

Retningslinjer for undersøgelse for latent og aktiv tuberkulose forud for behandling med TNF-hæmmere og andre biologiske lægemidler hos dermatologiske, reumatologiske, gastroenterologiske og lungemedicinske patienter.

5. reviderede udgave oktober 2010

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af

Dansk Lungemedicinsk Selskab
Dansk Reumatologisk Selskab
Dansk Selskab for Infektionsmedicin
Dansk Gastroenterologisk Selskab
Dansk Dermatologisk Selskab

Arbejdsgruppens medlemmer:

Dansk Lungemedicinsk Selskab

Overlæge dr.med. Niels Seersholm, Gentofte Hospital.

1. reservelæge Anders Løkke, Århus Sygehus

Overlæge dr.med. Ole Hilberg, Århus Sygehus

Dansk Reumatologisk Selskab

Overlæge ph.d.Lis Smedegaard Andersen, Kong Chr.X's Gighospital.

Overlæge Annette Hansen, Gentofte Hospital.

Dansk Selskab for Infektionemedicin.

Overlæge, dr.med. Åse Bengård Andersen, Rigshospitalet.

Overlæge, ph.d. Pernille Ravn, Herlev Hospital

Dansk Gastroenterologisk Selskab

Overlæge dr.med. Pia Munkholm, Herlev Hospital.

Dansk Dermatologisk Selskab

Afdelingslæge Bo Bang, Bispebjerg hospital.

Indledning

Med fremkomsten af de nye behandlingsmuligheder med biologisk medicin er der i løbet af de sidste par år opnået betydelige behandlingsmæssige fremskridt indenfor flere autoimmunmedierede sygdomme.

Følgende biologiske præparater er markedsført i Danmark til dermatologiske, reumatologiske, gastroenterologiske og lungemedicinske patienter:

TNF- hæmmende midler: Infliximab (Remicade®), Adalimumab (Humira®), Etanercept (Enbrel®), Certolizumab pegol (Cimzia®) og Golimumab (Simponi®).

Præparaterne neutraliserer TNF- ved at binde sig specifikt til cytokinet. Præparaterne er forskellige vedrørende struktur, bindingsmåde, bindingsaffinitet, farmokinetik, indgiftsmåde, samt dosering, hvilket formentlig forklarer en vis forskellighed i terapeutisk virkning og bivirkningsprofil.

Interleukin- 6-hæmmere: Tocilizumab (RoActemra®).

Interleukin-6 er et proinflammatorisk cytokin, der har en rolle i flere processer i den autoimmune inflammation ved reumatoid arthritis. Interleukin-6-receptoren forekommer dels på celleoverflader og dels i en opløselig form. Tocilizumab er et humaniseret antistof, der binder sig til begge former af receptorer.

Co-stimulationshæmmere: Abatacept (Orencia®).

Co-stimulationshæmmere hæmmer T-lymfocytternes inflammatoriske aktivitet og dermed den autoimmune inflammation ved reumatoid arthritis.

Interleukin-1 hæmmer: Anakinra (Kineret®).

Interleukin-1 (IL-1) er et potent pro-inflammatorisk cytokin, der blandt andet øger produktionen af prostaglandiner. Anakinra er en rekombinant IL-1-receptorantagonist. Kineret har i studier vist en sygdomsaktivitetsdæmpende effekt hos patienter med bl.a reumatoid arthritis.

Anti-IL12/23 antitof: Ustekinumab (Stelara®)

IL12 og IL23 produceres bl.a. i dendritiske celler og stimulerer hhv. Th1 og Th17 celler, der er centralt placeret i vedligeholdelsen af den kroniske inflammation ved psoriasis.

CD20-antistof: Rituximab (Mabthera®).

CD20-antistoffet rituximab er rettet mod CD20-antigenet, som findes på normale B-celler. Binding af antistoffet medfører celledød og dermed B-celledepletering. Mekanismerne er induktion af apoptose samt antistof- og komplementafhængig cytolyse. Rituximab har vist sig at have en sygdomsaktivitetsdæmpende effekt hos patienter med aktiv reumatoid arthritis.

De biologiske præparater, der aktuelt anvendes hyppigst i Danmark til dermatologiske, reumatologiske og endokrinologiske patienter er de TNF- hæmmene præparater, Infliximab (Remicade®), Adalimumab (Humira®) og Etanercept (Enbrel®). Disse præparater vil derfor blive gennemgået grundigere i det følgende.

Fælles for alle de biologiske præparater gælder dog, at retningslinierne for udredning og behandling af latent og aktiv TB skal anvendes før brug af alle de biologiske præparater. Dog kan Rituximab (Mabthera®) og Anakinra (Kineret®) formelt gives uden forudgående screening.

Indikationer for TNF- hæmmende behandling

Behandling med TNF- hæmmere er indiceret ved visse reumatologiske, dermatologiske og gastroenterologiske sygdomme. Aktuelt er TNF- hæmmere vist at være effektive ved svær behandelbar reumatoid arthritis, juvenil reumatoid arthritis, psoriasis arthritis, plaque psoriasis, og Morbus Bechterew(1). Ligeledes er der opnået væsentlige fremskridt ved svær eller fistulerende Crohns sygdom. Allerede nu anvendes præparaterne til en betydelig andel af patienter med reumatoid arthritis og Crohns sygdom. Sarkoidose behandles også med TNF- hæmmere.

Andre behandlingsindikationer for TNF- hæmmere er ikke endelige fastlagt. Positive behandlingsresultater er rapporteret ved off-label use i kasuistikker og små patientserier med svær behandelbar Adult Still's sygdom, amyloidosis, Behcet's sygdom, primær biliær cirrhose, svær alkoholisk hepatitis, dermatomyositis, familiær middelhavsfeber, arteritis temporalis, Kawasaki's sygdom, multicentric histiocytosis, myelodysplasi, polymyositis, polychondritis, SAPHO syndrome (synovitis, acne, pustulose, hyperostosis og osteitis), akne fulminans, panniculitis, pyoderma gangrenosum, granuloma annulare, nekrobiosis lipoidica, hidradenitis suppurativa, graft versus host disease og Sweet's syndrom, sarcoidosis, discusprolaps med radikulær påvirkning, systemisk lupus erythematosus, Takayasu's arteritis, uveitis og ANCA-associeret vasculitis(2;3).

