

# Screening for tuberkuloseinfektion før behandling med biologiske lægemidler

Pernille Ravn

Tuberkulose (tb) forårsages af bakterien *Mycobacterium tuberculosis*. Smitte sker, når en person med lunge-tb hoster eller nyser og herved producerer infektiøse aerosoler. Af de smittede vil der hos 10% udvikles aktiv tb. Hos de resterende 90% vil der etableres en latent tb-infektion med ganske få persisterende mykobakterier, der er indkapslede i et granulom. Under normale immunologiske forhold holdes infektionen i ave, den er subklinisk, og personen er rask. Den latente infektion kan blusse op, hvis den immunologiske kontrol svækkes, som det ses ved underernæring, diabetes, nyreinsufficiens, erhvervet immundefekt (f.eks. hiv-infektion) og medikamentel immunsuppression [1, 2].

Det immunologiske forsvar involverer en lang række celler, og cytokiner og tumornekrosefaktor (TNF)  $\alpha$  spiller her en helt central rolle [2, 3].

## BIOLOGISKE LÆGEMIDLER

Biologiske lægemidler består af en heterogen gruppe stoffer, der er modificerede (poly)peptider fra levende organismer og designet til at modulere en specifik biologisk proces [4]. Det kan være monoklonale antistoffer, rekombinante cytokiner, cytokinreceptorer, fusionsproteiner og vækstfaktorer. Virkningsmekanismerne er typisk blokering eller hæmning af en patologisk celle, leukocytrekruttering af cellekontakt eller ændring af cytokinbalancen. Biologiske lægemidler anvendes til alvorlige dermatologiske, reumatologiske og gastroenterologiske lidelser, og til behandling af onkologiske, hæmatologiske og neurologiske lidelser samt ved transplantationer. De nye biologiske lægemidler påvirker immunforsvaret på forskellig vis, og man har set en uventet høj forekomst af tb-reakivering efter indførelsen af disse stoffer. Det ser ud til, at monoklonale antistoffer mod TNF og opløselige TNF-receptorer (anti-TNF $\alpha$ ) især er medvirkende til denne reaktivering [2, 3, 5, 6]. Langvarig immunsuppression øger risikoen for, at en latent tb-infektion reaktiveres, og samtidig er risikoen for, at en ny eksposition for *M. tuberculosis* giver anledning til sygdom, vedvarende stor. Man anbefaler derfor også at screene og behandle personer for latent tb-infektion før behandling med biologiske lægemidler [1, 2, 6]. Sådanne anbefalinger gælder

for samtlige TNF $\alpha$ -hæmmere og for visse af de andre biologiske lægemidler til behandling af inflammatoriske sygdomme (Tabel 1).

Der er forskel på de forskellige TNF $\alpha$ -antagonister, hvad angår struktur, bindingsmåde, bindingsafinitet, farmakokinetik, indgiftsmåde samt dosering, og de har forskellig terapeutisk virkning og bivirkningsprofil. Tiden fra start på anti-TNF $\alpha$ -behandling til udvikling af tb er f.eks. kortere ved behandling med infliximab (ca. 12 uger) end ved behandling med eternacept (ca. 12 mdr.) [2, 3], og risikoen for, at der udvikles tb, er højere ved brug af adalimumab og infliximab end ved brug af eternacept, men der er stor variation [2, 3]. For alle stofferne gælder det, at tb ofte er ekstrapulmonal (Figur 1) og dissemineret [2, 3, 5, 7], men i forbindelse med tb-screening gøres der ikke forskel på de enkelte TNF $\alpha$ -hæmmere (Tabel 1).

Risikoen for udvikling af tb er yderst veldokumenteret for anti-TNF $\alpha$ -gruppen. For antistoffer mod CD20 rituximab derimod, foreligger der flere studier, som viser, at der ikke er nogen øget tb-risiko, og screening er derfor ikke obligatorisk. For endnu andre biologiske lægemidler er tb-risikoen ikke tilstrækkeligt dokumenteret, fordi tb-screening og forebyggende behandling har været anbefalet ved introduktion af lægemidlet grundet en forventet klasseeffekt. Problemstillingen er ny for en stor gruppe af læger og sygeplejersker, der arbejder med gastroenterologi, dermatologi og reumatologi, og tolkning af screeningsresultaterne volder mange problemer. Anbefalingerne vil løbende ændre sig i takt med, at vi får mere viden på området. I det følgende fokuseres der primært på screeningsprocedurerne og brug af anti-TNF $\alpha$ , men procedurerne er de samme, som bør anvendes ved screening før organ- og knoglemarvs-transplantationer.

