

Φυματίωση (ΤΒ) στο ρευματολογικό ασθενή

Σταμάτης Καρακωνσταντής

Σύγκρουση συμφερόντων

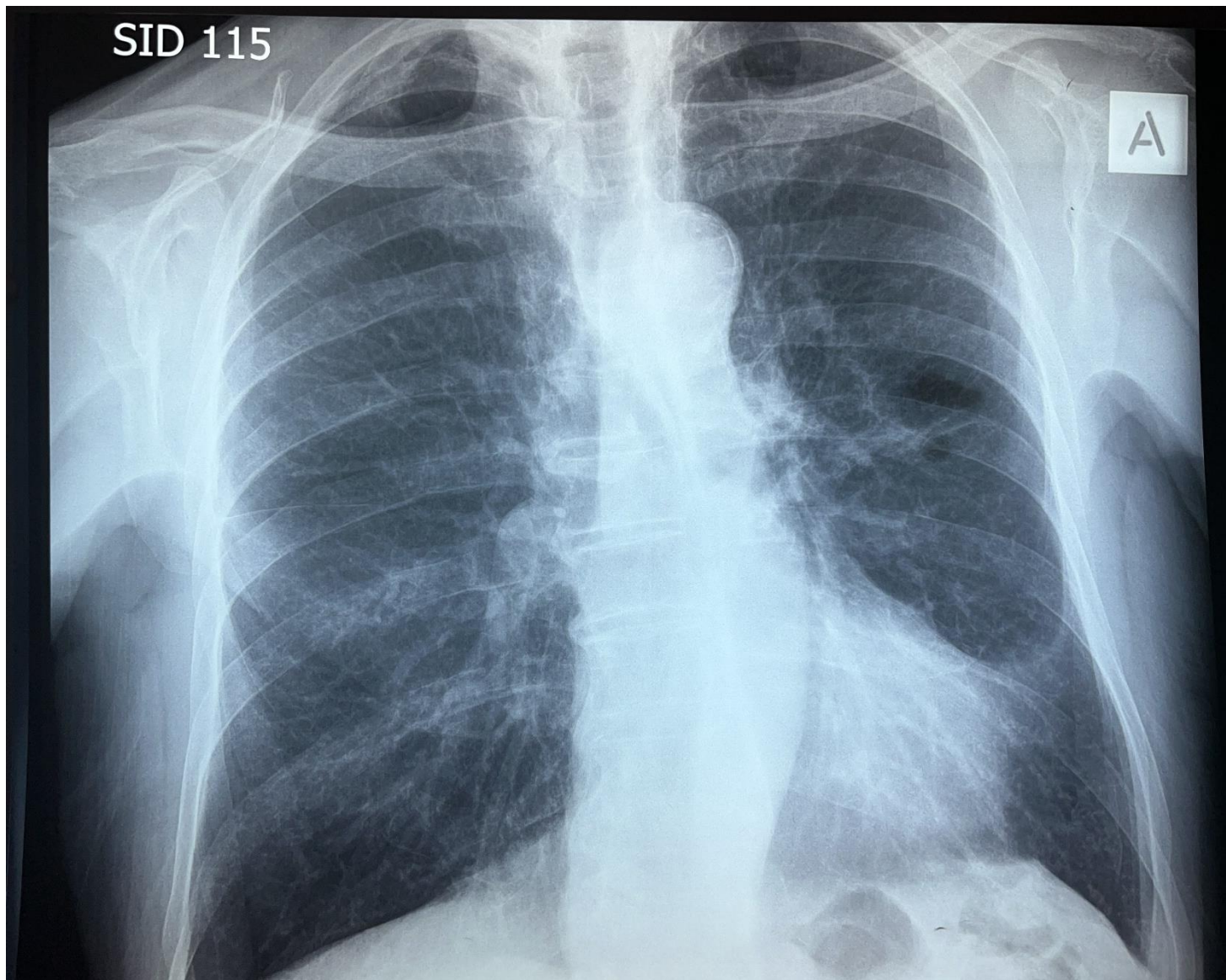
- Καμία

Περιστατικό

- Άνδρας 84 ετών, ΑΥ, ΚΥΠ, πρώην καπνιστής 40py
- Εμπύρετο αγνώστου αιτιολογίας, εξάνθημα, αρθρίτιδα, εργαστηριακό φλεγμονώδες
 - Τελική διάγνωση νόσος Still των ενηλίκων
- Βελτίωση με μεθυλπρεδνιζολόνη 40mg/d
 - Exit σε tapering

SID 115

A





Ερωτήματα

- Χρειάζεται screening / θεραπεία για λανθάνουσα TB?
- Πώς πρέπει να γίνει το screening?
 - **TST** (Mantoux)? **IGRA** (QuantiFERON)? Και τα 2? Αρκούν?
- Διάκριση λανθάνουσας από ενεργό φυματίωση?

