat své pacienty ohledně příznaků TBC.³ Vaši pacienti by měli být informováni, aby hlásili všechny příznaky aktivní TBC, zahrnující*:

Plicní příznaky TBC⁶

- Kašel trvající 3 týdny nebo déle
- Bolest na hrudi
- Vykašlávání krve nebo sputa (hlen z plic)

Další příznaky TBC⁶

- Slabost nebo únava
- Úbytek tělesné hmotnosti
- Ztráta chuti k jídlu
- Třesavky
- Horečka
- Noční pocení

Mimoplicní příznaky TBC⁶

- Závisí na postiženém orgánovém systému

*Tento seznam není vyčerpávající.

LÉČBA TUBERKULÓZY

Otázka: Kdo by měl být léčen na TBC?

Odpověď: Ačkoli se léčebné režimy liší pro aktivní TBC a LTBI, měli by být jak jedinci s aktivním onemocněním, tak ti s LTBI s vysokým rizikem rozvoje aktivní TBC léčeni podle příslušných směrnic pro léčbu TBC a standardů péče.⁶

Otázka: Pokud není LTBI aktivní, proč je nutné ji léčit?

Odpověď: Zatímco mnoho jedinců infikovaných *M. tuberculosis* bude mít LTBI a nikdy se u nich nevyvine aktivní TBC, nemusí být osoby se sníženou funkcí imunitního systému schopny potlačit mykobakterie a mají riziko progresu do aktivní TBC.⁶ Proto je doporučena vhodná léčba u jedinců s LTBI, kteří patří do vysoce rizikové skupiny.⁴

Otázka: Které vysoce rizikové skupiny by měly být léčeny na LTBI?

Odpověď: Následující skupiny mají největší riziko rozvoje aktivní TBC, pokud jsou infikovány *M. tuberculosis* a měly by být léčeny, pokud je jejich reakce na Mantoux test* ≥ 5 mm³:

- Jedinci infikovaní HIV
- Osoby, které přišly do kontaktu s jedinci s aktivní TBC
- Osoby s fibrotickými změnami na RTG hrudníku odpovídajícími předchozí TBC
- Pacienti s transplantovanými orgány
- Osoby s poruchou imunity z jiného důvodu, jako jsou osoby, které užívají imunosupresivní léčbu (ekvivalent prednisonu v dávce minimálně 15 mg/den po dobu minimálně 1 měsíce), včetně léčby pomocí antagonistů TNF

*Tento seznam není vyčerpávající.

†Pro více informací o léčbě LTBI viz CDC nebo ATS.

Otázka: Existují další skupiny pacientů, které by měly být léčeny pro LTBI?

Odpověď: Následující skupiny mají zvýšenou pravděpodobnost nedávné infekce nebo mají další klinická onemocnění, která zvyšují riziko progresu do aktivní formy TBC. Léčbu je třeba u těchto jedinců zvážit, pokud jejich reakce na Mantoux test* je ≥ 10 mm³:

- Imigranti z nedávné doby (do 5 let) ze zemí s vysokou prevalencí TBC
- Uživatelé drog injekční cestou
- Osoby pobývající nebo pracující v konglomeracích s vysokým rizikem (např. nápravná zařízení, útulky pro lidi bez domova, rezidenční zařízení pro pacienty se syndromem získaného imunodeficitu (AIDS) a zdravotnická zařízení)
- Personál laboratoře pracující s mykobakteriemi
- Osoby s klinickými stavy, které způsobují riziko (např. silikóza, diabetes mellitus, chronické renální selhání, leukémie a lymfom, karcinom hlavy nebo krku a karcinom plic, úbytek tělesné hmotnosti o 10 % nebo více od ideální tělesné hmotnosti, gastrektomie, jejunoileální bypass)
- Děti mladší než 4 roky
- Kojenci, děti a dospívající, kteří jsou v kontaktu s dospělými z vysoce rizikových kategorií

Otázka: Jak se léčí LTBI?

Odpověď: Latentní TBC se typicky léčí[†] pomocí režimu zahrnujícího isoniazid po dobu 6 až 9 měsíců nebo rifampicin po dobu 4 měsíců.³ Vzhledem k riziku závažné hepatotoxicity není současně použit rifampicin a pyrazinamid nadále v léčbě LTBI doporučeno.⁹

*Tento seznam není vyčerpávající.