TNF- og inflammation

TNF- hæmmernes virkningsmekanisme relateres til at TNF- generelt er et af de mest centrale pro-inflammatoriske cytokiner idet TNF- medierer og inducerer produktionen af en kaskade af andre cytokiner og inflammationsmediatorer.

TNF- hæmmerne og infektionsrisiko

Med fremkomsten af TNF- hæmmere er det nu muligt specifikt at neutraliserende TNF- ø virkning. TNF- hæmningen har i kliniske studier vist sig at være forbundet med relativ få bivirkninger. Dog er alle tre præparater associeret med en øget risiko for granulomatøse og makrofag-afhængige infektioner, såsom infektioner udløst af intracellulære organismer som Aspergillus, Coccidiomycosis, Cryptococcus neoformans, Histoplasma capsulatum, Listeria monocytogenes, atypiske mykobakterier og ikke mindst Mykobacterium tuberculosis.

Behandling med Infliximab og Adalimumab er også forbundet med øget risiko for svære infektioner, og en undersøgelse af patienter med Morbus Bechterew behandlet med Etanercept viste øget risiko for øvre luftvejsinfektioner(4;5).

TNF- hæmmere og granulomdannelsen ved tuberkulose

TNF- er af overordnet betydning for dannelse af granulomet, den patologiske struktur, hvormed mykobakterien indkapsles. Granulomet udgøres af makrofager (epitheloidceller og gigantceller) omkranset af lymfocytter, som primært er Th-1 differentierede, immune CD4+ T-celler og TNF- regulerer den tætte apposition mellem makrofager og lymfocytter(4).

TNF- hæmmerne, struktur og bindingsmåde til TNF

Infliximab er et kimært monoklonalt IgG1 antistof bestående af en human del (den konstante del) og en murin del (den hypervariable del). Adalimumab er et rekombinant monoklonalt human IgG1 antistof produceret ved hjælp af fagteknik. Begge antistoffer binder formentligt irreversibelt frit TNF- , transmembranbundet TNF- og TNF- bundet til cirkulerende opløselig TNF-receptor (TNFR2).

Etanercept er et fusionsprotein, hvor der til Fc-delen af human IgG1 er splejset to molekyler af den normalt forekommende opløselige ligandbindende del af humant TNFR2. Etanercept binder sig

formentligt reversibelt til opløselig TNF- α , samt membranbundet TNF- α og β . Alle 3 TNF- α hæmmende præparater forhindrer TNF signalering ved at blokere interaktionen med TNF receptoren. Hvert antistof binder 2 TNF- α molekyler. TNF- α molekylet består af en homotrimer, som kan binde op til 3 antistofmolekyler. Etanercept bindes derimod til TNF- α i 1:1 ratio, idet det bindes til området mellem 2 TNF- α subunits. Antistofferne (Infliximab og Adalimumab) adskiller sig fra fusionsproteinet Etanercept ved at have en 10-folds større bindingsaffinitet til TNF- α .

Infliximab kan ved binding til receptorbundet TNF- α på celler fra makrofag/monocyt cellelinjen inducere complement afhængig cytolyse og antistof afhængig celle medieret cytotoxicitet. Dette forklarer måske den monocytopeni, som er observeret under Infliximab behandling.

Adalimumab er strukturelt identisk til Infliximab og har sandsynligvis samme effekt.

Etanercept indeholder Fc-delen af IgG1, men kan ikke fikse komplement. Dette skyldes muligvis sterisk hindring af C1q, hvorved en klassiske komplement kaskade ikke aktiveres.

Immunkomplekser, nødvendigt for aktivering af komplementafhængig cytolyse eller antistofafhængig celledieret cytotoxicitet dannes ikke, idet Etanercept kun binder et TNF molekyle. Etanercept binder også lymfotoksin (TNF- β) i modsætning til Infliximab og Adalimumab(4).

Disse forskelle mellem antistofferne og fusionsproteinet anses for at have klinisk relevans. Således er Etanercept fx ved Crohn's Sygdom ineffektivt til behandling af tarm manifestationerne, men effektiv til behandling af spondylitgenerne.

Farmokokinetik og dosering

Halveringstiden af infliximab (8-9,5 dage) og adalimumab (12-14 dage) er længere end etanercept (4-5 dage). Infliximab vedligeholdelsesbehandling gives som bolusinfusion (3-5 mg/kg) med 4-8 uger interval, hvorimod adalimumab indgives subcutant med 14 dages interval i en vægtafhængig dosering på 40 mg per injektion. Etanercept indgives i fast dosering på 25 mg 2 gange ugentligt. Disse forhold medfører betydelige forskelle i maksimum og minimums koncentrationer af det TNF- α hæmmende præparat, og dermed formentlig også i graden og varigheden af TNF- α hæmning.

Forskellene i virkningsmekanisme og farmakokinetik giver potentiel mulighed for variation i præparaters effekt terapeutisk men også bivirkningsmæssigt.

Tuberkulosens naturhistorie

Tuberkulose forårsages af bakterien *Mycobacterium tuberculosis* (MT). Smitteoverførsel sker ved, at en person med lungetuberkulose hoster eller nyser og producerer aerosol med MT indeni, som en anden person indånder. I de fleste tilfælde fjernes aerosolerne i bronchier og alveoler, inden tuberkulosebakterierne når at inficere individet, men nogle bliver inficeret. Antallet af personer, som bliver inficeret afhænger af antallet og størrelsen af aerosolerne og frekvensen og varigheden af eksponeringen.

Når MT invaderer alveolerne optages de og deler sig i alveolære makrofager. Samtidig foregår der en spredning til regionale lymfeknuder og evt. hæmatogen spredning til fjerne foci. Den intracellulære opformering bremses immunologisk efter 6-8 uger og omkring bakterierne udvikles en granulomatøs inflammation, som begrænser infektionen til få overlevende bakterier centralt i granulomet. Personen har nu latent tuberkulose infektion (LTBI) og kan senere udvikle aktiv TB. Af personer med LTBI vil op mod 90% være i stand til at holde infektionen under kontrol og aldrig udvikle aktiv TB. Ca. 1/3 af jordens befolkning (2 milliarder mennesker) er latent inficeret med TB. Udvikling til aktiv TB sker, når der kommer ubalance i den immunologiske kontrol med infektionen, som det ses ved underernæring, børn, alderdom, HIV infektion og

behandling med immunsupprimerende stoffer.

