

Latentná tuberkulózná infekcia a biologická liečba

doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.¹, MUDr. Zuzana Klimentová²

¹Fakulta zdravotníctva Katolíckej univerzity, Ružomberok, NÚTPCHaHCH Vyšné Hágy

²Klinika pneumológie a ftizeológie SZU Bratislava

Latentná (subklinická) tuberkulózná infekcia znamená usídlenie tuberkulózných mykobaktérií v organizme, ktoré však nevyvolávajú ochorenie. Len asi 10 – 15 % latentne infikovaných osôb skutočne ochorenie na aktívnu tuberkulózu. Prechod do aktívneho ochorenia podporujú okolnosti organizmu spojené s oslabením imunitného systému, hlavne v oblasti bunkovej imunity. Tento problém nadobudol na závažnosti v súčasnosti, keď pribúda pacientov liečených anti-TNF- α prípravkami, ktoré obzvlášť zvyšujú vnímavosť organizmu proti tuberkulóze. Latentná tuberkulózná infekcia sa nedá diagnostikovať bežnými diagnostickými prostriedkami. V minulosti sa používal na diagnostiku len tuberkulínový kožný test. V súčasnosti máme však už k dispozícii 2 imunologické testy – IGRA (Interferon Gama Release Assay), ktoré majú podstatne vyššiu senzitivitu aj špecifitu a je vylúčená falošná pozitivita v dôsledku BCG vakcinácie, ktorá môže nastať pri tuberkulínovom kožnom teste.

Kľúčové slová: latentná tuberkulózná infekcia, biologická liečba, IGRA testy.

Latent tuberculosis infection and biological treatment

Latent (subclinical) tuberculosis infection means tuberculosis mycobacteria harbor in the organism, but do not cause disease. Only about 10-15% of latently infected persons actually become ill with active tuberculosis. The transition to active disease is influenced by circumstances which weaken the immune system, especially in the field of cellular immunity. This problem took on added importance in the present, when there is increase in number of patients treated with anti-TNF- α drugs. These patients are extremely susceptible to tuberculous disease. Latent tuberculosis infection is not diagnosed by conventional diagnostic methods. In the past it was used only for diagnostic tuberculin skin test. Currently we have available 2 immunoassays – IGRA (Interferon Gamma Release Assay), which have much higher sensitivity and specificity and they rule out false positives due to BCG vaccination, which may occur in the tuberculin skin test.

Key words: latent tuberculosis infection, biological treatment, IGRA tests.

Úvod

Tuberkulóza je granulomatózne ochorenie, ktoré zapríčiňuje *Mycobacterium tuberculosis*. U väčšiny ľudí s predpokladanou infekciou *M. tuberculosis* sa vzhľadom na dobrý imunitný systém hostiteľa tuberkulóza nikdy nevyvinie. Latentná (subklinická) tuberkulózná (TBC) infekcia vzniká po usídlení tuberkulózných bacilov v exponovanom hostiteľovi. Charakterizuje ju vytvorenie špecifických obranných mechanizmov, ktoré zabraňujú množeniu usídlených a prežívajúcich tuberkulózných bacilov. Prebieha asymptomaticky a nie je detekovateľná obvyklými diagnostickými metódami, neexistuje tzv. zlatý štandard, t. j. metóda, ktorá by ju spoľahlivo identifikovala. Jediným dôkazom expozície a usídlenia tuberkulózných bacilov je imunobiologická prestavba organizmu hostiteľa (2).

Najčastejšou bránou vstupu *Mycobacterium (M.) tuberculosis* (TBC) sú dýchacie cesty (DC), kde prvú obrannú bariéru zabezpečujú mechanizmy špecifickej aj nešpecifickej imunity. Epitelové štruktúry dolných DC zabezpečujú tvorbou hlienu samoočistenie týchto povrchov. Prípadné adherujúce *M. tuberculosis* sú pohltené alveolovými makrofágmi. Na účinné vnútrobunkové zabíjanie mykobaktérií v makrofágoch je však nutná kooperácia medzi špecifickou T-bunkovou

imunitou a makrofágmi. Protilátková odpoveď pravdepodobne nezohráva protektívnu úlohu v obrane proti *M. tuberculosis*.