## HVAD VED VI OM TUBERKULOSE BLANDT KANDIDATER TIL ANTI-TUMORNEKROSEFAKTOR-ALFA-BEHANDLING I DANMARK?

I Danmark er der til Bivirkningsnævnet i perioden 2002-2009 anmeldt 15 tilfælde af sygdom, der er forårsaget af mykobakterier og opstået efter anti-TNF $\alpha$ -behandling (12 tilfælde af *M. tuberculosis*, et tilfælde

## STATUSARTIKEL

Infektionsmedicinsk  
Afdeling O 107,  
Herlev Hospital



TABEL 1

Oversigt over udvalgte biologiske lægemidler, deres virkningsmekanisme og risiko for tuberkuloseaktivering. Data er baseret på bl.a. informationer fra Lægemiddelstyrelsens produktinformation og [2-4].

Handelsnavn	Generisk navn	Type	Virkningsmekanisme	Effekt	Eliminations tid eller $T_{1/2}$	Klinisk tb er set	Reel eller skønnet tb-risiko	Anbefalet screening for latent tb
Enbrel	Etanercept	TNF $\alpha$ -receptor p75Fc-fusionsprotein	Binder og neutraliserer frit TNF $\alpha$ og $\beta$	Hæmmer TNF $\alpha$ medieret inflammation	Op til 14 dage	Ja	Ja	Ja
Humira	Adalimumab	MAB	Binder og neutraliserer frit og membranbundet TNF $\alpha$ og inducerer celledød	Hæmmer TNF $\alpha$ -medieret inflammation	Op til 5 mdr.	Ja	Ja	Ja
Remicade	Infliximab	MAB	Binder og neutraliserer frit og membranbundet TNF $\alpha$ og inducerer celledød	Hæmmer TNF $\alpha$ -medieret inflammation	Op til 6 mdr.	Ja	Ja	Ja
Cimzia	Certolizumab pegol	Humaniseret pegyleret antistof	Binder til TNF	Hæmmer TNF $\alpha$ -medieret inflammation	Op til 5 mdr.	Ja	Ja	Ja
Simponi	Golimumab	MAB	Binder til TNF	Hæmmer TNF $\alpha$ -medieret inflammation	Op til 5 mdr.	Ja	Ja	Ja
Kineret	Anakirna	IL-1-receptor-antagonist	Binder til IL-1-receptorer	Hæmmer IL-1-medieret inflammation	$T_{1/2}$ = 4-6 timer	Nej	Nej	Nej
RoActmra	Tocilizumab	MAB	Binder IL-6-receptor- $\alpha$ /CD126	Hæmmer IL-6-medieret B-celle-modning og akutfaserespons	Ej oplyst	Nej, ingen tilfælde i mus	Skønnet	Ja
Stelara	Ustekinumab	MAB	Antistof mod IL12/IL23 som dannes i bl.a. dendritceller, og som stimulerer Th1- og Th17-celler	Hæmmer inflammation ved psoriasis	$T_{1/2}$ = 3 uger	Nej	Skønnet	Ja
Orencia	Abatacept	Fusionsprotein	Hæmmer CD28-medieret kostimulation af T-celler	Hæmmer T-cellers inflammatoriske aktivitet	$T_{1/2}$ = 8-25 dage	Nej	Nej	Nej
MabThera	Rituximab	MAB	Binder til CD20 på modne og præ-B-celler	Hæmmer B-celle-differentiering og inducerer celledød	Op til 6 mdr.	Nej	Nej	Nej

CD = cluster of differentiation; IL = interleukin; MAB = monoklonalt antistof; tb = tuberkulose; TNF = tumornekrosefaktor.

af *M. bovis*, et af *M. avium* og et af *M. marinum*). To tilfælde opstod hos patienter med mb. Crohn, fire hos patienter med mb. Bekhterev, otte hos patienter med arthritis heraf en med psoriasisarthritis, og et var uoplyst.