Det immunologiske respons involverer en lang række cytokiner, hvor TNF- spiller en central rolle i granulomdannelsen og forhindring af spredning af bakterier.

Tuberkulose og TNF- blokkerbehandling

TNF- blokkerbehandling øger risikoen for reaktivering af latent tuberkulose. I Danmark er der mundtlige rapporter om ni tilfælde, men der findes ikke en systematisk opgørelse, og der kan være flere tilfælde. Tuberkuloseincidensen var i 2007 i Danmark 7/100.000(6).

I et studie fra Sverige fandt man 13 tilfælde af tuberkulose hos patienter behandlet med TNF hæmmere. Det svarer til en fire gange øget risiko sammenlignet med normalbefolkningen. Ni tilfælde havde fået Infliximab og fire tilfælde havde fået Etanercept (7).

Tuberkuloseincidens og infliximab

I den første større opgørelse af tuberkuloseincidensen efter behandling med Infliximab fra 2001 rapporteres der om 70 tilfælde blandt 121.000 behandlede patienter svarende til en incidensrate på 58 per 100.000 patienter. Lokalisationen af tuberkulosen var dissimineret ekstrapulmonal hos 24%, lokaliseret ekstrapulmonal hos 33% og kun 31% havde pulmonal tuberkulose. Hos 11% var lokalisationen uoplyst. Til sammenligning var tuberkulosen hos indfødte danskere i 2003 pulmonal i 84% af tilfældene(8).

I Periodic safety update report (Psur-16, oktober 2007) fra Centocor som markedsfører Infliximab, er der rapporteret 1051 tilfælde af tuberkulose blandt 1.008.413 patienter behandlet med Infliximab svarende til en incidensrate på 104/100.000. Dette skal sammenlignes med en incidensrate på under 10 i de fleste vestlige lande, som er de lande, der overvejende bruger Infliximab. Disse tal for tuberkulose er baseret på selvrapportering og kan være underestimerede.

I et spansk prospektivt multicenter studie af 1540 patienter behandlet med enten Infliximab (86%) eller Etanercept (14%) udviklede 17 patienter TB efter påbegyndt behandling. Det svarer til en incidens på mere end 1.000 per 100.000 personår og skal sammenholdes med en TB incidens i Spanien på 21 per 100.000 personår i 2000. Alle patienter med TB fik Infliximab, og 59% udviklede TB indenfor de første tre måneder efter påbegyndt behandling. Femogtres procent af tilfældene var ekstrapulmonale mod 20-25% hos vesteuropæiske TB-patienter generelt(9). Blandt ledeligt patienter i USA er der rapporteret en tuberkuloseincidensrate på 6,8/100.000 per år i perioden før TNF- blokkerbehandling sammenlignet med en incidensrate blandt Infliximab behandlede ledeligtpatienter på 52,5 per 100.000(10).

Et mindre prospektivt studie fra Belgien af 107 patienter behandlet med Infliximab rapporterede om to tilfælde af tuberkulose indenfor det første år af behandlingen.

Udover disse systematiske undersøgelser er der en del kasuistiske meddelelser om tuberkulose udviklet efter påbegyndt behandling med alle tre TNF- -blokkere.

Tuberkuloseincidens og Etanercept

Postmarketing opgørelser tyder på, at der er mindre risiko for udvikling af tuberkulose efter behandling med Etanercept end med Infliximab, og ifølge Etanercept produktresumeeet fra USA kræves det ikke, at patienterne screenes for TB før behandling. Der er dog efterhånden en del studier som tyder på, at Etanercept også medfører en væsentlig risiko for at reaktivere latent tuberkulose.

Fra Adverse Event Reporting System of the US Food and Drug Administration er der i perioden

januar 1998 september 2002 indrapporteret tuberkulose tilfælde efter behandling med Infliximab og Etanercept svarende til incidensrater på henholdsvis 144 and 35 per 100,000 per år ($P < .001$)(11).

Analyse af 25 indberettede tuberkulose tilfælde efter Etanerceptbehandling viste samme mønster som tuberkulose opstået efter Infliximabbehandling. Tretten (52%) tilfælde var ekstrapulmonale og mediantiden fra start på Etanerceptbehandlingen til tuberkulosediagnosen var knap 12 måneder(12).

Den mediane tid fra behandlingsstart til TB diagnose er 11,2 måneder(13).

Tuberkuloseincidens og adalimumab

I de første kliniske studier af adalimumab var der 8 tilfælde af tuberkulose blandt 542 behandlede patienter. I efterfølgende kliniske studier indførtes screening for tuberkulose med røntgen af thorax og tuberkulinprøve, og patienter med positiv tuberkulinprøve blev sat i profylaktisk behandling med isoniazid. Dette medførte en 9-fold reduktion i antallet af tuberkulose tilfælde, men der var dog 5 tilfælde blandt de næste 1900 behandlede patienter(14).

Undersøgelser for latent tuberkulose forud for TNF hæmmende behandling

Iværksættelse af nationale screeningsprogrammer for latent TB infektion med fokus på TB eksposition, tuberkulintestning og røntgenundersøgelse af thorax inden TNF- blokerende behandling har effektivt reduceret forekomsten af TB(15). Nedenstående rekommandationer tager udgangspunkt i de spanske og engelske guidelines(15;16).