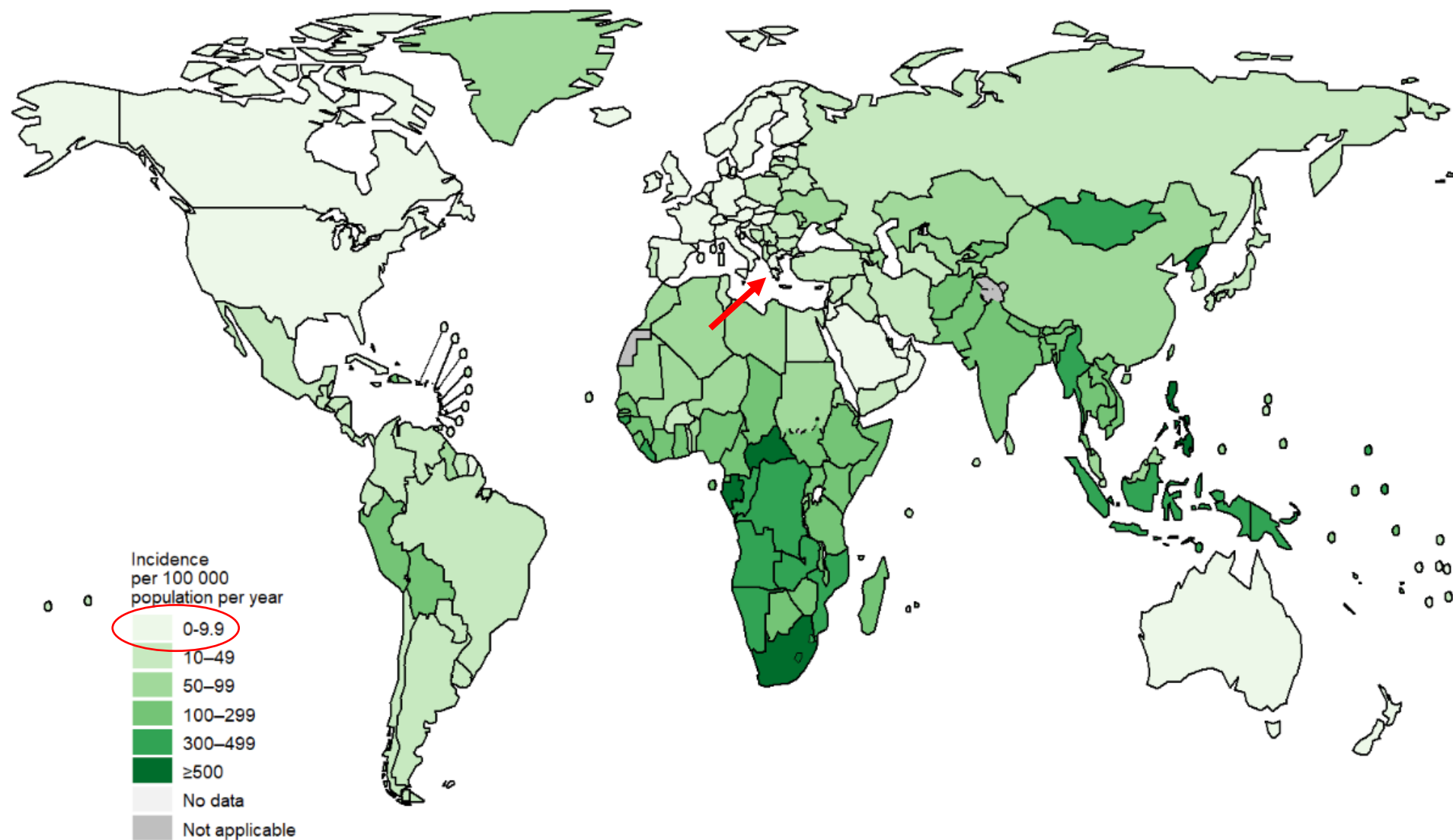
Ενδείξεις screening για
λανθάνουσα φυματίωση

Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement

Population	Recommendation	Grade
Asymptomatic adults at increased risk of latent tuberculosis infection (LTBI)	The USPSTF recommends screening for LTBI in populations at increased risk. See the Assessment of Risk section for additional information on adults at increased risk.	B

- (1) Αυξημένος κίνδυνος έκθεσης σε TB; καταγωγή από χώρα με αυξημένη επίπτωση TB ή διαμονή σε συνθήκες συνωστισμού (π.χ. καταφύγια αστέγων, σωφρονιστικά ιδρύματα)
- (2) Αυξημένος κίνδυνος επανενεργοποίησης λανθάνουσας TB λόγω ανοσοκαταστολής

Fig. 2.1.3 Estimated TB incidence rates, 2021



Θεραπείες που αυξάνουν τον κίνδυνο ενεργοποίησης λανθάνουσας TB

- **Βιολογικοί παράγοντες**

- Αναστολείς TNF

- adalimumab, infliximab, etanercept, certolizumab, golimumab

- Τροποποιητής συνδιέγερσης:

- Abatacept

- Αναστολείς ιντερλευκινών

- Il-1 (anakinra)
 - Il-6 (tocilizumab, sarilumab)
 - Il-17 (bimekizumab, ixekizumab, secukinumab, brodalumab)
 - IL-12/23 (ustekinumab, guselkumab, Risankizumab, tildrakizumab)

- **Αναστολείς JAK κινάσης**

- tofacitinib , baricitinib, filgotinib, upadacitinib

Άλλα (μικρότερος κίνδυνος)

- Κορτικοστεροειδή (>15mg για >4 εβδομάδες)
- Μεθοτρεξάτη, Λεφλουνομίδη
- Αζαθειοπρίνη, μυκοφαινολικό, κυκλοσπορίνη, tacrolimus, κυκλοφωσφαμίδη
- Rituximab

2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

George E Fragoulis^{1 2}, Elena Nikiphorou^{3 4}, Mrinalini Dey^{5 6}, Sizheng Steven Zhao⁷, Delphine Sophie Courvoisier⁸, Laurent Arnaud⁹, Fabiola Atzeni¹⁰, Georg Mn Behrens¹¹, Johannes Wj Bijlsma¹², Peter Böhm¹³, Costas A Constantinou¹⁴, Silvia Garcia-Diaz¹⁵, Meliha Crnkic Kapetanovic¹⁶, Kim Lauper^{7 17}, Mariana Luís¹⁸, Jacques Morel¹⁹, György Nagy^{20 21 22}, Eva Polverino²³, Jef van Rompay²⁴, Marco Sebastiani²⁵, Anja Strangfeld²⁶, Annette de Thurah^{27 28}, James Galloway^{3 4}, Kimme L Hyrich^{29 30}

- Screening for latent tuberculosis is;
 - **recommended** in patients prior to starting **bDMARDs** or **tsDMARDs**.
 - should also be **considered** in patients with **increased risk** for latent tuberculosis prior to **starting csDMARDs, immunosuppressants and/or glucocorticoids** (according to dose and duration).

Διαγνωστική προσέγγιση για λανθάνουσα TB

Διαγνωστική προσέγγιση

- **Mantoux / quantiferon**
- **± CXR**
- **Ιστορικό**
 - Προηγούμενο ιστορικό TB? Έλαβε πλήρη θεραπεία?
 - Αυξημένος κίνδυνος έκθεσης σε TB?
 - Παράγοντες κινδύνου για επανενεργοποίηση TB?