Biologické vlastnosti mykobaktérií vo vzťahu k imunitnému systému sú určované hlavne povrchovými baktériovými štruktúrami (7). Imunitná odpoveď na infekciu *M. tuberculosis* má svoje špecifiká. Je spôsobená hlavne unikátnym zložením buniek mykobaktérií. Imunogénne látky, ktoré sú lokalizované v cytoplazme, ako aj v povrchových štruktúrach, sa uvoľňujú vo veľkom množstve v priebehu bunkovej proliferácie.

V krajinách s vysokou prevalenciou tuberkulózy sa kontrola TBC sústreďuje predovšetkým na vyhľadávanie chorých a zbavenie ich infekčnosti účinnou liečbou. V krajinách, kde sa množstvo infekčných zdrojov už podarilo znížiť (krajinou s nízkou a strednou prevalenciou tuberkulózy, ku ktorým patrí aj Slovenská republika), sa v súčasnosti venuje čoraz väčšia pozornosť vyhľadávaniu latentnej tuberkulóznovej infekcie (LTBI), pretože je ďalším zdrojom tuberkulóznovej infekcie. Latentná tuberkulózná infekcia postihuje jednu tretinu ľudstva a ak sa nedиагностиkuje a nelieči (chemoprophylaxia), môže neskôr prejsť do aktívnej choroby (asi 10 – 15 %), a to kedykoľvek v priebehu života (z toho približne 50 % do 5 rokov po iniciálnej infekcii). Riziko sa zvyšuje, ak sa pridruží komorbidita, ktorá oslabuje imunitný

systém. Preventívnu liečbou latentnej infekcie je možné znížiť počet ochorení na tuberkulózu, a tak zabrániť ďalšiemu šíreniu tuberkulóznovej infekcie v populácii (3).

Diagnostika latentnej tuberkulóznovej infekcie

Doteraz jediným spôsobom detekcie latentnej tuberkulóznovej infekcie bola prítomnosť precitlivosti oneskoreného typu (IV. typu), ktorú možno *in vivo* dokázať kožnou **tuberkulínovou skúškou** (TST). Objaviteľ pôvodcu tuberkulózy **Róbert Koch** pripravil v roku 1890 koncentrovaný filtrát z usmrtených tuberkulózných bacilov nazvaný tuberkulín. Tuberkulín i po mnohých technologických úpravách, je stále polyvalentnou zmesou proteínov a proteínových fragmentov, z ktorých len niektoré sú špecifické pre *M. tuberculosis complex* (t. j. komplex mykobaktérií vyvolávajúcich tuberkulózu: *M. tuberculosis*, *M. bovis* a *M. africanum*), ale väčšina z nich je spoločná s podmienenými patogénnymi mykobaktériami (PPM), resp. BCG kmeňmi. Tuberkulín vyvolá za 72 hodín po vpichu intradermálne špecifický kožný zápal a induráciu, ktorá vzniká lokálnym nahromadením buniek senzibilizovaných mykobakteriálnymi antigénmi (po predchádzajúcej expozícii a usídlení mykobaktérií).

Via pract., 2013, 10(3–4): 105–108

Tuberkulínová skúška má mnohé nevýhody a obmedzenia. Interpretácia je totiž sťažená u osôb s postvakcinačnou imunitou po BCG vakcinácii. Má teda nízku špecifickosť (falošne pozitívny po BCG vakcinácii a infekcii PPM), ale aj nízku senzitivnosť (falošne negatívny po prekonaní vírusovej infekcie, po očkovaní živou vírusovou vakcínou, pri imunosupresii aj liekmi navodenej, infekcii HIV, ale aj paradoxne u pacientov s miliónou TBC a rozsiahlymi formami tuberkulózy, ktoré práve tuberkulózná infekcia relatívne imunokompromituje a imunokompetentné bunky sú sústredené v mieste infekcie).

Problémom môže byť aj **fenomén booster** – vzostup veľkosti reakcie pri opakovanom testovaní, ktorý je spôsobený senzibilizáciou na intradermálne aplikované mykobaktériové antigény, spôsobenou opakovaným testovaním. V tomto prípade nejde o konverziu tuberkulínovou skúškou (10).