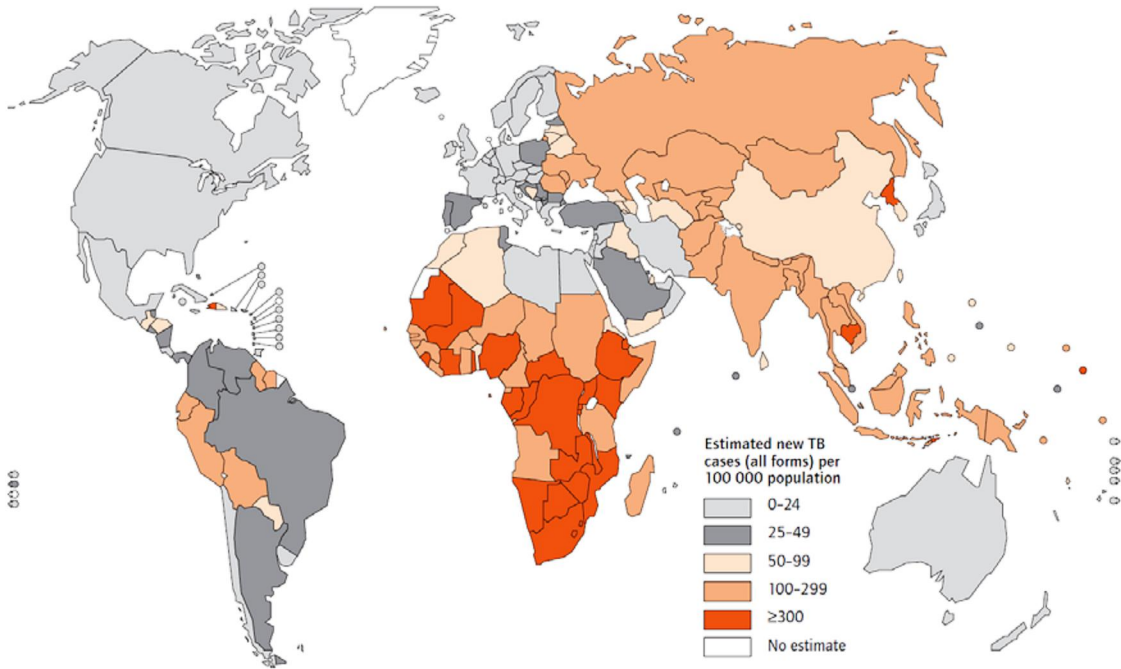
Alle patienter, der planlægges behandlet med immunsupprimerende behandling med TNF - blokerende medikamina bør gennemgås grundigt mhp aktiv tuberkulose (TB) sygdom eller tegn på latent TB. Den kliniske undersøgelse bør omfatte:

- É God anamnese med særlig fokus på almen- og fokalsymptomer (f. eks. langvarig feber, vægttab, hoste, forstørrede lymfeknuder)
- É Eksposition til mulige smitekilder: kendte TB tilfælde i nærmeste omgangskreds, indvandring fra eller rejser til TB endemiske områder (figur 1) og varigheden af disse.
- É Objektiv undersøgelse
- É Røntgen undersøgelse af thorax
- É Oplysninger om vaccination med *Bacille Calmette et Guérin* (BCG)

Hvis patienten frembyder symptomer, der kunne give mistanke om aktiv TB sygdom, eller har røntgenologisk eller anamnestisk tegn på tidligere tuberkulose, skal vedkommende henvises til nærmeste lungemedicinske ó eller infektionsmedicinske afdeling til afklaring af dette.

Har patienten ingen symptomer og foreligger der et normalt røntgen af thorax skal patienten undersøges for tegn til latent TB.

■ FIGURE 1.2
Estimated TB incidence rates, by country, 2007



Figur 1
Tuberkuloseincidens på verdensplan 2007. Kun lande med incidens $< 25/100.000$ indbyggere regnes som lav-incidenslande. Incidensraten i Grønland er ca. $200/100.000$. WHO 2009.

Metoder til påvisning af latent TB

De metoder vi har til rådighed er baseret på påvisning af cellemedieret immunologisk genkendelse af mykobakterielle antigener som udtryk for at individet kunne være smittet med mykobakterier (eller BCG vaccineret). Det drejer sig først og fremmest om den såkaldte Tuberkulin hud test, som med tiden forventes afløst af mere specifikke, *in vitro* baserede interferon test (IGRA) (17).

Det er velkendt, at der ofte er problemer forbundet med tolkning af disse undersøgelser og for netop de reumatologiske patienters vedkommende, skal det tages i betragtning, at de ofte allerede er i anden immunsupprimerende behandling forud for den planlagte behandling med TNF hæmmere.

Tuberkulin/Mantoux testning

Tuberkulin er en opløsning af denaturerede protein-antigener fra MT. I Danmark anvendes oftest et produkt fra Statens Serum Institut: Tuberkulin PPD RT23 öSSIö, styrke: 2 T.E./ 0,1 mL. Der injiceres 0,1 mL (= 2 T.E.) intrakutant med 1 mL engangssprøjte påsat kort 25 G kanyle. Det er vigtigt at opløsningen ikke injiceres subkutant idet tuberkulinet da fordeles over et for stort område og kan give falsk negative resultater. Oftest vælges den midterste, dorsale side af antebrachium idet volar siden dog foretrækkes ved kraftig hårvækst. Reaktionen aflæses efter 72 timer som diameteren af den fremkomne induration. Eventuelt erythem medregnes ikke. (Indurationens udbredning kan fornemmes ved at tegne en streg på huden med en kuglepen fra periferien ind mod injektionsstedet: strengen vil stoppe når pennen møder modstand fra det indurerede område. Gentages fra den modsatte side, afstanden mellem de to stregers endepunkter = indurationen).

Ved anvendelse af tuberkulin fra Statens Serum Institut regnes en induration med diameter ≥ 6 mm som positiv hos uvaccinerede. Reaktionen på 6 ó 12 mm kan forklares som resultat af tidligere BCG

vaccination, og for praktiske formål defineres en reaktion over 12 mm som positiv hos BCG-vaccinerede personer.

En negativ tuberkulin reaktion udelukker ikke fuldstændigt TB smitte, specielt vil testen være negativ hvis TB ekspositionen er fundet sted for nylig eller hos enkelte patienter med aktiv sygdom(18-20).

I en stor metaanalyse hvor tests til påvisning af latent TB er undersøgt er sensitiviteten beregnet til 0,71 og specificiteten til 0,98 hos uvaccinerede og 0,56 hos vaccinerede (21).

Interferon- påvisning

Infektion med MT kan hos immunkompetente med langt højere specificitet påvises med specifikke tests til Interferon- påvisning; de såkaldte Interferon Gamma release Assays (IGRA). Erfaringer med disse er fortrinsvis opnået i TB lav-endemiske populationer og hos formodede immunkompetente personer (17;22;23).