†Pro více informací o léčbě LTBI viz CDC nebo ATS.

BLIŽŠÍ INFORMACE O ANTAGONISTECH TUMOR NEKROTIZUJÍCÍHO FAKTORU

Otázka: Jaká je normální biologická role TNF- α ?

Odpověď: TNF- α je přirozeně se vyskytující prozánětlivý cytokin, který se účastní normální buňkami zprostředkované imunitní odpovědi na onemocnění, včetně mykobakteriální infekce, jako je TBC.¹⁰

Otázka: Jak účinkují antagonisté TNF v léčbě chronických zánětlivých onemocnění?

Odpověď: Zvýšené hladiny TNF- α hrají klíčovou roli ve stimulaci patologického zánětu při základních chronických zánětlivých onemocněních, jako je revmatoidní artritida (RA), juvenilní idiopatická artritida, psoriatická artritida, ankylozující spondylitida, Crohnova choroba a psoriáza.^{11,12}

Otázka: Jaká je role TNF- α v imunitní odpovědi na TBC?

Odpověď: Tumor nekrotizující faktor hraje důležitou roli v ochraně proti infekci *M. tuberculosis* u myší.¹³ In vitro a in vivo studie prokazují, že TNF- α poskytuje ochranné mechanismy u makrofágů proti *M. tuberculosis*. Studie dále ukazují, že absence TNF- α má škodlivý účinek na schopnost granulomů potlačovat a omezovat replikaci tuberkulózních bacilů.

Otázka: Proč je screening na TBC nezbytný u léčby pomocí antagonistů TNF?

Odpověď: Každá imunosupresivní látka, včetně antagonistů TNF, může potenciálně vést k reaktivaci LTBI nebo progresi nedávno získané mykobakteriální infekce do aktivní TBC.^{2,4,10,14,15} Z tohoto důvodu CDC a další odborníci, včetně Společnosti pro infekční choroby v USA a ATS, doporučují screening LTBI. Také doporučují sledování s vhodnou léčbou, pokud je detekována infekce před zahájením léčby jakýmkoli antagonistou TNF.

Otázka: Je screening důležitý pro kontrolu rizika TBC?

Odpověď: Ano. Screening tuberkulózy před zahájením léčby antagonistou TNF vedl ke snížení výskytu progresse latentní TBC do aktivní TBC.^{14,16} Například v klinických studiích provedených v Evropě vedlo zavedení screeningu na TBC před zahájením léčby antagonistou TNF při léčbě RA ke snížení výskytu TBC v klinických studiích.^{16,17} Pacienti, kteří dostali léčbu pomocí antagonistů TNF, by měli být sledováni s ohledem na známky a příznaky aktivní TBC.^{4,18} Pacienti, kteří mají negativní výsledky Mantoux testu, by měli být sledováni, protože se u těchto pacientů vyvinula také aktivní TBC.⁴

ZÁKLADNÍ INFORMACE - TUBERKULINOVÝ TEST

Otázka: Co je to standardní kožní test na TBC?

Odpověď: Mantoux test nebo tuberkulinový kožní test (TST) nebo Purified Protein Derivative (PPD) test je globálně používanou metodou. Obsahuje tuberkulinový proteinový antigen.^{19,20} Test se používá pro umožnění diagnózy TBC u osob se zvýšeným rizikem rozvoje aktivního onemocnění. Výsledky tuberkulinového kožního testu by měly být zpracovány, odečteny a interpretovány vyškoleným odborným zdravotnickým pracovníkem.²¹ Kompletní instrukce ohledně přípravy a zpracování testu a interpretace výsledků jsou v kompetenci příslušného pracoviště kalmetizace.

Otázka: Nejsem pro provádění Mantoux testu vyškolený/á. Kam mohu odeslat své pacienty na testování?

Odpověď: Mantoux test provádí příslušné pracoviště kalmetizace.

