

TUBERKULÓZA (TB) A LATENTNÍ TUBERKULÓZNÍ INFEKCE (LTBI) U PACIENTŮ PŘED A PO TRANSPLANTACI SOLIDNÍCH ORGÁNŮ ČI HEMATOPOETICKÝCH KMENOVÝCH BUNĚK (Doporučený postup diagnostiky a léčby)

[KAP. 4.5] [Sekce pro tuberkulózu ČPFS](#)

- Autoři: MUDr. Veronika Polcová, prof. MUDr. Martina Vašáková, Ph.D., MUDr. Lucie Valentová-Bartáková

4.5 TUBERKULÓZA A LATENTNÍ TUBERKULÓZNÍ INFEKCE U TRANSPLANTACÍ

Veronika Polcová, Martina Vašáková, Lucie Valentová-Bartáková

Tuberkulóza (TB) představuje vzácnou, ale klinicky významnou komplikaci u imunokompromitovaných jedinců, mezi něž patří i pacienti po transplantaci solidních orgánů (SOT – solid organ transplantation) a hematopoetických kmenových buněk (HSCT – hematopoietic stem cell transplantation). Výskyt TB je v posledních desetiletích odhadován jako 20–74× častější u SOT a 2× častější u HSCT než v běžné populaci a TB má u těchto jedinců často fatální průběh (až v 31 % u SOT a až v 50 % u HSCT příjemců).

Aktivní TB se u pacientů po transplantaci může vyvinout na základě několika různých situací:

- z latentní infekce *M. tuberculosis* (LTBI) u kandidáta transplantace
- z dárcovské tkáně infikované mykobakterií tuberkulózy (M.TB)
- novou infekcí po transplantaci
- u pacientů s aktivní TB, kterým je provedena urgentní transplantace

Vzhledem k různým mechanismům vzniku TB u těchto pacientů je nutný pečlivý předtransplantační screening příjemce i dárce.

TERMINOLOGIE

- Definice: LTBI je výsledkem komplexního souboru interakcí mezi tuberkulózními bacily a ochrannými mechanismy hostitele. Probíhá asymptomaticky, bez klinických projevů.
- Termín preventivní chemoterapie označuje léčbu LTBI u pacientů *s prokázanou pozitivní imunitní odpovědí na antigeny M. tuberculosis*.
- Termín chemoprophylaxe označuje primární preventivní léčbu TB u jedinců s rizikovými faktory (např. expozice M.TB – kontakt s pacientem s TB, původ z endemických oblastí zvýšeného výskytu TB atd.), ale *bez pozitivní imunitní odpovědi na antigeny M. TB* (buď negativní test, nebo netestováno).

4.5.1 LTBI a TB u pacientů po transplantaci solidních orgánů (SOT)

TB představuje vzácnou, ale klinicky významnou komplikaci SOT. Jejím vznikem jsou nejvíce ohroženi zejména pacienti po transplantaci plic a míra rizika vzniku TB u těchto pacientů je dána četností výskytu TB v dané populaci. Na území s nízkým výskytem TB, do které patří i ČR, je prevalence u SOT pacientů 0,5–6,4 %.

Kromě epidemiologické situace je vznik TB závislý na typu orgánové transplantace a stupni imunosuprese daného jedince. U plicních transplantací je výskyt nejvyšší vzhledem k primárnímu vstupu infekce M.TB respiračním traktem. Většina případů TB vzniká během prvních 6 měsíců po transplantaci, s výjimkou pacientů po transplantaci ledvin, u kterých se vyskytuje obvykle později.

4.5.2 Diagnostika LTBI u pacientů před transplantací a po ní

Standardem v diagnostice LTBI je stále tuberkulínový kožní test (TST) a testy detekující uvolňování interferonu gama jako odpověď na stimulaci imunokompetentních buněk specifickými antigeny M. TB (IGRA testy – QuantiFERON-TB Gold in-tube, T-SPOT.TB). TST je třeba interpretovat opatrně u osob

s anamnézou BCG vakcinace, zde pak IGRA testy mohou pomoci odlišit TST pozitivní reakci v důsledku BCG očkování od LTBI (obr. 4.1).

DŮLEŽITÉ

- » Pokud máme k dispozici výsledky z obou testů (TST i IGRA) a je v nich diskrepance, pak kladný výsledek, ať už IGRA nebo TST, by měl být použit pro klinické rozhodování o preventivní chemoterapii.
- » Pro diagnostiku LTBI v oblastech s nízkou prevalencí TB (ČR) odborníci doporučují používat IGRA testy – QuantiFERON-TB Gold in-tube nebo T-SPOT.TB test. U pacientů s nedávnou chemoterapií nebo imunosupresí by mělo být vzato v úvahu vyšší riziko falešně negativních imunologických výsledků testů.