Quantiferon-in tube testen (QFN-IT)

Metoden er baseret på at fuldblod tappes direkte i særlige rør, som er coatede med MT specifikke antigener. Blodprøverørene inkuberes ved 37°C i 16-24 timer. Herefter centrifugeres prøven og herved løsnes en prop i glassets bund. Denne prop danner et beskyttende lag mellem celledsedimentet og plasma. Prøven kan herefter opbevares ved 4°C i uger eller evt. fryses ned mhp. samlet fremsendelse til Statens Serum Institut. Dette gør det muligt at anvende testen overalt i landet idet alle hospitaler må formodes at råde over varme-inkubatorer til bloddyrkningssystemer samt centrifuger. QFN-IT testen består af tre blod prøve rør: ét hvor de TB specifikke antigener er tilsat, ét rør uden antigener (negativ kontrol) og et tredje kontrol test-rør, hvor cellernes levedygtighed måles ved at der er tilsat et uspecifikt T lymfocyt stimulus (mitogen) (positiv kontrol). Hvis patienten huser levende MT bakterier - uden nødvendigvis at være klinisk syg - vil immunspekifikke T lymfocytter producere interferon- og mængden heraf bestemmes efterfølgende i et ELISA. Testen er markedsført af firmaet Cellestis og distribueres via Statens Serum Institut under navnet: Quantiferon-In tube ®(17).

Quantiferontesten er godkendt i en række lande herunder USA og siden 2004 også i Danmark. Sensitiviteten er 0,76 og specificiteten er 0,97 (21).

Tolkning af QFN-IT svar: Fra SSI fås svaret öpositivtö önegativtö eller öinkonklusivtö. Et positivt svar indikerer at en patient har været eller er smittet med MT og skal tilbydes profylakse. Et negativt tyder på at patienten ikke er smittet med TB og ikke skal have profylakse med mindre der er andre risikofaktorer jvf. ovenstående. Enkelte patienter kan have et svar der ligger lige omkring grænseværdien på 0.35 IU/ml (f.eks mellem 0.25 og 0.35IU/ml) og der må i disse tilfælde foretages en individuel vurdering eller konfereres med speciallæge. Et inkonklusivt svar tyder på at prøven er håndteret forkert eller at patienten er immundefekt. Prøven bør gentages og hvis den fortsat er inkonklusiv kan svaret ikke bruges til at konkludere om en patient er inficeret eller ej og andre risikofaktorer må tages i anvendelse. Et nyligt dansk arbejde har vist at corticosteroidbehandling øger risikoen for inkonklusive test resultater(24).

T-spot®.TB

Det er også muligt at kvantitere antallet af interferon-gamma producerende celler direkte i et ELI SPOT assay produceret af Oxford Immunotec, UK. T-spot.TB udføres på Lungemedicinsk Laboratorium, Lungemedicinsk Afdeling, Aarhus Sygehus. Der sendes et rør med 9 ml heparin blod til afdelingen. Lymfocytter oprensnes, og dyrkes med antigenerne ESAT 6 og CFP-10 fra den genomiske område RD1, som er særligt for *Mycobacterium tuberculosis* kompleks og *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. marinum* and *M. gordonae*. I testen måles antal af T-celler der frigiver interferon gamma efter dyrkning med ESAT 6 eller CFP-10. T-spot.TB-testen er mindre følsom overfor immunsupprimerende behandling og patientens alder og tilstand(25;26).

Ingen af metoderne kan skelne mellem latent TB infektion og aktiv sygdom. IGRAs fordele, fremfor en Tuberkulin/Mantoux test, er, at de er i stand til at skelne mellem BCG vaccination og MT infektion og forventeligt giver færre falske positive reaktioner.

Patienter, der én gang har reageret positivt i IGRA vil efter alt at dømmes forblive positive, selv efter relevant behandling, og det giver derfor ikke mening at gentage en positiv test på et senere tidspunkt.

Konklusion om påvisning af latent TB

Hidtil har Tuberkulintesten været standard til påvisning af latent TB infektion, men i Danmark hvor en stor del af den voksne befolkning er BCG-vaccineret giver testen for mange falske positive resultater. Derudover er testen ofte logistisk vanskelig at bruge, fordi den kræver erfarent personale og patientens fremmøde to gange i ambulatoriet.

IGRA er langt mere specifik hos BCG-vaccinerede personer og har samme eller bedre sensitivitet som tuberkulintesten. Vi anbefaler derfor, at man bruger den, hvis det er muligt. Man skal dog være opmærksom på, at testen ikke er undersøgt særlig godt hos immunsupprimerede patienter, og antallet af falske negative tests kan meget vel være større hos disse patienter. Testen kan derfor ikke stå alene, men skal suppleres med anamnese, som skal indeholde oplysninger om tidligere TB, tidlig eller nylig eksposition og oprindelsesland, hvis patienten er indvandrer.

Da risikoen for at udvikle fulminant, alvorligt forløbende TB under TNF- blokerende behandling er stor, hvis patienten er latent inficeret med TB, er en grundig screening og eventuel profylaktisk TB behandling forud for start på TNF- -blokerende behandling meget vigtig, og da hverken IGRA eller TST er 100% sensitive, og da den forebyggende behandling ikke er 100% effektiv, er det vigtigt at foretage relevant udredning ved uklare symptomer, hvor TB ikke kan udelukkes.

Profylaktisk regime

Profylaktisk behandling mod tuberkulose til patienter, som skal have TNF- blokerbehandling, er ikke undersøgt i randomiserede placebokontrollerede studier.

Der er solid evidens for at profylaktisk behandling til udvalgte grupper nedsætter risikoen for senere udvikling af tuberkulose, både hos HIV positive og HIV negative(27). Det er derfor nærliggende, at ekstrapolere disse data til patienter, som skal have TNF- blokerbehandling. Det bedst undersøgte stof er Isoniazid givet dagligt i enten 6 eller 12 måneder. Flere studier har vist, at 12 måneders behandling er bedre end 6 måneder(28), mens 3 måneders behandling er utilstrækkeligt. Den optimale behandlingstid er formentligt ca. 8 måneder(29;30).

I et Cochrane review konkluderes, at grundet øgede bivirkninger ved 12 måneders behandling, må 6 måneders behandling være at foretrække ved lav TB-risiko, mens det omvendt ved høj risiko kan være fordelagtigt at anvende 12 måneders behandling(31).

Behandling med Isoniazid resulterede i en relativ risiko (RR) for udvikling af aktiv TB på 0.40, (95% konfidensinterval 0.31 til 0.52), over to år eller længere.