Ni fik infliximab, fire fik adalimumab, en fik etanercept, og en havde fået alle tre stoffer. Ca. 6.000 patienter har fået anti-TNF $\alpha$ -behandling i Danmark over de seneste ti år, og med 15 anmeldte tilfælde svarer det til en incidens på 25/10<sup>5</sup>/år. Sammenlignes dette med incidensen i Danmark på 6,7/10<sup>5</sup>/år [8], svarer det til en næsten fire gange øget risiko, ligesom man også har fundet i Sverige [9]. Incidensen af tb under anti-TNF $\alpha$ -behandling varierer geografisk, og der ses ikke overraskende en højere forekomst af tb i områder, hvor baggrundsincidensen også er højere. Fra Spanien er der rapporteret om incidensrater på 58-1.000/10<sup>5</sup>/år [5, 7].

#### SCREENING OG BEHANDLING FOR TUBERKULOSE

Der er solid evidens for, at profylaktisk behandling

af udvalgte grupper, hvor man har mistanke om infektion, nedsætter risikoen for senere udvikling af tb [1, 6, 10]. Der foreligger dog ingen randomiserede studier, hvor man har påvist en effekt af screening og forebyggelse blandt patienter, der var i behandling med anti-TNF  $\alpha$ , men man har set en markant reduktion i incidensen af tb i denne gruppe, efter at der er indført screening og forebyggende behandling [5, 11]. Der foreligger internationale retningslinjer [3, 6, 12, 13], og opdaterede danske retningslinjer ligger på de relevante specialieselskabers hjemmesider, retningslinjerne er resumeret i **Tabel 2**.

#### DIAGNOSTIK AF LATENT TUBERKULOSE

Der findes ingen absolut sikre metoder til diagnostik af latent tb-infektion. Derfor anvendes der en kombination af flere indirekte metoder til at vurdere, om en patient har latent tb-infektion: 1) grundig anamnese om eksposition for *M. tuberculosis*, 2) røntgen af lungerne og 3) en immunologisk test som *interferon gamma release assay* (IGRA).



FIGUR 1

Dissemineret og/eller ekstrapulmonal tuberkulose ses hyppigt hos personer, der er immunsupprimerede enten på grund af hiv eller behandling med biologiske lægemidler.



### Anamnese

En patient antages at have latent tb, hvis der er eksposition i form af længerevarende (> 3 mdr.) ophold i et tb-højincidensområde og lokal kontakt eller tidligere kontakt til en patient med smitsom tb, eller hvis patienten tidligere er blevet behandlet for aktiv tb eller latent tb, men ikke har været kompliant. Vurdering af risikofaktorer er usikker, da det ikke er sikkert, at patienten kender til mulige ekspositioner, og det kræver, at lægen rent faktisk spørger ind til patientens aktuelle og tidligere risikofaktorer.

### Røntgen

Røntgen af lungerne anvendes primært til at udelukke aktiv lunge-tb, og sensitivitet og specificitet for latent tb er yderst ringe [1, 6].

### Immunologiske test

De immunologiske test er IGRA og Mantouxtesten, hvor IGRA er at foretrække både med hensyn til logistik, præcision og mindst ubehag for patienten. IGRA baseres på måling af den mængde gammainterferon (IFN- $\gamma$ ) en testpersons T-lymfocytter frigiver efter in vitro-stimulation med *M. tuberculosis*-specifikke antigener. Ved T-SPOT-TB anvender man *enzyme linked immunosorbent spot*-teknik, hvor oprensede mononukleære celler stimuleres, og antallet af IFN- $\gamma$ -producerende celler tælles. Ved QuantiFERON-TB- In Tube (QFT-IT) anvender man stimulation af celler i fuld-blod, hvorefter mængden af IFN- $\gamma$  i supernatanten måles med *enzyme linked immunosorbent assay*. De to IGRA er principielt ens, men der er tekniske og logistiske forskelle [13, 14]. Et »positivt« svar indikerer med en sensitivitet på 84-90% [13, 15], at en patient har været eller er smittet med *M. tuberculosis*, et »negativt« svar tyder med en specificitet på 98-100% på, at patienten ikke er smittet [13, 15]. Et »inkon-



TABEL 2

Tjekliste.