ZÁKLADNÍ INFORMACE - VYŠETŘENÍ PRO STANOVENÍ UVOLNĚNÍ INTERFERONU GAMA – IGRA TEST

Jako alternativa k Mantoux testu je nyní k dispozici vyšetření pro stanovení uvolnění interferonu gama pro usnadnění detekce *M. tuberculosis*. V České republice jsou dostupné např. QuantiFERON- TB Gold a T-Spot TB.

Otázka: Co je IGRA?

Odpověď: Vyšetření na stanovení uvolňování interferonu gama zahrnuje testy z plné krve, které mohou pomoci v diagnóze jak LTBI, tak aktivní TBC.²²

Otázka: Jaký je princip vyšetření IGRA?

Odpověď: Vyšetření na stanovení uvolňování interferonu gama měří imunitní reaktivitu osoby na *M. tuberculosis*.²² Bílé krvinky u většiny osob, které byly infikovány *M. tuberculosis* uvolňují interferon gama (IFN- γ), pokud jsou smíchány s antigeny (látky, které mohou produkovat imunitní odpověď) odvozenými od *M. tuberculosis*.

Pro provedení testů jsou vzorky čerstvé krve smíchány s antigeny a kontrolami. Antigeny, metody testování a kritéria pro interpretaci pro IGRA se liší. Pro více informací navštivte internetové stránky National CDC Tuberculosis Elimination Web na adrese (www.cdc.gov/tb).

Otázka: Jaké jsou výhody vyšetření IGRA?

Odpověď:

- Pro provedení tohoto testu je nutná pouze jedna návštěva pacienta.²²
- Výsledky jsou k dispozici během 24 hodin.
- Nezvyšuje odpovědi měřené v následujících testech.
- Předchozí vakcinace pomocí vakcíny Bacille Calmette-Guerin (BCG) nevede k falešně pozitivním výsledkům testu IGRA.

Otázka: Jaké jsou nevýhody a omezení vyšetření IGRA?

Odpověď:

- Vzorky krve musí být zpracovány během 8–16 hodin po odběru, kdy jsou bílé krvinky stále životaschopné²²
- Faktory, které snižují přesnost testu, zahrnují chyby v:
 - Odběru vzorků krve
 - Transportu vzorků krve
 - Provedení a interpretaci testu
- Omezené údaje o použití IGRA v predikci toho, u koho dojde k progresi do aktivní TBC v budoucnu
- Omezené údaje o použití IGRA pro:
 - Děti do 5 let věku
 - Osoby exponované v nedávné době *M. tuberculosis*
 - Osoby s porušenou imunitou, jako jsou osoby užívající antagonisty TNF
 - Sériové testování
- Testy mohou být drahé

ZÁKLADNÍ INFORMACE - VYŠETŘENÍ PRO STANOVENÍ UVOLNĚNÍ INTERFERONU GAMA – IGRA TEST

Otázka: Kdy by se mělo vyšetření IGRA použít?

Odpověď: Vyšetření pro stanovení uvolňování interferonu gama může být použito namísto 22 nebo jako dodatečné vyšetření²³ (v závislosti na lokálních směrnících) k Mantoux testu ve všech situacích, kdy CDC doporučuje Mantoux test jako nástroj pro diagnostiku infekce *M. tuberculosis* s preferencemi a zváženími uvedenými níže.²²

Patří sem vyšetřování kontaktů, testování během těhotenství a screening zdravotnických pracovníků a dalších podstupujících sériové hodnocení s ohledem na infekci vyvolanou *M. tuberculosis*.

I přes preferenční indikaci je použití alternativního testu přijatelnou lékařskou a zdravotní praxí. Opatrnost při interpretaci by měla být věnována testování u různých populací vzhledem k omezeným údajům o použití IGRA (viz aktualizované směrnice pro použití vyšetření pro stanovení uvolňování interferonu gama pro detekci *Mycobacterium tuberculosis*, Spojené státy).

- Jako u Mantoux testu by vyšetření pro stanovení uvolňování interferonu gama nemělo být obecně používáno pro testování osob s nízkým rizikem infekce a nízkým rizikem onemocnění v důsledku *M. tuberculosis*.
- Populace, u kterých je IGRA preferováno pro testování:
 - Osoby, které dostávaly BCG (buď jako vakcínu nebo jako protinádorovou léčbu)
 - Osoby ze skupin, které mají historicky špatné výsledky v rámci Mantoux testu
- V důsledku omezených údajů o účinnosti je Mantoux test preferovanou metodou u dětí do 5 let věku.