Et tilsvarende Cochrane review af profylaktisk behandling versus placebo af HIV-positive patienter viste en lavere incidens af aktiv TB (RR 0.64, 95% CI 0.51 til 0.81)(32). Denne gevinst var dog kun signifikant hos individer med positiv tuberkulin test (RR 0.38, 95% CI 0.25 til 0.57).

På grund af den lange behandlingstid er compliance et problem. Denne er klart bedre ved korterevarende behandlinger(33;34). Kombinationsterapi med Isoniazid og Rifampicin i 3 måneder har i såvel en metaanalyse som i en undersøgelse hos børn vist sig at være lige så effektiv som Isoniazid monoterapi i 6-12 måneder(35;36). Monoterapi med Rifampicin i fire måneder har i et enkelt studie vist sig at være ligeså effektiv som Isoniazid i 6 måneder(37).

I England anbefales som alternativ Isoniazid 300 mg x 1 dagligt kombineret med Rifampicin 600 mg x 1 dagligt i 3 måneder(16). Kombinationsbehandling med Rifampicin og Pyrazinamid har resulteret i øget forekomst af leversvigt og mortalitet, hvorfor dette regime ikke kan anbefales som rutinebehandling(38;39;40).

Vores anbefaling er Isoniazid 300 mg x 1 dagligt i 6 måneder eller Isoniazid 300 mg x 1 dagligt kombineret med Rifampicin 600 mg x 1 dagligt i 3 måneder. Isoniazid bør gives i kombination med mindst 20 mg Pyridoxin x 1 dagligt. Kombinationspræparatet Isoniazid 300 mg + Pyridoxin 60 mg kan skaffes fra Herlev Hospitals apotek. Kan patienten ikke tåle Isoniazid, kan som alternativ bruges Rifampicin 600 mg x 1 dagligt i 4 måneder.

Bivirkninger til Isoniazidbehandling

Medicinen tåles sædvanligvis uden problemer, men der kan være en række bivirkninger, som man skal være opmærksom på (41;42). Perifer neuropati som kan være irreversibel ses hos 0,2%. Det anbefales at supplere med B6-vitamin (Pyridoxin) for at modvirke dette. Let ASAT forhøjelse (mindre end 3 gange øverste normalområde) ses ofte (hos 10%) de første uger og anses som værende en adaptiv effekt. Svær leverpåvirkning med enten symptomer på hepatotoksicitet (anorexi, dårlig almen tilstand, træthed, kvalme eller icterus) eller ASAT forhøjelse mere end faktor 3 ses hos 0,3 %. Fatal hepatotoksicitet er meget sjælden 0,001-0,002%. Risikoen stiger med alderen(43). Hos 2% forekommer allergiske reaktioner i form af kløe og udslæt. Der kan ses centralnervesystempåvirkning i form af svimmelhed, hukommelsesbesvær, humørsvingninger, træthed og i sjældne tilfælde egentlige psykoser. Desuden kan opstå mundtørhed, dyspepsi, methæmoglobinæmi, tinnitus, urinretention.

Patienten skal instrueres i at kontakte sin læge ved følgende symptomer:

- É ingen appetit
- É kvalme, opkastninger, mavesmerter
- É gul i øjnene
- É feber
- É psykiske problemer: hukommelsesbesvær, koncentrationsbesvær, humørsvingninger

Rutinemæssig kontrol af levertal er ikke indiceret. Ved bivirkninger - specielt kvalme, opkastninger, appetitløshed - skal patienten kontakte klinikken og levertal skal kontrolleres. Hvis Isoniazid må seponeres p.g.a. bivirkninger, kan man forsøge Rifampicin 600 mg x 1 dagligt i 4 måneder, men gå grund af mange interaktioner og risiko for flere bivirkninger bør denne behandling foregå i samarbejde med en afdeling med erfaring i behandling med dette stof.

Indikation for profylaktisk behandling

Følgende patienter skal tilbydes profylaktisk behandling før TNF- blokkerbehandling:

- É Indvandrer fra højendemisk område (incidens over 50/100.000) eller
- É Længerevarende rejse (over tre måneder) til højendemisk område og kontakt lokalt eller
- É Tidligere kontakt med smittefarlig patient eller
- É Positiv interferon- test eller
- É Tuberkulin test > 6 mm hos uvaccinerede patienter (hos vaccinerede patienter anbefales interferon- test i stedet for tuberkulin test).

Patienter med:

- É Anamnese med ubehandlet eller delvis behandlet TB eller
- É Forandringer på røntgen af thorax, som giver mistanke om tidligere TB (ubehandlet) skal

henvises til lunge ó eller infektionsmedicinsk afdeling til vurdering. Findes der ikke tegn til aktiv tuberkulose, skal disse patienter tilbydes profylaktisk behandling.

Efterkontrol

Der er ingen international konsensus om, hvor lang tid man skal give profylaktisk behandling, inden man kan påbegynde TNF- blokkerbehandling. Patienter med LTBI har få bakterier, og Isoniazid har en høj steriliserende effekt, hvorfor man må forvente, at størstedelen af bakterierne er dræbt efter få uger. En pragmatisk tilgang vil være at anbefale 1 måneds profylaktisk behandling inden start på TNF- blokkerbehandling.

Blodprøvekontrol foretages ikke rutinemæssigt, men ved mistanke om/tegn på bivirkninger til behandlingen.

Røntgen af lunger anbefales ikke rutinemæssigt men bør udføres ved pulmonale gener.

Ved mistanke om aktiv TB under behandling med TNF-a hæmmere bør patienten straks undersøges for TB.

Endelig skal patienten oplyses om at kontakte læge ved symptomer på TB eksempelvis hoste, opspyt, vægttab, nattesved, feber eller hævede lymfeknuder.

