

**Metodické odporúčanie hlavného odborníka Ministerstva zdravotníctva
Slovenskej republiky a výboru SPFS o štandardizácii diagnostiky latentnej
tuberkulózne infekcie**

Čl. I

Predmet metodického odporúčania

Toto metodické odporúčanie určuje diagnostický postup a dispenzarizáciu pacientov s latentnou formou tuberkulózy, zvlášť u pacientov liečených biologickou liečbou.

Definícia LTBI: LTBI je výsledkom komplexného súboru interakcií medzi tuberkulóznymi bacilmi a ochrannými mechanizmami hostiteľa. Prebieha asymptomaticky, bez klinických prejavov.

Termín "preventívnej chemoterapie" označuje liečbu LTBI u pacientov s preukázanou pozitívnou imunitnou odpoveďou na antigény *M.tuberculosis*.

Termín "chemoprophylaxia" označuje primárne preventívnu liečbu TBC u jedincov s rizikovými faktormi (napr. expozícia kontakt s pacientom s TBC, pôvod z endemických oblastí zvýšeného výskytu TBC atď), ale bez pozitívnej imunitnej odpovede na antigény *M. TB* (buď negatívny test alebo netestované).

Čl. II

Indikácie IGRA testu

Na identifikáciu latentných foriem tuberkulózy bol medzinárodne prijatý IGRA (Interferon gamma release assays) test a to v súčasnosti - QuantiFERON®-Plus test alebo T-SPOT.TB test. Ide o imunologické diagnostické testy, ktoré pomáhajú detekovať infekciu *Mycobacterium tuberculosis* (ďalej len *M. tuberculosis*). Sú založené na dôkaze a meraní tvorby cytokínu interferon-gama vytváraného senzibilizovanými monocytmi, ktoré sú vystavené antigénom *M. tuberculosis*.

Tieto testy sú indikované:

- a) u každého naivného pacienta bez biologickej liečby, pred začatím biologickej liečby preparátmi anti TNFalfa resp. inhibítorom IL12/23, resp. inými biologikami, resp. JAK inhibítormi, u ktorých sa vyžaduje vyšetrenie na prítomnosť LTBI
- b) u zdravotníckych pracovníkov vystavených otvoreným formám tuberkulózy,
- c) pri návrate vojakov pôsobiacich na misiách v krajinách s vysokou prevalenciou tuberkulózy, u imigrantov z krajín s vysokou prevalenciou tuberkulózy,
- d) pri vyšetrení rizikových skupín obyvateľstva pri podozrení na výskyt tuberkulózy (obyvatelia žijúci v oblastiach s vysokým výskytom tuberkulózy)
- e) v rámci diferenciálnej diagnostiky u pľúcnej a mimopľúcnej tuberkulózy,
- f) opakovane raz ročne u pacientov dlhodobo liečených preparátmi TNFalfa, inhibítorom IL12/23, resp. inými biologikami, resp. JAK inhibítormi, bez ohľadu či sú liečení pôvodným preparátom, alebo prechádzajú na liečbu iným biologikom alebo JAKi, u ktorých sa vyžaduje vyšetrenie na prítomnosť LTBI
- g) kontakty (osoby, ktoré boli v styku s pacientom s aktívnou formou pľúcnej a mimopľúcnej tuberkulózy),

- h) u pacientov pred a po transplantácii solídnych orgánov a po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek /vid' Metodické odporúčanie hlavného odborníka MZSR o diagnostike a liečbe tuberkulózy a LTBI u pacientov pred a po transplantácii solídnych orgánov a po transplantácii hematopoetických buniek/,
i) pred zaradením do dialyzačných programov,
j) u HIV infikovaných jedincov, k) u pacientov so silikózou.