ODKAZY

- Centers for Disease Control and Prevention. A global perspective on tuberculosis [fact sheet]. Available at: http://www.cdc.gov/tb/events/WorldTBDay/resources_global.htm. Accessed December 6, 2010.
- American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161:5221-5247.
- Centers for Disease Control and Prevention. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep*. 2000;49:1-54.
- Zápis z jednání Sekce pro tuberkulózu ČPFS dne 1. 12. 2005. <http://www.pneumologie.cz/zapisy/2005/sekce-TBC-20051201.php>
- Hochberg MC, Lebowitz MG, Plevy SE, et al. The benefit/risk profile of TNF- blocking agents: findings of a consensus panel. *Semin Arthritis Rheum*. 2005;34:819-836.
- Centers for Disease Control and Prevention. Questions and answers about TB. Available at: <http://cdc.gov/tb/publications/faqs/default.htm>. Accessed December 6, 2010.
- Raviglione MC, O'Brien RJ. In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 17th ed. New York, NY: McGraw-Hill Companies, Inc; 2008:chap 158.
- Centers for Disease Control and Prevention. Updated guidelines for using interferon gamma release assays to detect *Mycobacterium tuberculosis* infection—United States, 2010. *MMWR Recomm Rep*. 2010;59:1-25.
- Centers for Disease Control and Prevention. 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;52:735-739.
- 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.
- Mease P. TNF- α therapy in psoriatic arthritis and psoriasis. *Ann Rheum Dis*. 2004;63:755-758.
- Moore TL. Immunopathogenesis of juvenile rheumatoid arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 1999;11:377-383.
- Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor- α is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity*. 1995;2:561-572.
- Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2007. *Ann Rheum Dis*. 2007;66(suppl III):iii2-iii22.
- Blumberg HM, Leonard MK Jr, Jasmer RM. Update on the treatment of tuberculosis and latent tuberculosis infection. *JAMA*. 2005;293:2776-2784.
- Perez JL, Kupper H, Spencer-Green GT. Impact of screening for latent TB prior to initiating anti-TNF therapy in North America and Europe [abstract]. *Ann Rheum Dis*. 2005;64(suppl III):86. Abstract OP0093.
- Schiff MH, Burmester GR, Kent JD, et al. Safety analyses of adalimumab (HUMIRA) in global clinical trials and US postmarketing surveillance of patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis*. 2006;65:889-894.
- Winthrop KL, Siegel JN. Tuberculosis cases associated with infliximab and etanercept [letter]. *Clin Infect Dis*. 2004;39: 1256-1257.
- Tubersol® [package insert]. Toronto, Ontario: Sanofi Pasteur Limited; 2006.
- Aplisol® [package insert]. Rochester, MI: JHP Pharmaceuticals, LLC; 2008.
- Centers for Disease Control and Prevention. Guide for primary health care providers: targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Available at: <http://www.cdc.gov/tb/publications/LTBI/default.htm>. Accessed December 6, 2010.
- Centers for Disease Control and Prevention. Interferon-gamma release assays (IGRAs) – blood tests for TB infection [fact sheet]. K dispozici na: <http://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/IGRA.htm>. Accessed December 6, 2010.
- Canada Tuberculosis Committee. Recommendations of interferon gamma release assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection—2010 update. An Advisory Committee Statement (ACS). *Can Commun Dis Rep*. 2010;36:1-21. antagonist patient cohorts due to attrition. Kromě omezení danými studii je důležité sledovat riziko infekce v průběhu a po léčbě adalimumabem.
- Česká pneumologická a ftizeologická společnosti ČLS JEP Tuberkulóza dospělých - standard léčebného plánu <http://www.pneumologie.cz/odborne/doporucene-postupy.php>