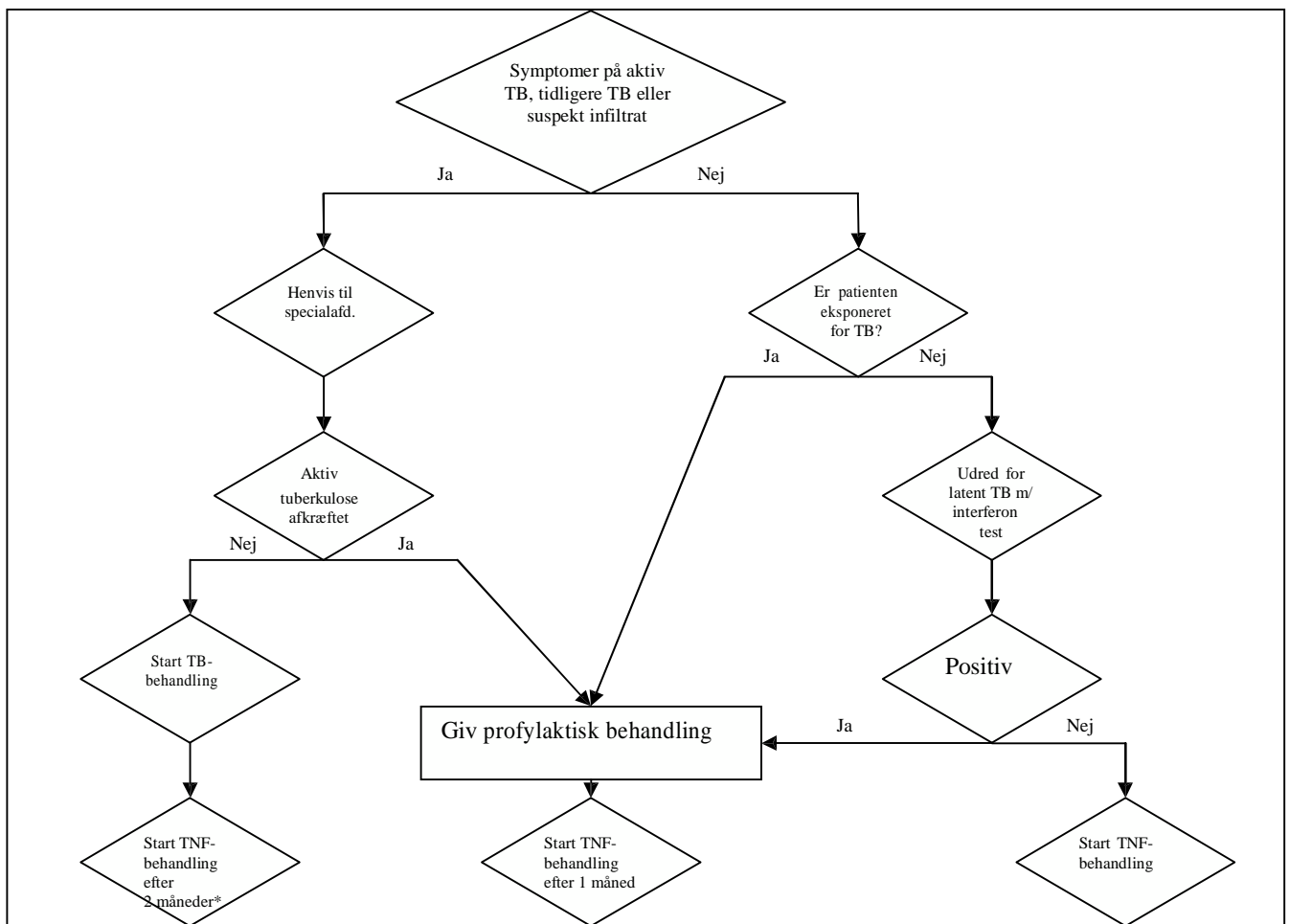
Sammenfatning

TNF- blokkerbehandling medfører en risiko for aktivering af latent tuberkulose. Til forebyggelse af dette, er det vigtigt, at alle patienter undersøges grundigt inden start på behandlingen. Figur 2 viser et beslutningsdiagram for udredning. Patienterne skal have foretaget grundig anamnese specielt med henblik på tidligere ubehandlet eller delvis behandlet TB, tidligere eller nylig eksponering for TB og etnisk oprindelse. Patienterne skal have taget røntgen af thorax og en interferon-gamma-test. Kan testen ikke tages på det pågældende hospital, kan i stedet benyttes tuberkulintest, som skal sættes og aflæses af en erfaren sundhedsperson.

Er der mistanke om aktiv TB, skal patienten henvises til lunge ó eller infektionsmedicinsk afdeling til udredning og eventuelt behandling af TB. Henvises skal også patienter med tidligere TB i anamnesen eller med forandringer på røntgen af thorax som giver mistanke om tidligere TB.

Er der mistanke om latent TB (indvandrer fra højincidensområde, nylig exposition, positiv interferon-gamma-test eller positiv tuberkulintest og normalt røntgen af thorax), er der indikation for profylaktisk behandling.

TNF- - blokkerbehandling kan starte en måned efter påbegyndt profylaktisk behandling.



Figur 2: Flowchart for udredning før TNF- behandling.

* Der ingen undersøgelser, der kan afgøre hvornår det er sikkert at opstarte TNF-blokkerbehandling i forbindelse med TB-behandling. Der er klinisk erfaring, som tyder på, at man allerede tidligt ved behandling af TB (perikardiel og meningial/cerebral TB) kan give relativt store doser af prednisolon. Hvis det kan dokumenteres, at der er sikker effekt af behandlingen mod aktiv TB, skønnes det forsvarligt at opstarte TNF- blokkerbehandling efter 2 måneder.

Referencer

- (1) Gottlieb AB, Evans R, Li S, Dooley LT, Guzzo CA, Baker D et al. Infliximab induction therapy for patients with severe plaque-type psoriasis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51(4):534-542.
- (2) Gupta AK, Skinner AR. A review of the use of infliximab to manage cutaneous dermatoses. *J Cutan Med Surg* 2004; 8(2):77-89.
- (3) Furst DE, Breedveld FC, Kalden JR, Smolen JS, Burmester GR, Bijlsma JW et al. Updated consensus statement on biological agents, specifically tumour necrosis factor {alpha} (TNF{alpha}) blocking agents and interleukin-1 receptor antagonist (IL-1ra), for the treatment of rheumatic diseases, 2005. *Ann Rheum Dis* 2005; 64 Suppl 4:iv2-14.
- (4) Beenhouwer D, Wallis R, Broder M, Furst DE. Mechanisms of action of tumor necrosis factor antagonist and granulomatous infections. *J Rheumatol* 2004; 31(10):1888-1892.
- (5) Keystone EC. Advances in targeted therapy: safety of biological agents. *Ann Rheum Dis* 2003; 62 Suppl 2:ii34-ii36.
- (6) EPI-nyt. Uge 49. 2005. Statens Seruminstitut.
Ref Type: Report
- (7) Askling J, Fored CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Coster L et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005; 52(7):1986-1992.
- (8) Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345(15):1098-1104.
- (9) Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003; 48(8):2122-2127.
- (10) Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004; 50(2):372-379.
- (11) Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38(9):1261-1265.
- (12) Mohan AK, Cote TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM. Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor. *Clin Infect Dis* 2004; 39(3):295-299.
- (13) Keane J. TNF-blocking agents and tuberculosis: new drugs illuminate an old topic. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44(6):714-720.