Čl. III

Diagnostické postupy

- (1) Latentná tuberkulózná infekcia postihuje približne 1/3 ľudstva a je ďalším zdrojom tuberkulóznej infekcie, hlavne pri oslabení obranných funkcií organizmu (imunosupresia).
- (2) Štandardom v diagnostike LTBI je stále tuberkulínový kožný test (TST) a testy detekujúce uvoľňovanie interferónu gama ako odpoveď na stimuláciu imunokompetentných buniek špecifickými antigénmi M.TB (IGRA testy - QuantiFERON®-Plus test, T-spot TB). TST je potrebné interpretovať opatrne u osôb s anamnézou BCG vakcinácie, tu IGRA testy môžu pomôcť odlíšiť TST pozitívnu reakciu v dôsledku BCG očkovania od LTBI. Senzitivita IGRA testov sa odhaduje na 89 % a špecificita na 98 %. Mykobakteriálne proteíny (ESAT-6, CFP-10) sa vyskytujú iba v M. tuberculosis a nie sú prítomné v žiadnom z kmeňov používaných pri BCG vakcinácii. Chýbanie týchto proteínov v BCG vakcíne sa využíva práve v diagnostike aktívnej, ako aj latentnej tuberkulózy v populácii očkovanej BCG vakcínou.
- (3) Ak máme k dispozícii výsledky z oboch testov (TST i IGRA) a je v nich diskrepancia, potom kladný výsledok, či už IGRA alebo TST, by mal byť použitý pre klinické rozhodovanie o preventívnej chemoterapii. Pre diagnostiku LTBI v oblastiach s nízkou prevalenciou TB (Slovenská republika), odborníci odporúčajú používať IGRA testy - QuantiFERON®-Plus test ako screeningový test alebo T-SPOT TB test ako konfirmačný test u vybraných skupín pacientov. U pacientov s nedávnou chemoterapiou alebo imunosupresiou by malo byť vzaté do úvahy vyššie riziko falošne negatívnych imunologických výsledkov testov.
- (4) Vyšetrenie latentnej formy tuberkulózy je indikované u všetkých pacientov, kde sa používajú biologiká, kde je cieľovou molekulou TNF α , resp. je u daného biologika požadované vyšetrenie na prítomnosť LTBI. Ide prevažne o preparáty používané v liečbe reumatoidnej artritídy, juvenilnej chronickej artritídy, ankylozujúcej spondylitídy, psoriázy, psoriatickej artritídy, ulceróznej kolitídy a Crohnovej choroby. TNF α plní kľúčovú úlohu v obranyschopnosti proti mykobaktériovým infekciám. Oslabenie aktivity TNF α zvyšuje susceptibilitu infekcií a riziko reaktivácie tuberkulózy alebo infekčných ochorení vyvolávajúcich granulomatózne reakcie.

Čl. IV

Dispenzarizácia pacientov s latentnou formou tuberkulózy

- (1) Dispenzarizácia pacientov s latentnou formou tuberkulózy a pacientov liečených biologickou liečbou, pri ktorej sa vyžaduje vyšetrenie na prítomnosť LTBI zabezpečuje lekár so špecializáciou v odbore pneumológia a ftizeológia (ďalej len „pneumoftizeológ“) v ambulancii.
- (2) Odporúčané intervaly dispenzárných kontrol a spektrum vyšetrení sú uvedené v prílohe.

V Bratislave 1.9.2021

MUDr. Marta Hájková, CSc. MPH

Hlavná odborníčka MZSR pre odbor pneumológia a ftizeológia

Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

prezident SPFS, konzultant WHO a ECDC pre TBC

Príloha - **modelové situácie**

Diagnostický a terapeutický postup u pacientov liečených biologickou liečbou anti TNF α

resp. inhibítormi IL12/IL23, resp. inými biologikami, resp. JAKi, u ktorých sa vyžaduje vyšetrenie na prítomnosť LTBI

1.

bez súčasného výskytu TBC v rodinnej anamnéze a osobnej anamnéze,

bez súčasného kontaktu s TBC

asymptomatický z hľadiska TBC

imunokompetentný

negat. rtg nález hrudníka

MxII. negat. /indurácia 0-5mm/ IGRA negat.

Biologická liečba môže začať, kontroly prvý rok o 6 mesiacov a následne 1x ročne vrátane IGRA testu.

2.

bez súčasného výskytu TBC v rodinnej anamnéze a osobnej anamnéze,

bez súčasného kontaktu s TBC

asymptomatický z hľadiska TBC

Imunokompetentný

Negat. rtg nález hrudníka

MxII. negat. /indurácia 0-5mm/ IGRA pozit.

Preventívna terapia INH 6 mesiacov, alebo INH a RIF 3 mesiace, alebo RIF

4mesiace,

biologická liečba môže začať po 2 mesiacoch od začiatku preventívnej chemoterapie, teda

biologická liečba pôjde súčasne aj s preventívnou chemoterapiou, po ukončení preventívnej chemoterapie kontroly á 3 mesiace počas 1. roka, následne 1x ročne.

3.

bez súčasného výskytu TBC v rodinnej anamnéze a osobnej anamnéze,

bez súčasného kontaktu s TBC

asymptomatický z hľadiska TBC

Negat. rtg nález hrudníka

MxII. pozit. /indurácia 6 mm až 15mm/ IGRA pozit.

Preventívna terapia INH 6 mesiacov, alebo INH a RIF 3 mesiace, alebo RIF

4mesiace,

biologická liečba môže začať po 2 mesiacoch od začiatku preventívnej chemoterapie, teda

biologická liečba pôjde súčasne aj s preventívnou chemoterapiou, po ukončení preventívnej chemoterapie kontroly á 3 mesiace počas 1. roka, následne 1x ročne.