IGRA vs TST

- IGRA πλεονεκτήματα;
 - Δεν επηρεάζεται από προηγούμενο εμβολιασμό BCG
 - Δεν επηρεάζεται από άλλα μυκοβακτηρίδια (με κάποιες εξαιρέσεις)
 - Επηρεάζεται λιγότερο από ανοσοκατασταλτικές θεραπείες
 - Μία επίσκεψη
- IGRA μειονεκτήματα;
 - Κόστος
 - Ανάγκη ειδικού εξοπλισμού
 - Τεχνική και βιολογική μεταβλητότητα
 - Δυσχερής ερμηνεία επαναληπτικού ελέγχου; Συχνά θετικοποίηση (conversion) ή αρνητικοποίηση (reversion)
 - Μεταβλητότητα τόσο μεταξύ εργαστηρίων όσο και στο ίδιο εργαστήριο

Προβλήματα

- **Ψευδώς αρνητικά:**

- Ανοσοκαταστολή
- Μεγάλη ηλικία
- Παλιά TB (απώλεια ανοσιακής μνήμης)
- Ανεργία σε ενεργή νόσο
- Λεμφοπενία (IGRA)
- Πρόσφατη λοίμωξη
- Πρόσφατος MMR εμβολιασμός (TST)
- Τεχνική μεταβλητότητα/λάθη

- **Ψευδώς θετικά:**

- TST; BCG, άλλα μυκοβακτηρίδια
- IGRA; Κάποια μυκοβακτηρίδια

IGRA + TST ?

- Δεν προτείνεται σαν ρουτίνα
- Ίσως έχει νόημα σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο έκθεσης σε TB

CXR

- Χαμηλή ευαισθησία (15%)
- Μη ειδικά ευρήματα
- Αντικρουόμενες συστάσεις;
 - Σε όλους τους ασθενείς vs
 - Μόνο σε ασθενείς με θετικά TST/IGRA (για έλεγχο για ενεργό TB)
 - Σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ακόμα κι αν αρνητικά TST/IGRA (για ενδεχόμενο ψευδώς αρνητικού αποτελέσματος)

> [Open Forum Infect Dis. 2019 Jul 1;6\(7\):ofz313. doi: 10.1093/ofid/ofz313.](https://doi.org/10.1093/ofid/ofz313)

Radiological Signs of Latent Tuberculosis on Chest Radiography: A Systematic Review and Meta-Analysis

Jonathan W Uzorka ¹, Jacco Wallinga ², Lucia J M Kroft ³, Tom H M Ottenhoff ¹, Sandra M Arend ¹

CXR vs CT?

> Clin Radiol. 2023 Aug;78(8):568-575. doi: 10.1016/j.crad.2023.04.014. Epub 2023 May 13.

CT in the detection of latent tuberculosis: a systematic review

N Moore ¹, M Maher ², G Murphy ³, M O'Callaghan Maher ⁴, O J O'Connor ², M F McEntee ⁵

- “ CT is much superior to chest radiography consistently identifying additional cases of latent TB”

2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

George E Fragoulis^{1 2}, Elena Nikiphorou^{3 4}, Mrinalini Dey^{5 6}, Sizheng Steven Zhao⁷,
Delphine Sophie Courvoisier⁸, Laurent Arnaud⁹, Fabiola Atzeni¹⁰, Georg Mn Behrens¹¹,
Johannes Wj Bijlsma¹², Peter Böhm¹³, Costas A Constantinou¹⁴, Silvia Garcia-Diaz¹⁵,
Meliha Crnkic Kapetanovic¹⁶, Kim Lauper^{7 17}, Mariana Luís¹⁸, Jacques Morel¹⁹,
György Nagy^{20 21 22}, Eva Polverino²³, Jef van Rompay²⁴, Marco Sebastiani²⁵, Anja Strangfeld²⁶,
Annette de Thurah^{27 28}, James Galloway^{3 4}, Kimme L Hyrich^{29 30}

- Screening for latent tuberculosis should follow national and/or international guidelines and would typically include a **chest X-ray**, and interferon-gamma release assay (**IGRA**) **over tuberculin skin test** (TST) where available

Επίδραση νόσου και
θεραπειών σε mantoux/IGRA

Review

> Thorax. 2016 Jan;71(1):64-72. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207811. Epub 2015 Dec 11.

Effect of immunosuppressive therapy on interferon γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis

Sunny H Wong¹, Qinyan Gao², Kelvin K F Tsoi³, William K K Wu⁴, Lai-shan Tam⁵, Nelson Lee⁵, Francis K L Chan¹, Justin C Y Wu¹, Joseph J Y Sung¹, Siew C Ng¹

High rates of tuberculin skin test positivity due to methotrexate therapy: False positive results?