VYŠETŘENÍ RIZIKOVÝCH FAKTORŮ A LTBI

- 1) Každý pacient před SOT v ČR má mít proveden laboratorní test (viz výše) na stanovení LTBI.
- 2) Každý pacient před SOT má mít vyšetření na stanovení rizikových faktorů pro rozvoj TB po SOT:
 - ~ anamnéza: kontakt s infekčním TB pacientem, imigrace z krajiny s vysokou incidencí TB, předchozí neléčená nebo nedoléčená TB
 - ~ skiagram (CT) hrudníku: fibrotické/kalcifikované léze na RTG hrudníku kompatibilní s anamnézou TB u dříve neléčených pacientů

Podmínky a situace pro indikaci preventivní chemoterapie či chemoprolaxe u pacientů před SOT:

- *radiologické vyšetření hrudníku bez známek prodělané TB – IGRA test pozitivní – preventivní chemoterapie LTBI*
- *radiologické vyšetření hrudníku se známkami prodělané TB s anamnézou předchozí řádně ukončené léčby TB – IGRA test pozitivní – preventivní chemoterapie LTBI*
- *radiologické vyšetření hrudníku se známkami prodělané TB bez předchozí léčby TB či s řádně neukončenou léčbou TB – IGRA test s jakýmkoli výsledkem – preventivní chemoterapie LTBI*
- *kandidáti SOT by neměli začít terapii pro LTBI, dokud nebyla klinicky vyloučena aktivní TB, jak plicní, tak mimoplicní*

4.5.3 Léčba LTBI

- Optimální je monoterapie isoniazidem po dobu 9 měsíců.
- Alternativa: podávání rifampicinu po dobu 4 měsíců nebo kombinace 3 měsíce isoniazid + rifampicin – není však ideální – v případě transplantace v době probíhající chemoprolaxe pak hrozí lékové interakce rifampicinu s imunosupresivou.
- V případě toxicity, rezistence M. TB, nebo lékové interakce vylučující bezpečné používání těchto léků je možné podávat jako alternativu fluorochinolony.

DŮLEŽITÉ

- » **Pečlivé a pravidelné monitorování jaterních funkcí je doporučeno u všech pacientů léčených pro LTBI, ve spojení s vyšetřením jaterních testů 1× měsíčně v průběhu léčby.**
- » Preventivní terapie LTBI může být přerušena transplantací, v tom případě by měla být znovu zahájena co nejdříve po transplantaci. **Pokud je léčba LTBI přerušena na více než 2 měsíce, měla by být u příjemce orgánu znovu vyloučena aktivní TB před opětovným zahájením preventivní terapie LTBI.**

4.5.4 Diagnostika TB u dárců solidního orgánu a opatření u příjemce

Solidní orgány od dárců s LTBI mohou obsahovat živé M. TB, a to zejména plíce.

- U dárce SOT by měla být vyloučena aktivní TB (radiologické a mikrobiologické vyšetřovací metody – zvláště rychlé vyšetřovací metody) a LTBI (IGRA testy).
- Pokud je potvrzena TB, je dárce vyloučen z darování orgánů.
- Pokud je podezření na přítomnost LTBI u zemřelých dárců (pozitivní IGRA test a nejsou známky TB dle radiologických a mikrobiologických metod), měl by být příjemce štěpu plic přeléčen na LTBI (preventivní chemoterapie).

4.5.5 Léčení aktivní TB u transplantovaných pacientů

U pacientů s prokázanou nebo pravděpodobnou TB by měla být zahájena antituberkulotická léčba (AT) ihned.

AT léčba se u transplantovaných pacientů liší od obecné populace dvěma způsoby:

- 1) Rifampicin interferuje s imunosupresivními léky kalcineurin inhibitorové rodiny (cyklosporin a takrolimus), rapamycinem a kortikosteroidy, proto se přednostně doporučuje kombinace bez rifampicinu, je-li to možné. Pokud se rifampicin používá, riziko odmítnutí orgánu může být zvýšené v důsledku snížených hladin inhibitorů kalcineurinu, v důsledku toho je nutno hladiny cyklosporinu nebo takrolimu pečlivě sledovat a dávky by měly být upraveny (3–5násobné zvýšení).
- 2) Nežádoucí účinky AT jsou mnohem častější. V důsledku toho jeden nebo více léků první volby nelze použít, a tím je doporučená délka léčby obecně delší než u běžné populace.