4.

bez súčasného výskytu TBC v rodinnej anamnéze a osobnej anamnéze,

bez súčasného kontaktu s TBC

asymptomatický z hľadiska TBC

Negat. rtg nález hrudníka

MxII. hyperreagent. /indurácia 16 mm a viac/ IGRA negat.

Preventívna terapia INH 6 mesiacov, alebo INH a RIF 3 mesiace, alebo RIF

4mesiace,

biologická liečba môže začať po 2 mesiacoch od začiatku preventívnej chemoterapie, teda

biologická liečba pôjde súčasne aj s preventívnou chemoterapiou, po ukončení preventívnej chemoterapie kontroly á 3 mesiace počas 1. roka, následne 1x ročne.

5.

bez súčasného výskytu TBC v rodinnej anamnéze a osobnej anamnéze,

bez súčasného kontaktu s TBC

asymptomatický z hľadiska TBC Negat.- rtg nález hrudníka

MxII.pozit. indurácia 6-15 mm IGRA negat.

Biologická liečba možná, kontroly á 3 mesiace počas 1. roka, následne 1x ročne vrátane IGRA testu.

6.

bez súčasného výskytu TBC v rodinnej anamnéze a osobnej anamnéze, bez súčasného kontaktu s TBC

Rtg obraz fibróznych lézií

MxII. hyperreagent /indurácia 16 mm a viac/ IGRA pozit.

Liečba antituberkulotikami, biologická liečba možná po 2 mesiacoch po ukončení antituberkulotickej liečby kontroly á 3 mesiace počas 1. roka, následne 1x ročne.

7.

bez súčasného výskytu TBC v rodinnej anamnéze a osobnej anamnéze,

V kontakte s aktívnou TBC

Rtg obraz negat.

MxII. hyperreagent /indurácia 16 mm a viac/ IGRA pozit.

Preventívna terapia INH 6 mesiacov, alebo INH a RIF 3 mesiace, alebo RIF 4mesiace,

biologická liečba môže začať po 2 mesiacoch od začiatku preventívnej chemoterapie, teda

biologická liečba pôjde súčasne aj s preventívnou chemoterapiou, po ukončení preventívnej chemoterapie kontroly á 3 mesiace počas 1. roka, následne 1x ročne.

8.

bez súčasného výskytu TBC v rodinnej anamnéze a osobnej anamnéze,

Bez kontaktu s aktívnou TBC Rtg obraz negat.

Imunosuprimovaný

MxII. indurácia 6-15mm IGRA pozit.

Preventívna terapia INH 6 mesiacov, alebo INH a RIF 3 mesiace, alebo RIF 4mesiace,

biologická liečba môže začať po 2 mesiacoch od preventívnej chemoterapie, teda

biologická liečba pôjde súčasne aj s preventívnou chemoterapiou, po ukončení preventívnej chemoterapie kontroly á 3 mesiace počas 1. roka, následne 1x ročne.

9.

Aktívna tuberkulóza

Liečba štvorkombináciou antituberkulotík podľa odporúčaných postupov.

Biologická liečba môže začať až po 2 mesiacoch od ukončenej antituberkulotickej liečby.

Ďalšie kontroly ako u pacientov po prekonanej tuberkulózne infekcii.

Odporúčaný postup vyšetrenia

Pri kontrolnom vyšetrení pneumoftizeológ vykonáva: klinické vyšetrenie a indikuje röntgenologický snímok. Vyšetrenie IGRA sa môže v prípade nejednoznačného nálezu

opakovať za 3 mesiace. Mx II sa vykonáva len pri vstupnom vyšetrení.

V prípade pozitivity IGRA testu a preliečenia pacienta preventívnou chemoterapiou sa už kontrola IGRA testu v jednoročných intervaloch nevyžaduje.

V prípade, že pri kontrolnom vyšetrení dôjde k vzniku pozitivity IGRA testu / predtým

negatívny výsledok/, podáva sa preventívna terapia INH 6 mesiacov, alebo INH a RIF 3 mesiace, alebo RIF 4mesiace, biologická liečba nemusí byť prerušená, teda biologická liečba pôjde súčasne aj s preventívnou chemoterapiou, po ukončení preventívnej chemoterapie kontroly á 3 mesiace počas 1. roka, následne 1x ročne.

Literatúra:

WHO: Guidelines on the management of latent tuberculosis infection, 2015, ISBN 978 92 4 154890 8 European Centre for Disease Prevention and Control. Handbook on TB laboratory diagnostic methods for the European Union, Stockholm: ECDC;2016