#### Mistanke om aktiv tb?

Almene og fokale symptomer (langvarig feber, vægttab, hoste, eller uforklaret sygdom)

Grundig objektiv undersøgelse

Ved mistanke: udred eller henvis til videre udredning

#### Mistanke om latent tb-infektion

*Anamnese*

Nylig eller tidligere kontakt med en patient med smitsom tb

Ophold i > 3 mdr. i højendemiske områder og lokal kontakt

Indvandrer fra højendemisk område (incidens over 50/10<sup>5</sup>)

Tidligere ubehandlet aktiv eller latent tb, eller manglende komplians

*Røntgen af thorax*

Suspekt for aktiv eller tidligere lunge-tb

*Laboratorieundersøgelser*

IGRA-test (Mantouxtest bør kun anvendes, hvis der ikke er adgang til IGRA)

#### Tvivl?

*Henvis til eller konferer med infektions/lungemediciner ved*

Mindste mistanke om aktiv tb

Tidligere behandlet aktiv tb eller latent tb-infektion og tvivl om komplians

Mistanke om falsk negativ IGRA- eller Mantouxtest

Inkonklusiv IGRA-test + risikofaktorer eller suspekt resultat af røntgenoptagelse

#### Profylakse skal gives til

Indvandrere fra højendemiske områder (incidens over 50/10<sup>5</sup>)

Personer, der har været på længerevarende rejser (> 3 mdr.) til højendemiske områder og haft kontakt lokalt

Personer, der tidligere har haft kontakt med en smittefarlig patient

Personer med positiv IGRA-test (ved inkonklusivt svar bør testen gentages, og det må aldrig bruges til at konkludere, om en patient er inficeret eller ej)

Uvaccinerede patienter med tuberkulintestresultat > 6 mm og personer med tb-suspekt røntgen af thorax, hvor aktiv tb er udelukket

#### Profylakse

Isoniazid 300 mg + pyridoxin 1 gang dagligt i 6 mdr.

Anti-TNF $\alpha$ -behandling kan påbegyndes en måned efter påbegyndt isoniazidbehandling

Da den forebyggende behandling ikke er 100% effektiv, er det vigtigt at foretage relevant udredning ved uklare symptomer, hvor tb ikke kan udelukkes

#### Gentagen screening

Ved mulig ny eksposition f.eks. rejseaktivitet eller tb i omgivelserne gentages screeningen, dvs. at anamnese skal gentages med regelmæssige intervaller f.eks. hvert år.

(IGRA bliver positiv 8-12 uger efter eksposition)

#### Information til patienten

Behandling med anti-TNF $\alpha$  giver generelt øget risiko for infektioner

Behandling med anti-TNF $\alpha$  øger risikoen for, at en latent tb-infektion blusser op og giver anledning til sygdom

Hvis der er mistanke om latent tb, anbefales forebyggende behandling

Latent tb smitter ikke, da bakterien er indkapslet, og der kun er få levende bakterier

Patienten skal opfordres til at søge læge/henvises til videre udredning, hvis der opstår febril sygdom, og tb ikke kan udelukkes

IGRA = *interferon gamma release assay*; tb = tuberkulose; TNF = tumornekrosefaktor.

klusivt« svar tyder på, at prøven er håndteret forkert, eller at patienten er immundefekt og har dysfunktionelle T-lymfocytter. IGRA-testen har således indbygget en »positiv kontrol«, hvilket giver mulighed for at

skelne de sandt negative resultater fra de falsk negative resultater. Med IGRA-testen kan man dog, ligesom med Mantoux-testen, ikke skelne mellem aktiv og latent tb, og den er ikke sikker til diagnostik af aktiv tb [13-15].

En positiv QFT-IT-test er associeret med en øget risiko for, at der udvikles aktiv tb [16, 17], men med IGRA-testen kan man ikke med sikkerhed forudsige, hos hvilke patienter der vil udvikles aktiv tb under en anti-TNF $\alpha$ -behandling.

#### BEGRÆNSNINGER VED IGRA

IGRA-test er mere sensitiv end Mantoux-testen [13-15], men har visse begrænsninger; en del patienter vil allerede være i behandling med immunsupprimerende midler, når de skal i anti-TNF $\alpha$ -behandling, og vi ved nu, at højdosisprednisolon påvirker IGRA i negativ retning og bevirker, at raten af inkonklusive test øges til op mod 30% [18, 19], og at raten af falsk negative resultater ligeledes øges [20]. Man bør derfor IGRA teste sine patienter før start på immunsuppressiv behandling (især prednisolon) for at mindske risikoen for falsk negative test samt undgå forvirring og unødvendige udgifter til inkonklusive test.