Miguel Arias-Guillén¹, Marta M Sánchez Menéndez², Mercedes Alperi³, Sabino Riestra⁴,
María Teresa González Budiño⁵, Marta María García-Clemente⁵, Susana Martínez-González⁵,
Ana Isabel Enríquez⁶, Rebeca Alonso-Arias⁷, Juan José Palacios Gutiérrez⁸, Miguel Santibáñez⁹,
Pablo Coto-Segura¹⁰, Pablo Martínez Cambor¹¹, Lucía García-Alfonso⁵, Isla Morante¹²,
Patricio Escalante¹³

- **Methotrexate** use was associated with a statistically significant **two-fold increase in the risk of a positive TST** and a dose response relationship was observed.
- We found **no statistically significant associations between methotrexate use and IGRA test positivity.**

> J Am Acad Dermatol. 2019 Apr;80(4):1162-1164. doi: 10.1016/j.jaad.2018.12.027. Epub 2018 Dec 21.

Evaluating results of an interferon- γ release assay in patients with autoimmune disease who are taking hydroxychloroquine

Rebecca G Gaffney¹, Victoria P Werth²

- patients who were taking **hydroxychloroquine** at the time of **QFT-G** testing are **significantly more likely to have an indeterminate result** compared with those who were not taking the medication, and this finding was not explained by the concomitant use of prednisone or DMARDs.



Australian
Rheumatology
Association

**Screening for Latent Tuberculosis Infection (LTBI) and its management
in inflammatory arthritis patients**

December 2022

- **“Given the increased accuracy of testing prior to immune suppression, increase in risk with most treatment classes, and the lack of forewarning of what future treatment may be required it is recommended all patients diagnosed with inflammatory arthritis are screened for LTBI at diagnosis and those found to be positive are treated at the earliest opportunity. “**

Διάγνωση/θεραπεία λανθάνουσας

- **Θετική IGRA / TST (≥ 5 mm)**
- **Σε επιλεγμένες περιπτώσεις θεραπεία λανθάνουσας ακόμα και με αρνητικά mantoux/ quantiferon**
 - Ιστορικό ατελώς θεραπευθείσας TB λοίμωξης
 - Ακτινολογικά ευρήματα παλιάς TB λοίμωξης
 - Ιστορικό στενής επαφής με περιστατικό ενεργού TB
 - Διαμονή σε/ καταγωγή από χώρα με αυξημένη επίπτωση TB (>100:100000)
 - Ανοσοκαταστολή κατά τη διάρκεια του διαγνωστικού ελέγχου (ψευδώς αρνητικά) (σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες κινδύνου)