KONTROLNÍ SEZNAM PRO SCREENING TBC

Níže je uveden nástroj pro klinickou praxi, který slouží k jednoduchému hodnocení pacientů s ohledem na riziko rozvoje aktivní TBC během léčby pomocí antagonisty TNF. Pro úplné informace ohledně screeningu TBC a doporučení léčby prosím konzultujte směrnice České pneumologické a ftizeologické společnosti na

www.pneumologie.cz/odborne/doprocene-postupy.php

nebo přímo **Centrum pro diagnostiku a léčbu tuberkulózy** na adrese:

Thomayerova nemocnice, Pneumologická klinika

1. LF UK a FTNsP, Vídeňská 800, 140 59 Praha 4 – viz také níže.

KONTROLNÍ SEZNAM PRO SCREENING TBC

Označte nebo vyplňte

Jméno pacienta

Datum narození

Má pacient v současné době nějaké příznaky odpovídající aktivní TBC, jako je:

	Ano	Ne	Poznámka
Kašel \leq 3 týdny	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Hemoptýza nebo produkce sputa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bolest na hrudi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Horečka	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Noční pocení	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Slabost nebo únava	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Anorexie	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Úbytek tělesné hmotnosti \geq 10 % ideální tělesné hmotnosti	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Pokud je jedna nebo více z výše uvedených odpovědí „Ano“, je nutné kompletně vyloučit aktivní TBC před zahájením léčby

Imunosupresivní léčba (např. kortikosteroidy, methotrexát, biologické léky) mohou zvyšovat riziko aktivní TBC u pacientů s latentní formou onemocnění. Má pacient tyto nebo jiné rizikové faktory* pro aktivaci

	Ano	Ne	Poznámka
Narodil se nebo žil v oblasti s endemickou TBC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Nedávný kontakt s případem aktivní TBC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Bydlí nebo pracuje v konglomerátech s vysokým rizikem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Personál laboratoře pracující s mykobakteriemi	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Dítě nebo dospívající v kontaktu se skupinami dospělých s vysokým rizikem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Imunosuprese v důsledku léčby	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Nezákonné užívání drog	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Diabetes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Silikóza	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Orgánová transplantace	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Chronické renální selhání	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Gastrektomie nebo jejunioileální bypass	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Karcinom hlavy nebo krku, leukémie, lymfom	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Imunosuprese v důsledku jiného onemocnění	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

[1/3]

KONTROLNÍ SEZNAM PRO SCREENING TBC

Označte nebo vyplňte

Výsledky screeningu na TBC zahrnující RTG hrudníku:

	Ano	Ne	Poznámka
Normální	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Abnormální	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Latentní TBC	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Jiné (prosím specifikujte vyšetření a normální/abnormální výsledek)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Datum RTG hrudníku	<input type="text"/>		

Výsledky kožního tuberkulinového testu:

		Poznámka
Datum aplikace Mantoux testu	<input type="text"/>	
Datum odečtu Mantoux testu	<input type="text"/>	
Indurace v místě Mantoux testu (v mm)	<input type="text"/>	

Výsledky druhého tuberkulinového kožního testu (je-li vhodné):

		Poznámka
Datum aplikace Mantoux testu	<input type="text"/>	
Datum odečtu Mantoux testu	<input type="text"/>	
Indurace v místě Mantoux testu (v mm)	<input type="text"/>	

Výsledky vyšetření sekrece interferonu gama (Interferon Gamma Release Assay, IGRA):

		Poznámka
Typ provedeného vyšetření	<input type="text"/>	
Datum provedeného vyšetření	<input type="text"/>	
Měření / interpretace vyšetření	<input type="text"/>	

[2/3]

KONTROLNÍ SEZNAM PRO SCREENING TBC

Označte nebo vyplňte

Pokud má pacient pozitivní anamnézu a/nebo Mantoux test prokáže induraci ≥ 5 mm a/nebo jsou IGRA výsledky pozitivní a/nebo RTG hrudníku prokáže známky LTBI, měla by být zahájena léčba LTBI.

Mantoux test nebo IGRA	RTG hrudníku	Léčba LTBI
< 5 mm nebo negativní	Normální	Není doporučeno*
≥ 5 mm nebo pozitivní	Abnormální	Je doporučena odborná konzultace
≥ 5 mm nebo negativní	Známky LTBI	Doporučeno
≥ 5 mm nebo pozitivní	Normální	Doporučeno
<5 mm nebo pozitivní	Normální	Doporučeno

Předepsán režim léčby LTBI (lék/dávka):

Datum zahájení léčby LTBI:

*Odborná lékařská konzultace je doporučena u pacientů s negativním testem, ale s rizikovými faktory pro TBC.