Využitím najnovších poznatkov z imunológie a molekulevej biológie a genetiky je v súčasnosti možné okrem tuberkulínovej skúšky požiť aj nové sérologické *ex vivo* testy, tzv. IGRA (*Interferon Gama Release Assay*) testy na diagnostiku hlavne latentnej TBC infekcie. Keďže je už dávnejšie známy genóm *M. tuberculosis*, bolo možné syntetizovať peptidové antigény – stimulujúci sekrečný antigén **ESAT-6** (*early secretory antigenic target-6*), proteínový filtrát **CFP-10** (*culture filtrate protein-10*), ako aj a **TB7.7** (p4), ktoré sa nachádzajú len v *M. tuberculosis*, *M. bovis*, *M. africanum*, *M. szulgai*, *M. marinum*. Nie sú prítomné v *M. BCG bovis* a iných netuberkulózných mykobaktériách (*M. avium complex*, atď.). Testy využívajú skutočnosť, že jedinci infikovaní *M. tuberculosis complex*, ev. *M. kansasii*, *M. marinum* a *M. szulgai*, majú v krvi senzibilizované T-lymfocyty. Ak sú tieto lymfocyty vystavené účinku vyššie uvedených antigénov, uvoľňujú efektorové T-lymfocyty cytokín interferón- γ (IFN- γ). Už dávnejšie sa zistilo, že stimulácia a pomnožovanie efektorových T-lymfocytov vyžaduje trvalú prítomnosť mykobaktériových antigénov. Ak sú tieto antigény odstránené vlastnou obranou organizmu alebo účinnou liečbou antituberkulotikami, väčšina efektorových buniek podľahne apoptóze a prežívajú len pamäťové T-bunky, ktorých je len 10 %. Navyše efektorové T-lymfocyty produkujú IFN- γ už behom niekoľkohodinovej stimulácie, ale pamäťové bunky až po dostatočnej diferenciácii trvajúcej viac ako 24 hodín.

V súčasnosti máme u nás k dispozícii dva druhy IGRA testov: QuantiFERON TB-Gold In-Tube test (vyrábaný firmou Cellestis, Victoria, Austrália) a T-SPOT.TB test (Oxford, Immunotec,

Veľká Británia) (1, 4, 6). Pri T-SPOT.TB teste sa z odobratej periférnej krvi najskôr separujú mononukleárne bunky, inkubujú sa s antigénmi (ESAT-6 a CFP-10) a následne sa zisťuje počet buniek, ktoré produkujú IFN- γ metódou ELISPOT, test využíva aj pozitívnu kontrolu, kde sa lymfocyty inkubujú spolu s mitogénom (fytohemaglutinín) a negatívnu kontrolu s fyziologickým roztokom (10).

QuantiFERON TB-Gold In-Tube test sa používa na Slovensku približne od roku 2006. Pri tomto teste sa odoberie periférna krv do troch špeciálnych skúmaviek, v jednej sú antigény *M. tuberculosis* (ESAT-6, CFP-10 a TB 7,7), v druhej je mitogén – t. j. pozitívna kontrola, tretia označená ako NIL – negatívna kontrola s fyziologickým roztokom. Množstvo produkovaného IFN- γ sa stanovuje pomocou testu ELISA (5).

Prítomnosť pozitívnej kontroly testov je dôležitá preto, že niektorí jedinci nemajú v krvi dostatok suficientných lymfocytov, alebo majú imunosupresívnu liečbu oslabenú IFN- γ odpoveď T-lymfocytov na stimuláciu antigénmi, majú potom nízku koncentráciu IFN- γ v skúmavke s mitogénom a potom výsledok testu je vyhodnotený ako neurčitý a ak sa pri negatívnej kontrole zistí vysoká koncentrácia IFN- γ v krvi pred stimuláciou rovnako, výsledok sa vyhodnotí ako neurčitý.

Pri odbere krvi na QuantiFERON TB-Gold In-Tube test je dôležité správne načasovanie od aplikácie tuberkulínu, pretože po aplikácii tuberkulínového testu stúpa koncentrácia špecifického IFN- γ po 48 hodinách s maximom v 1. – 5. týždni. Odber krvi na QuantiFERON by sa mal uskutočniť najneskôr v deň odčítania TST, aby test nestratil výpovednú hodnotu. Pri T-SPOT.TB teste sa nedokázalo ovplyvnenie výsledku aplikáciou tuberkulínu. Senzitivnosť aj špecifickosť IGRA testov je pri latentnej tuberkulóznnej infekcii ťažké vyhodnotiť, pretože neexistuje ten tzv. zlatý štandard, t. j. metóda, ktorá na 100 % deteguje latentnú tuberkulóznnu infekciu a tieto testy detegujú len imunologickú odpoveď na mykobaktériový antigén, nie mykobaktérie samotné. Senzitivnosť testu bola testovaná u osôb s aktívnou tuberkulózou potvrdenou bakteriologicky, ktorí boli liečení menej ako 1 týždeň antituberkulotikami, a špecifickosť bola vyhodnocovaná na súboroch BCG-vakcinovaných pacientov v krajinách s nízkym výskytom tuberkulóznnej infekcie. Senzitivnosť v štúdiách sa pohybuje okolo 80 % a špecifickosť vyše 90 % (9).