- (14) Food and Drug Administration CfDEaRAAC. Safety update meeting on TNF blocking agents. 4-3-2003.
Ref Type: Report
- (15) Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005; 52(6):1766-1772.
- (16) 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(10):800-805.
- (17) Ravn P, Munk ME, Andersen AB, Lundgren B, Lundgren JD, Nielsen LN et al. Prospective evaluation of a whole-blood test using Mycobacterium tuberculosis-specific antigens ESAT-6 and CFP-10 for diagnosis of active tuberculosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 2005; 12(4):491-496.
- (18) Targeted Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection. MMWR 49 no.RR-6. 2000.
Ref Type: Report
- (19) Jasmer RM, Nahid P, Hopewell PC. Clinical practice. Latent tuberculosis infection. *N Engl J Med* 2002; 347(23):1860-1866.
- (20) Anergy skin testing and preventive therapy for HIV-infected persons: revised recommendations. MMWR 46 no. RR-15. 1997.
Ref Type: Report
- (21) Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007; 146(5):340-354.
- (22) Brock I, Weldingh K, Lillebaek T, Follmann F, Andersen P. Comparison of tuberculin skin test and new specific blood test in tuberculosis contacts. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(1):65-69.
- (23) Mori T, Sakatani M, Yamagishi F, Takashima T, Kawabe Y, Nagao K et al. Specific detection of tuberculosis infection: an interferon-gamma-based assay using new antigens. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170(1):59-64.
- (24) Soborg B, Ruhwald M, Hetland ML, Jacobsen S, Andersen AB, Milman N et al. Comparison of screening procedures for Mycobacterium tuberculosis infection among patients with inflammatory diseases. *J Rheumatol* 2009; 36(9):1876-1884.
- (25) Leung CC, Chang KC, Chau CH. Is the whole-blood gamma interferon assay better than the tuberculin skin test in predicting active tuberculosis? *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(2):210-211.
- (26) Rangaka MX, Wilkinson KA, Seldon R, Van Cutsem G, Meintjes GA, Morroni C et al. Effect of HIV-1 infection on T-Cell-based and skin test detection of tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 175(5):514-520.

- (27) Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. This official statement of the American Thoracic Society was adopted by the ATS Board of Directors, July 1999. This is a Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS) and the Centers for Disease Control and Prevention (CDC). This statement was endorsed by the Council of the Infectious Diseases Society of America. (IDSA), September 1999, and the sections of this statement. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 2):S221-S247.
- (28) Comstock GW. How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? *Int J Tuberc Lung Dis* 1999; 3(10):847-850.
- (29) Comstock GW, Baum C, Snider DE Jr. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the Bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis.* 1979 May;119(5):827-30.
- (30) Thompson NJ et al. Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial. *Bulletin of The World Health Organization.* 1982; 60(4):555-64.
- (31) Smieja MJ, Marchetti CA, Cook DJ, Smaill FM. Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(2):CD001363.
- (32) Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;(1):CD000171.
- (33) Page KR, Sifakis F, Montes de Oca R, Cronin WA, Doherty MC, Federline L, Bur S, Walsh T, Karney W, Milman J, Baruch N, Adalakun A, Dorman SE. Improved adherence and less toxicity with rifampin vs isoniazid for treatment of latent tuberculosis: a retrospective study. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 25;166(17):1863-70.
- (34) Horsburgh CR Jr, Goldberg S, Bethel J, Chen S, Colson PW, Hirsch Moverman Y, Hughes S, Shrestha-Kuwahara R, Sterling TR, Wall K, Weinfurter P; Tuberculosis Epidemiologic Studies Consortium. Latent TB infection treatment acceptance and completion in the United States and Canada. *Chest.* 2010 Feb;137(2):401-9. Epub 2009 Sep 30.
- (35) Ena J, Valls V. Short-course therapy with rifampin plus isoniazid, compared with standard therapy with isoniazid, for latent tuberculosis infection: a meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2005 Mar 1;40(5):670-6. Epub 2005 Feb 1.
- (36) Spyridis NP, Spyridis PG, Gelesme A, Sypsa V, Valianatou M, Metsou F, Gourgiotis D, Tsolia MN. The effectiveness of a 9-month regimen of isoniazid alone versus 3- and 4-month regimens of isoniazid plus rifampin for treatment of latent tuberculosis infection in children: results of an 11-year randomized study. *Clin Infect Dis.* 2007 Sep 15;45(6):715-22. Epub 2007 Aug 6.
- (37) Hong Kong Chest Service/Tuberculosis Research Centre, Madras/British Medical Research double-blind placebo-controlled clinical trial of three antituberculosis

chemoprophylaxis regimens in patients with silicosis in Hong Kong. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:36-41.

- (38) 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(31):735-739.
- (39) McElroy PD, Ijaz K, Lambert LA, Jereb JA, Iademarco MF, Castro KG, Navin TR. National survey to measure rates of liver injury, hospitalization, and death associated with rifampin and pyrazinamide for latent tuberculosis infection. *Clin Infect Dis*. 2005 Oct 15;41(8):1125-33. Epub 2005 Sep 9.
- (40) Schechter M, Zajdenverg R, Falco G, Barnes GL, Faulhaber JC, Coberly JS, Moore RD, Chaisson RE. Weekly rifapentine/isoniazid or daily rifampin/pyrazinamide for latent tuberculosis in household contacts. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Apr 15;173(8):922-6. Epub 2006 Feb 10.
- (41) Nolan CM, Goldberg SV, Buskin SE. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *JAMA* 1999; 281(11):1014-1018.
- (42) LoBue PA, Moser KS. Use of isoniazid for latent tuberculosis infection in a public health clinic. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(4):443-447.
- (43) Salpeter SR. Fatal isoniazid-induced hepatitis. Its risk during chemoprophylaxis. *West J Med* 1993; 159(5):560-564.