Léčebné režimy

- 1) Standardní AT léčba: 2měsíční iniciální fáze ve čtyřkombinaci isoniazid, rifampicin, ethambutol a pyrazinamid + 4měsíční pokračovací fáze isoniazidu a rifampicinu (2 RHZE/4 RH); je doporučena zejména pro závažné a/nebo diseminované formy TB. Pokračovací fáze může být prodloužena na 7 měsíců u pacientů s plicní tuberkulózou s rozpady, nebo pokud sputum zůstává pozitivní i po 2 měsících léčby. Někteří odborníci doporučují pokračování fázi prodloužit na 7–10 měsíců při postižení centrálního nervového systému TB. Interakce rifabutinu s imunosupresivy je méně výrazná, proto může být použit místo rifampicinu s podobnou účinností a případně nižším rizikem ztráty štěpu.
- 2) Léčba režimy bez rifampicinu: klinicky stabilní pacienti s lokalizovanými, formami TB a bez podezření nebo důkazu o rezistenci vůči isoniazidu mohou být léčeni v režimu bez rifampicinu – trojkombinace isoniazid, ethambutol, pyrazinamid v úvodní fázi 2 měsíce, dvojkombinace isoniazid + ethambutol v pokračovací fázi dalších 16 měsíců.

Fluorochinolony mohou být pravděpodobně alternativou u pacientů, kteří nemohou být léčeni výše uvedenými kombinacemi – nesnášenlivost léků první volby, rezistence mykobakterií. Optimální trvání režimu obsahujících fluorochinolony však není známo.

4.5.6 Zvláštní situace

- 1) U HIV infikovaných transplantovaných pacientů může podávání rifampicinu vést k větší hepatotoxicitě a ohrozit účinnost antiretrovirové terapie vzhledem k jejich interakci s inhibitory proteázy a reverzní transkriptázy. Doporučený léčebný režim v této populaci je proto isoniazid, pyrazinamid a ethambutol s moxifloxacinem nebo levofloxacinem.
- 2) U pacientů s významnou poruchou jaterních funkcí a po transplantaci jater je zahájení léčby v kombinaci isoniazid, rifampicin a pyrazinamid spojeno se zvýšeným rizikem hepatotoxicity:
 - ~ u nezávažných poruch funkce jater se doporučuje režim bez pyrazinamidu
 - ~ u závažných poruch funkce jater se doporučuje režim bez isoniazidu a pyrazinamidu (a případně bez rifampicinu). Zbývá tedy trojkombinace streptomycin ethambutol a fluorochinolony
 - ~ u závažné poruchy funkce jater brzy po transplantaci jater může být dočasným řešením kombinace ethambutolu s novější generací fluorochinolonu (např. moxifloxacin), dokud nemůže být podán účinnější režim
- 3) Multirezistentní (MDR)-TB (tj. rezistence na isoniazid a rifampicin) byla hlášena vzácně u pacientů se SOT nebo HSCT. Tito nemocní by měli být léčeni podle výsledků rozšířené citlivosti M. TB alespoň čtyřkombinací léků.
- 4) Extrémně lékově rezistentní (XDR)-TB (tj. MDR-TB a léková rezistence na fluorochinolon a na jeden z injekčních aminoglykosidů/polypeptidů) dosud u pacientů po transplantaci nebyla popsána a měla by být v případě výskytu léčena podle stejných zásad jako MDR-TB.
- 5) Aktivní TB na léčbě je v mnoha centrech považována za relativní kontraindikaci k transplantaci kromě urgentní transplantace srdce, plic nebo jater. Obecně platí, že by se měla přednostně dokončit alespoň iniciační fáze AT léčby (2 měsíce) před transplantací, s dokončením plné léčby po transplantaci.

4.5.7 Monitorace léčby a úprava imunosupresivní terapie

Přidatná terapie a monitorace účinnosti léčby a její nežádoucí účinky jsou podobné jako u imunokompetentních pacientů.

- Dávky léků by měly být upraveny v závislosti na clearance kreatininu.
- V případě jaterního onemocnění nebo zvýšeného rizika léky vyvolaného jaterního selhání by měly být prováděny časté kontroly sérových aminotransferáz a bilirubinu, a v případě významné hepatotoxické reakce by měl být léčebný režim změněn.
- Při zahájení AT léčby v režimu s rifampicinem by dávky cyklosporinu, takrolimu nebo sirolimusu měly být zpočátku 3× vyšší a následně upraveny dle sérových koncentrací. Podobně, když je rifampicin ukončen, dávka imunosupresiv se sníží na počáteční dávkování za monitorace sérových hladin.
- Dávka perorálních kortikosteroidů by měla být zvýšena o 50 % v průběhu léčby s rifampicinem.