Na identifikáciu latentných foriem TBC bol medzinárodne prijatý konsenzus vyšetřovať v krajinách, kde je populácia BCG vakcinovaná,

Tabuľka 1. Indikácie imunologického vyšetřenia – testu IGRA (8)

- u každého pacienta počas biologickej liečby hlavne preparátmi anti-TNF-a
- u zdravotníckych pracovníkov vystavených otvoreným formám tuberkulózy
- pri návrate vojakov pôsobiacich v misiách v krajinách s vysokou prevenciou tuberkulózy
- pri vyšetření rizikových skupín obyvateľstva pri podozrení na výskyt tuberkulózy (obyvatelia žijúci v oblastiach s vysokým výskytom tuberkulózy)
- v rámci diferenciálnej diagnostiky pri pľúcnej a mimopľúcnej tuberkulóze
- opakovane raz ročne u pacientov dlhodobo liečených preparátmi anti-TNF-a
- kontakty (osoby, ktoré boli v styku s pacientom s aktívnou formou pľúcnej a mimopľúcnej tuberkulózy)

okrem štandardných diagnostických postupov (klinické vyšetřenie, RTG, bakteriologické vyšetřenie, tuberkulínový test) aj imunologické vyšetřenie IGRA (tabuľka 1).

Klinické pozorovania aj vedecké výskumy opakovane a konzistentne potvrdzujú, že tuberkulínová skúška v subpopulácii imunodeficientných pacientov a/alebo BCG vakcinovaných pacientov má menší diagnostický význam a nižšiu výpovednú hodnotu ako IGRA test. BCG vakcinácia v detskom veku vedie ku konverzii tuberkulínovej skúšky, ale intenzita kožnej reakcie rokmi klesá. Keďže neexistujú žiadne štúdie, ktoré by dokazovali vzťah medzi stupňom ochrany pred tuberkulóznou infekciou a veľkosťou indurácie pri TST, pozitívita tuberkulínovej skúšky nedokáže rozlíšiť medzi reakciou na BCG (vakcináciu) alebo na infekciu divým kmeňom či odlišiť booster efekt od vzplanutia LTBI.

Britská hrudníková spoločnosť neodporúča tuberkulínový test u imunodeficientných pacientov ako diagnostický test LTBI vzhľadom na vysoké riziko falošne negatívnych výsledkov. Tiež varuje, že predchádzajúca vakcinácia BCG môže byť zodpovedná za falošne pozitívne výsledky tuberkulínovej skúšky (3). Vo Švajčiarsku sa v diagnostike aktivácie LTBI tiež uprednostňujú IGRA testy pred tuberkulínovým testom. V súčasnosti sú v Európe dostupné spomínané dva typy týchto *ex vivo* IGRA testov. Oba testy sú svojou senzitivnosťou a špecifickosťou v zdravej populácii porovnateľné, ale v populácii imunodeficientných pacientov sa presnejšie výsledky získavajú QuantiFERON® TB Gold Testom. Tieto testy sú viac špecifické ako tuberkulínová skúška, pretože ich neovplyvňuje predchádzajúca vakcinácia BCG ani kontakt s atypickými mykobaktériami, môžu sa opakovať bez rizika booster efektu a majú menej falošne negatívnych výsledkov. Pozitívny výsledok IGRA testu je vždy pozitívny a nemôže byť sponchybný a považovaný za „falošne

Tabuľka 2. Typy biologík, pri ktorých podávaní je nutná pneumoftzeologická dispenzarizácia

Anti TNF alfa

adalimumab – Humira
certolizumab – Cimzia
etanercept – Enbrel
golimumab – Simponi
infliximab – Remicade

Inhibítory IL12 a IL23

ustekinumab – Stelara

pozitívny“. Podobné úvahy u pacientov na biologickú liečbu mali v minulosti fatálne následky. Výhodou IGRA testov je ich pozitívnosť pri LTBI aj vtedy, ak je tuberkulínová skúška negatívna (8).