#### I DANMARK

Fra studier i Danmark ved vi, at ca. 3% af patienterne med autoimmune lidelser har en positiv QFT-IT-test, 23% er Mantouxpositive, 2% har et suspekt røntgenbillede, og 21% har en anamnese, der tyder på, at de er eksponerede for *M. tuberculosis* [18, 19]. I Danmark giver Mantoux-testen i modsætning til IGRA for mange falsk positive resultater [18, 19], fordi en stor del af patienterne er vaccinerede mod Calmette-Guérins bakterie [13-15, 18, 19]. I de nye danske retningslinjer anbefaler man primært IGRA, og Mantoux-testen anbefales ikke længere ud fra den antagelse, at der er for mange falsk positive, og fordi Mantoux-testen ikke skønnes at være sensitiv nok hos immunsupprimerede.

#### SAMMENFATNING

Immunsuppression ved transplantation og behandling med biologiske lægemidler til behandling af kroniske inflammatoriske sygdomme øger patientens risiko for, at der udvikles potentielt livstruende infektioner. Anti-TNF $\alpha$ -behandling har medført fulminant og dødelig tb hos disse patienter, hvorfor screening og forebyggelse af latent tb-infektion er en obligatorisk del af behandlingen. Immunsuppression påvirker IGRA-testen, og om muligt bør patienterne screenes, før de påbegynder immunsuppressiv behandling. Danske retningslinjer for screening omfatter grundig anamnese, røntgen og en IGRA-test (Tabel 2), og

disse retningslinjer er tilgængelige på de relevante selskabers hjemmesider.

**KORRESPONDANCE:** Pernille Ravn, Infektionsmedicinsk Afdeling O 107, Herlev Hospital, 2730 Herlev. E-mail: pravn@dadlnet.dk

**ANTAGET:** 1. februar 2011

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formular er tilgængelig sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

#### LITTERATUR

1. American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *MMWR Recomm Rep* 2000;49:1-51.
2. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ et al. The risk of tuberculosis related to TNF antagonist therapies: A TBNET Consensus Statement 1. *Eur Respir J* 2010;36:1185-206.
3. Wallis RS, Broder MS, Wong JY et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-5.
4. Skov L, Bendtzen K. Biologiske lægemidler til behandling af ikkecancerrelaterede sygdomme. *Ugeskr Læger* 2008;170:2120-6.
5. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR et al. 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;48:2122-7.
6. BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005;60:800-5.
7. Keane J, Gershon S, Wise RP. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345:1098-104.
8. <http://www.ssi.dk> (10. jan 2011).
9. Askling J, Fore D, Brandt L et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005;52:1986-92.
10. Woldehanna S, Volmink J. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV infected persons. *Cochrane Database Syst Rev* 2004;1:CD000171.
11. Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52:1766-72.
12. Diel R, Hauer B, Loddenkemper R et al. Recommendations for tuberculosis screening before initiation of TNF-alpha-inhibitor treatment in rheumatic diseases. *Z Rheumatol* 2009;68:411-6.
13. Sester M, Sotgiu G, Lange C et al. Interferon-gamma release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2010;37:100-11.
14. Ravn P, Rose MV, Søborg B et al. Ny test til diagnostik af tuberkulose. *Ugeskr Læger* 2009;171:2635-9.
15. Diel R, Loddenkemper R, Nienhaus A. Evidence based comparison of commercial interferon-gamma release assays for detecting active tuberculosis – a meta-analysis. *Chest* 2010;137:952-68.
16. Aichelburg MC, Rieger A, Breitenacker F et al. Detection and prediction of active tuberculosis disease by a whole-blood interferon-gamma release assay in HIV-1-infected individuals. *Clin Infect Dis* 2009;48:954-62.
17. Diel R, Loddenkemper R, Meywald-Walter K et al. Predictive value of a whole blood IFN-gamma assay for the development of active tuberculosis disease after recent infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:1164-70.
18. Søborg B, Ruhwald M, Hetland ML et al. Comparison of screening procedures for *Mycobacterium tuberculosis* infection among patients with inflammatory diseases. *J Rheumatol* 2009;36:1876-84.
19. Belard E, Semb S, Ruhwald M et al. Prednisolone treatment affects the performance of the quantiferon gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflam Bowel Dis* 2011 (i trykken).
20. Kleinert S, Kurzai O, Elias J et al. Comparison of two interferon gamma release assays and tuberculin skin test for detecting latent tuberculosis in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *Ann Rheum Dis* 2010;69:782-4.