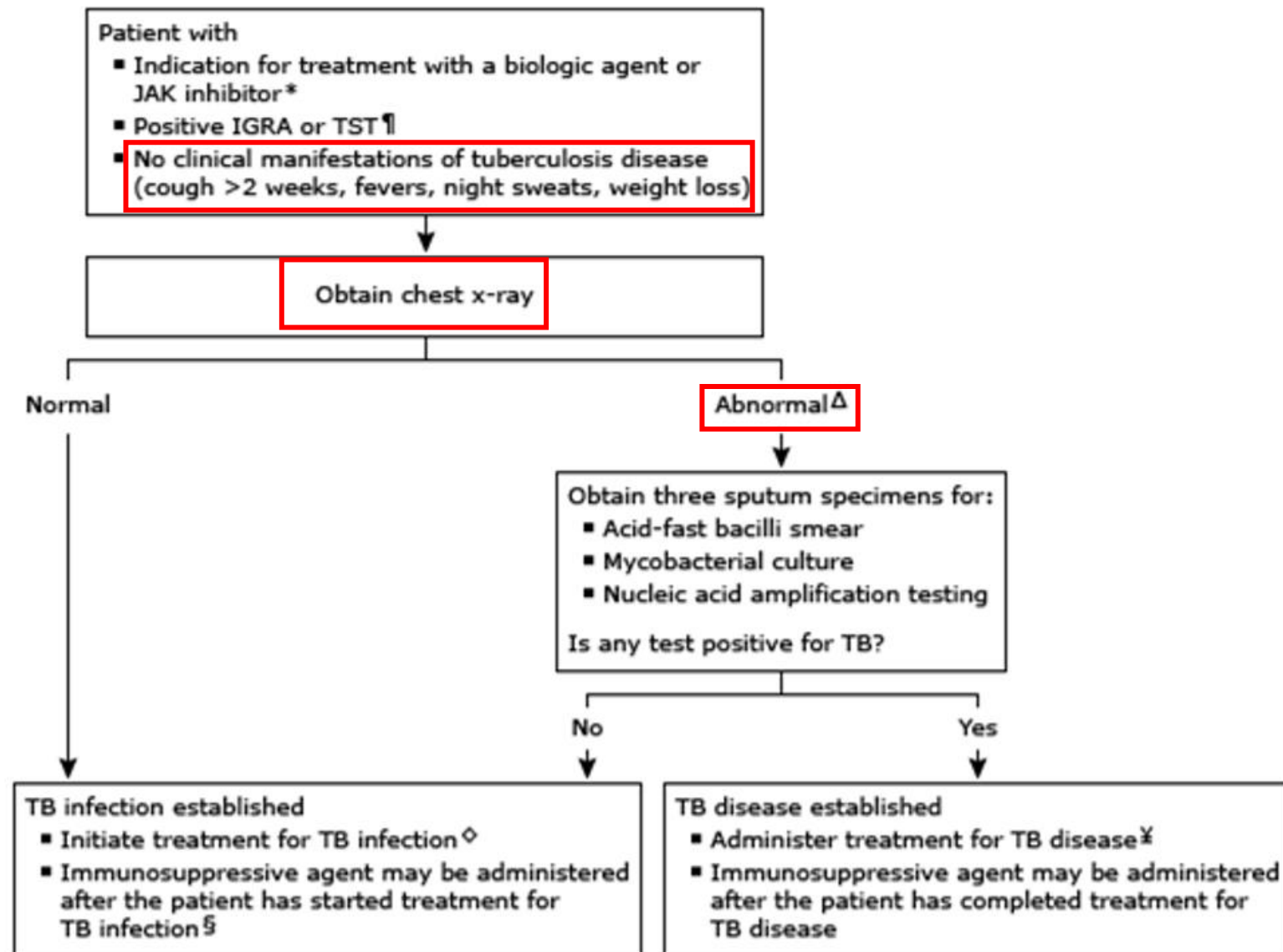
Λανθάνουσα vs ενεργό φυματίωση

Υποθεραπεία ενεργού νόσου → κίνδυνος ανάπτυξης αντοχής

Λανθάνουσα vs ενεργός φυματίωση

- **Θετικά TST/IGRA;** Δε διακρίνει λανθάνουσα vs ενεργό νόσο
- **Αρνητικά TST/IGRA;** Δεν αποκλείει ενεργό νόσο ή λανθάνουσα λοίμωξη
- **Ενεργός νόσος = μικροβιολογική διάγνωση** (AFS, PCR, κ/α, ιστολογική)
 - Μικροβιολογική χαμηλή ευαισθησία (θεραπευτικό κριτήριο σε κάποιες περιπτώσεις)

Approach to screening for tuberculosis (TB) infection (latent TB) prior to initiation of a biologic agent or JAK inhibitor



Θεραπεία λανθάνουσας ΤΒ σε
ασθενείς υπό βιολογικούς
παράγοντες

Regimens for treatment of tuberculosis (TB) infection in nonpregnant adults without HIV*