Biologická liečba a tuberkulóza

Monoklonové protilátky proti faktoru nádorovej nekrózy (TNF) alebo solubilný TNF viažuci receptor sa stali neoceniteľnou liečbou chronických zápalových ochorení, ako sú reumatoidná artritída, zápalové ochorenie čreva a psoriáza (prehľad biologík prináša tabuľka 2). Jedným z kľúčových cytokínov v imunitnej odpovedi na infekciu *M. tuberculosis* je TNF, ktorý má kľúčový význam najmä pre integritu granulómu. Pacienti liečení TNF-antagonistami majú zvýšené riziko reaktívácie latentných infekcií, najmä tuberkulózy. Relatívne riziko vzniku tuberkulózy stúpa po liečbe TNF-antagonistami až 25-násobne, podľa klinického prostredia a použitého TNF-antagonistu. Odporúča sa, aby všetci pacienti, u ktorých sa plánuje liečba TNF antagonistami, boli vyšetrení pre možnú latentnú tuberkulózu infekciu, a to pomocou IGRA testu, prípadne pomocou kožného tuberkulínového testu u pacientov, ktorí neboli v minulosti očkovaní proti tuberkulóze (BCG vakcinácia).

Väčšina prípadov tuberkulózy, ktoré súvisia s biologickou liečbou, sa objaví v krátkom časovom odstupe od začiatku liečby a reaktívacia latentnej tuberkulózy infekcie sa vyznačuje rýchlou progresiou. U všetkých pacientov s perzistujúcou špecifickou imunitnou odpoveďou na *M. tuberculosis*, ktorí sa podrobujú liečbe TNF antagonistami, sa odporúča následná cieľená preventívna chemoterapia, ktorá významne znižuje riziko progresie do tuberkulózy (8).

Praktické odporúčania pre klinickú prax

1. Všetci kandidáti na liečbu by mali byť vyšetrení na prítomnosť špecifickej imunitnej odpovede na *M. tuberculosis* (najlepším ukazovateľom latentnej tuberkulózy infekcie). U všetkých kandidátov na liečbu by sa malo v anamnéze pátrať po tuberkulóze alebo kontakte s tuberkulózou a mali by mať urobený röntgen hrudníka

na dôkaz prípadnej prekonanej alebo aktívnej tuberkulózy.

2. V prípade dôkazu latentnej tuberkulózy infekcie by sa mala preventívna chemoterapia tuberkulózy podávať všetkým pacientom pred nasadením liečby, vrátane pacientov, ktorí dostávajú etanercept.

3. Skrining na latentnú infekciu a preventívna chemoterapia tuberkulózy by sa nemali líšiť u pacientov s rôznymi základnými ochoreniami (reumatoidná artritída, psoriáza, zápalová choroba čreva), u ktorých sa plánuje liečba biologikami.

4. Vo všeobecnosti sa v zisťovaní antimykobakteriálnej odpovede u osôb s imunodeficienciou považuje IGRA test za spoľahlivejší ako tuberkulínový test. Okrem toho mitogénové kontroly v IGRA teste majú výhodu pred tuberkulínovým testom, pretože sa dajú použiť na rozlíšenie medzi anergiou a ozajstnou negatívnu špecifickou imunitnou odpoveďou. Na diagnostiku špecifickej imunitnej odpovede na *M. tuberculosis* (latentnej tuberkulózy infekcie) navrhujú odborníci použiť QuantiFERON TB Gold test alebo TSPOT.TB test, prípadne ako alternatívu kožný tuberkulínový test u osôb, ktoré neboli nikdy očkované proti tuberkulóze. Okrem toho v pediatrickej praxi sa odporúča súčasné použitie všetkých troch diagnostických metód – tuberkulínového kožného testu, IGRA testu a röntgenu hrudníka, pričom pozitívnosť ktoréhokoľvek výsledku hodnotiť ako dôkaz latentnej infekcie, po vylúčení aktívnej tuberkulózy. Ak sú však negatívne, samy osebe majú len slabú prediktívnu hodnotu.