4.5.8 Riziko TB u pacientů po transplantaci kmenových buněk (HSCT)

Stejně jako u SOT pacientů, četnost TB u HSCT pacientů koreluje s epidemiologickou situací v daném regionu. Nicméně, TB je podstatně častěji diagnostikována u SOT pacientů než u HSCT pacientů. Rozvoj TB se obvykle manifestuje až po 100. dnu po transplantaci kmenových buněk. Manifestace je predominantně plicní s variabilním radiologickým obrazem a možnou systémovou disseminací.

U příjemců alogenních štěpů kmenových buněk je vyšší riziko infekce M. TB než u příjemců autologních štěpů kmenových buněk.

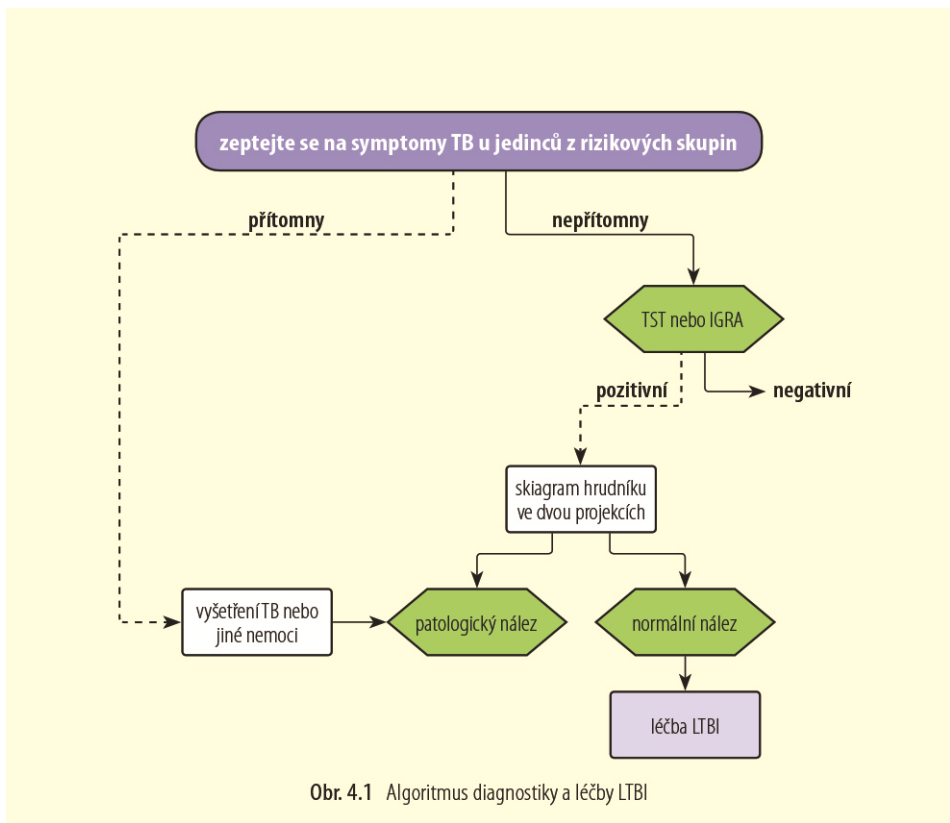
PREVENCE, DIAGNOSTIKA A LÉČBA

- Vyšetření na LTBI a TB by mělo být provedeno u kandidátů HSCT, kteří mají v anamnéze předchozí expozici TB a u jedinců z oblastí s vysokým výskytem TB pomocí TST a/nebo IGRA testů.
- Každý jedinec s pozitivním TST/IGRA testem by měl být považován za infikovaného TB. Před diagnózou LTBI musíme pak vyloučit pomocí radiologických a mikrobiologických testů aktivní tuberkulózu.
- Preventivní léčba LTBI a léčba TB je obdobná jako u pacientů se SOT.
- Živá *M. bovis* BCG vakcinace je kontraindikována u HSCT příjemců.

LITERATURA

1. Bumbacea D, Arend SM, Eyuboglu F, et al. The risk of tuberculosis in transplant candidates and recipients: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2012;40:990–1013.

OBRÁZKY



Obr. 4.1 Algoritmus diagnostiky a léčby LTBI