Regimen	Dosing	Clinical considerations
Rifamycin-based regimens[¶] (preferred)		
Rifampin (daily for 4 months; 4R)	<ul style="list-style-type: none"> Rifampin 10 mg/kg (600 mg maximum) orally daily for 4 months 	Better completion rates and less toxicity (relative to isoniazid monotherapy)
Isoniazid ^Δ and rifampin (daily for 3 months; 3HR)	<ul style="list-style-type: none"> Isoniazid 5 mg/kg (300 mg maximum) orally daily for 3 months Rifampin 10 mg/kg (600 mg maximum) orally daily for 3 months 	Better completion rates and less toxicity (relative to isoniazid monotherapy)
Isoniazid ^Δ and rifapentine (weekly for 3 months; 3HP)	<ul style="list-style-type: none"> Isoniazid (orally once weekly for 3 months; direct observation is preferred): <ul style="list-style-type: none"> 15 mg/kg, rounded up to the nearest 50 or 100 mg; 900 mg maximum Rifapentine (orally once weekly for 3 months; direct observation is preferred): <ul style="list-style-type: none"> 10 to 14 kg: 300 mg 14.1 to 25.0 kg: 450 mg 25.1 to 32.0 kg: 600 mg 32.1 to 49.9 kg: 750 mg ≥50 kg: 900 mg maximum 	<p>Better completion rates (relative to isoniazid monotherapy)</p> <p><u>Important side effects</u> of 3HP include hypersensitivity or flu-like symptoms (eg, light headedness, dizziness, headache, nausea or vomiting, syncope, rash, or angioedema). For this reason, 3HP usually is administered <u>via directly observed therapy</u>, to facilitate side effect review and treatment withholding if needed. Self-administration of 3HP may be acceptable for patients who can reliably take their medications on schedule and inform their providers promptly of side effects (while withholding the next dose pending provider review).</p>
Isoniazid monotherapy regimens (alternative)		
Isoniazid ^Δ	<ul style="list-style-type: none"> Isoniazid 5 mg/kg (300 mg maximum) orally daily for 9 months[◇] Isoniazid 5 mg/kg (300 mg maximum) orally daily for 6 months[◇] Isoniazid 15 mg/kg (900 mg maximum) orally twice weekly[§] for 9 or 6 months 	Fewer drug interactions (relative to rifamycin-based regimens)

Πότε είναι ασφαλής η έναρξη της ανοσοκαστολής

- Οποτεδήποτε μετά την έναρξη της αντιφυματικής αγωγής
- Ιδανικά μετά από μερικές εβδομάδες (επιβεβαίωση ότι ο ασθενής ανέχεται την αγωγή)

Ενεργός ΤΒ λοίμωξη

Ιδιαιτερότητες

- Συχνότερα εξωπνευμονική, γενικευμένη νόσος
- Διακοπή βιολογικού παράγοντα / JAK αναστολέα
 - Επανάαρξη μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας
 - Πιθανά ασφαλής η επανάαρξη και νωρίτερα
- Παράδοξη αντίδραση με τη διακοπή της ανοσοκαστολής και έναρξη της θεραπείας

Περιστατικό

- Αρνητική QuantiFERON
- Αρνητική CXR
 - Αν και ευρήματα από CT (με ιστορικό πρόσφατης RTI)
- + FUO! (δ/δ ενεργός TB)

Πορεία του ασθενούς στο χρόνο

10/2022
Θάνατος

1/2022

- Εμπύρετο
- Εξάνθημα
- Αρθρίτιδα
- Φλεγμονώδες σύνδρομο

Βελτίωση με κορτικοστεροειδή.

Quantiferon αρνητικό

5/2022

Υποτροπή του συνδρόμου.

Διάγνωση νόσος του Still.

Ώση στεροειδών και per os, έναρξη leflunomide.

7/2022

Εντερεκτομή λόγω περισφιγμένης μηροκήλης.

Quantiferon αρνητικό 2^η φορά.

ΚΑ πτυέλων για TB αρνητικές

8/2022

Επιμόλυνση χειρουργικού τραύματος.

Εμμένων φλεγμονώδες σύνδρομο + παρατεινόμενο εμπύρετο.

Επιδείνωση πενιών.

9/2022

Αιμοφαγοκυτταρικό σύνδρομο.

Ώσεις στεροειδών.

Έναρξη iv anti-IL-1.

Θετική κ/α μυελού στις 35 ημέρες

Συμπεράσματα

- Screening και θεραπεία λανθάνουσας φυματίωσης σε υψηλού κινδύνου ασθενείς
 - Ιδιαίτερα σε ασθενείς που λαμβάνουν βιολογικούς παράγοντες ή JAK αναστολείς (κίνδυνος μικρότερος από μεθοτρεξάτη, λεφλουνομίδη, κορτικοστεροειδή, rituximab)
- Ιστορικό, CXR, IGRAs/TST (ιδανικά πριν έναρξη ανοσοκαταστολής)
 - Χαμηλότερη ευαισθησία IGRAs/mantoux σε ασθενείς υπό αγωγή
 - Ακόμα και με αρνητικά IGRAs/mantoux σε επιλεγμένους ασθενείς αυξημένου κινδύνου ίσως έχει νόημα η θεραπεία λανθάνουσας φυματίωσης
- Διάκριση λανθάνουσας από ενεργό TB