5. Aj keď pri diagnostike špecifickej imunitnej odpovede na *M. tuberculosis* (latentnej tuberkulózy infekcie) u pacientov so závažnou imunodeficienciou existujú dôkazy o vyššej senzitivite T-SPOT.TB testu v porovnaní s testom QuantiFERON TB Gold in-tube, súčasné klinické dôkazy z prierezových a kohortových štúdií, vrátane pacientov, ktorí dostávajú liečbu TNF-antagonistami, nedávajú jasne prednosť jednému testu pred druhým. Oba testy sa presadzujú v diagnostike latentnej infekcie pred začatím liečby TNF antagonistami. Pri interpretácii výsledkov testov by sa mali brať do úvahy anamnéza pacienta, jeho pôvod a stav BCG vakcinácie. IGRA testy by sa mali uprednostňovať pred kožným tuberkulínovým testom u osôb s BCG vakcináciou v anamnéze vždy, keď je to možné. U osôb bez predchádzajúcej BCG vakcinácie by jeden pozitívny výsledok testu (buď tuberkulínového alebo IGRA testu) mal stačiť na to, aby mal pacient nárok na preventívnu liečbu.

6. Po začatí preventívnej chemoterapie sa 4 týždne považujú za bezpečné pre nasadenie liečby. Najlepší klinický dôkaz o účinnosti svedčí pre voľbu medzi dvoma režimami preventívnej liečby: isoniazid po dobu 12 mesiacov alebo isoniazid plus rifampicín po dobu 3 mesiacov.

Účinnosť oboch režimov prekračuje 90 %. Vo väčšine krajín sa však v prevencii tuberkulózy u osôb s latentnou infekciou v súčasnosti odporúča podávať isoniazid po dobu 9 mesiacov. Alternatívne režimy s pravdepodobne nižšou účinnosťou, ale nižšou incidenciou nežiaducich liekových účinkov, sú isoniazid podávaný po dobu 6 mesiacov (režim odporúčaný vo Veľkej Británii a v SR) alebo rifampicín po dobu 4 mesiacov.

7. Pacienti by mali byť informovaní o včasných príznakoch a prejavoch tuberkulózy a o možných nežiaducich účinkoch liekov, používaných v preventívnej liečbe. Kontrolný röntgen hrudníka je indikovaný aj u asymptomatických osôb s preventívnou chemoterapiou. V prípadoch pochybností treba urobiť CT vyšetrenie hrudníka. Toto vyšetrenie je v detekcii včasných rádiologických zmien pri aktívnej tuberkulóze jednoznačnejšie ako röntgen hrudníka. Pred nasadením preventívnej chemoterapie treba vyšetriť hladinu pečenejých enzýmov v krvi a kontrolovať ich každé 3 – 4 týždne počas liečby, a navyše ešte aj vtedy, ak sa u pacienta objavia nejaké príznaky. Odporúčané je opakované vyšetrenie na latentnú tuberkulózu infekciu (každý rok), ale neodporúča sa použiť tuberkulínový test, pretože výsledky môžu byť ovplyvnené booster efektom.

8. Optimálny čas pre začatie liečby TNF-antagonistami u osôb, ktoré sú liečené pre aktívnu tuberkulózu, nie je celkom jasný. Odborníci väčšinou odporúčajú začať liečbu TNF-antagonistami po ukončení celého priebehu antituberkulózy liečby podľa medzinárodných štandardov. Zdá sa, že pacienti, ktorí absolvovali primeranú liečbu pre tuberkulózu, nemajú po nasadení liečby zvýšené riziko tuberkulózy. **V súčasnosti sa preventívna chemoterapia neodporúča u pacientov s pozitívnou špecifickou imunitnou odpoveďou na *M. tuberculosis*, ktorí boli v minulosti primerane liečení pre tuberkulózu a teraz majú dostať liečbu biologikami, ak nie je u nich podozrenie na reinfekciu *M. tuberculosis*.** Optimálne trvanie antituberkulózy liečby u pacientov, u ktorých sa vyvinula tuberkulóza v súvislosti a liečbou biologikami, nie je stanovené. Neexistuje dôkaz o tom, že sa antituberkulóza liečba musí predĺžiť, ak tuberkulóza vznikla v súvislosti s liečbou.

Opakovaná realizácia IGRA testu po ukončení chemoprophylaktickej liečby nie je indikovaná a už sa neodporúča kontrola IGRA testu jedenkrát ročne. Pozitívna môže pretrvávať dlhodobo.