Má pacient onemocnění jater nebo jiné rizikové faktory jaterního onemocnění, které mohou vyžadovat další sledování s léčbou LTBI, jako jsou:

	Ano	Ne	Poznámka
Základní onemocnění jater (např. hepatitida B nebo C, anamnéza těžké konzumace alkoholu)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="text"/>
Těhotenství nebo doba po porodu (během 3 měsíců od porodu)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	
Další rizikové faktory pro chronické onemocnění jater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	

Jméno lékaře

Datum hodnocení

[3/3]

Zkratky: IGRA, vyšetření pro stanovení hladiny interferonu gama; LTBI, latentní TBC; TBC, tuberkulóza; TNF, tumor nekrotizující faktor

DOPORUČENÍ CENTRA PRO KONTROLU A PREVENCI ONEMOCNĚNÍ

Doporučení Centra pro kontrolu a prevenci onemocnění (CDC) pro screening, diagnostiku a léčbu latentní tuberkulózy (LTBI) a tuberkulózy (TBC) u pacientů, kterým jsou podávány nebo u kterých je plánováno podávání antagonistů tumor nekrotizujícího faktoru (TNF)¹

- Provádět screening pacientů s ohledem na rizikové faktory pro *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) a testovat je na infekci před zahájením imunosupresivních typů léčby, včetně antagonistů TNF
 - ▶ Rizikové faktory zahrnují narození v zemi, kde je vysoká prevalence TBC nebo anamnéza některého z následujících stavů: pobyt v konglomeracích (např. vězení, útulky nebo zařízení dlouhodobé péče), pozitivní výsledek tuberkulinového testu, zneužívání látek (injekčně nebo v jiné formě), zaměstnání ve zdravotnickém zařízení s pacienty s TBC a výsledky RTG vyšetření odpovídající předchozí TBC
- Diagnóza a léčba LTBI a TBC v souladu s publikovanými směrnici
- U pacientů s poruchou imunity (např. z důvodu léčby nebo jiných onemocnění) interpretovat Mantoux test indurací ≥ 5 mm jako pozitivní výsledek a průkaz infekce *M. tuberculosis*
- Interpretovat Mantoux test indurací < 5 mm jako negativní výsledek, ale nikoliv vyloučení infekce *M. tuberculosis*
 - ▶ Výsledky z kožního testu kontrola-antigen (např. *Candida*) nemění interpretaci negativního výsledku Mantoux testu
- Testovat s cílem vyloučit aktivní TBC před zahájením léčby LTBI
- Zahájit léčbu LTBI před zahájením léčby pomocí antagonisty TNF, přednostně 9 měsíců léčby isoniazidem denně
- Zvážit léčbu LTBI u pacientů, kteří mají negativní výsledky Mantoux testu, ale jejichž epidemiologické a klinické ukazatele naznačují možnost LTBI
- Hledat TBC jako možnou příčinu febrilního nebo respiračního onemocnění u pacientů s poruchou imunity, včetně pacientů užívajících antagonisty TNF
- Zvážit posunutí léčby pomocí antagonisty TNF po ukončení léčby LTBI nebo TBC

Odkazy: Centers for Disease Control and Prevention. Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha—California; 2002–2003. MMWR. 2004; 53:683–686.

KONTAKTNÍ INFORMACE

Současná doporučení pro cílené testování na tuberkulózu (TBC) a léčebné režimy pro latentní TBC byly schváleny Českou pneumologickou a ftizeologickou společností.

Kontakty:

Česká pneumologická a ftizeologická společnost (ČPFS):

www.pneumologie.cz

Centrum pro diagnostiku a léčbu tuberkulózy pro Českou republiku:

Thomayerova nemocnice

Pneumologická klinika 1. LF UK a FTNsP

Vídeňská 800

140 59 Praha 4

Verze: 1

Schváleno SÚKL: 03/2019