9. Biologickú liečbu nie je nutné prerušiť v prípade, ak pri kontrolnom vyšetrení došlo ku konverzii IGRA testu, ale RTG nález, klinický nález je negatívny, odporúča sa iba pridať chemoprophylaxia LTBI, ktorá môže byť podávaná súčasne s biologickou liečbou (8).

Záver

Pre klinika je dôležité, že infekcia *M. tuberculosis* vedie u 10 – 30 % ľudí k infekcii, a len u 10 % nakazených ku klinicky zjavnej chorobe. Ostáva nám teda isté percento latentne infikovaných ľudí. Aby sme predišli neskoršej reaktivácii choroby, a teda následnému nárastu nových prípadov TBC spojených so zbytočným úmrtím, ako aj výskytu vzniku TBC rezistentnej na lieky, je potrebné aktívne vyhľadávanie týchto latentne infikovaných. V dnešnej dobe správnou, rýchlou a účelnou diagnostikou, s následne adekvátnou a efektívnou liečbou možno zabrániť prog-

sii vzniku aktívnej TBC, a tak ďalšiemu šíreniu choroby (8).

Lietarátúra

1. Ferrara G, Losi M, Meacci M. Routine Hospital Use of a New Commercial Whole Blood Interferon γ Assay for the Diagnosis of Tuberculosis Infection. *Am J resp crit Care Med* 2005; 172(1): 631–635.
2. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, Ridzon R. CDC. Guidelines for preventing the transmission of Mycobacterium tuberculosis in health-care settings. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 1–141.
3. Mack U, Migliori GB, Sester M, Rieder HL, Ehlers S, Goletti D, Bossink A, Magdorf K, Holscher C, Kampmann B, Arend SM, Detjen A, Bothamley G, Zellweger JP, Milburn H, Diel R, Ravn P, Cobelens F, Cardona PJ, Kan B, Solovič I, Duarte R, Cirillo DM, and Lange C. LTBI – latent tuberculosis infection or lasting immune response to *M. tuberculosis*? A TB NET consensus statement. *Eur Respir J* 2009; 33(5): 956–973.
4. Mazurek GH, Jereb J, Lobue P, Iademarco MF, Metchock B, Vernon A. Division of Tuberculosis Elimination, National Center for HIV, STD, and TB Prevention, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for using the QuantiFERON-TB Gold test for detecting Mycobacterium tuberculosis infection, United States. *MMWR Recomm Rep* 2005; 54: 49–55.
5. Rozborilová E, Solovič I, Chovan L. Metodické odporúčanie hlavného odborníka na vyšetovanie Quantiferon TB Goldtestu u pacientov liečených biologickou liečbou. 2007; 10. (<http://spfs.cme.sk/sz/content/545-31816/metodicke-od->

porucanie-hlavneho-odbornika-mz-sr-pre-odbor-pneumologia-a-ftizeologia-na-vysetrovanie-q.html)

6. Solovič I. Nová diagnostická metóda na vyšetrenie latentnej ako aj aktívnej tuberkulózne infekcie: Interferon γ release assay – IGRA. *Stud Pneumol Phtiseol* 2006; 66: 221–222.
7. Solovič I: Spoločné vyhlásenie TBNET – Riziko vzniku tuberkulózy pri liečbe TNF antagonistami. *Stud Pneumol Phtiseol* 2011; 71(1): 15–21.
8. Solovič I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, Kampmann B, Hellmich B, Groves R, Schreiber S, Wallis RS, Sotgiu G, Schölvinck EH, Goletti D, Zellweger JP, Diel R, Carmona L, Bartalesi F, Ravn P, Bossink A, Duarte R, Erkens C, Clark J, Migliori GB and Lange C. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010; 36: 1185–1206.
9. Trnka L, Wallenfels J. Latentní tuberkulózní infekce, její význam v kontrole tuberkulózy v zemích s hromadnou BCG vakcínací. *Stud Pneumol Phtiseol* 2006; 66: 196–202.
10. UK National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) Tuberculosis. Clinical diagnosis and management of tuberculosis and measures for its prevention and control. *Clinical Guideline* 2006; 33: 51 (www.nice.org.uk/CG033).

doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.
konzultant WHO pre TBC
Národný ústav tuberkulózy, pľúcnych chorôb a hrudníkovej chirurgie
059 84 Vyšné Hágy
solovic@hagy.sk

