

**Metodické odporúčanie hlavného odborníka
Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky
o diagnostike a liečbe tuberkulózy a latentnej tuberkulóznei infekcie
u pacientov pred a po transplantácii solídnych orgánov a po transplantácii
hematopoetických kmeňových buniek.**

Čl. I

Predmet metodického odporúčania

Toto metodické odporúčanie určuje diagnostický postup a liečbu tuberkulózy a latentnej tuberkulóznei infekcie u pacientov pred a po transplantácii solídnych orgánov a po transplantácii hematopoetických kmeňových buniek.

Čl. II

Všeobecné informácie

Tuberkulóza (TB) predstavuje vzácnu, ale klinicky významnú komplikáciu u imunokompromitovaných jedincov, medzi ktorých patria aj pacienti po transplantácii solídnych orgánov (SOT-solid organ transplantation) a hematopoetických kmeňových buniek (HSCT - hematopoietic stem cell transplantation). Výskyt TB je v posledných desaťročiach odhadovaný ako 20-74 krát častejší u SOT a dvakrát častejší u HSCT než v bežnej populácii a TB má u týchto jedincov často fatálny priebeh (až v 31% u SOT, a až v 50% u HSCT príjemcov) .

Aktívna TBC sa u pacientov po transplantácii môže vyvinúť na základe niekoľkých rôznych situácií:

- z latentnej infekcie M. tuberculosis (LTBI) u kandidáta transplantácie
- z darcovského tkaniva infikovaného mykobaktériami tuberkulózy (M.TB)
- nová infekcia po transplantácii
- u pacientov s aktívnou TBC, ktorým je vykonaná urgentná transplantácia

Vzhľadom k rôznym mechanizmom vzniku TBC u týchto pacientov je nutný starostlivý predtransplantačný screening príjemcu aj darcu.

TBC predstavuje vzácnu, ale klinicky významnú komplikáciu SOT. Jej vznikom sú najviac ohrození najmä pacienti po transplantácii pľúc a miera rizika vzniku TB u týchto pacientov je daná frekvenciou výskytu TBC v danej populácii. Na území s nízkym výskytom TBC, do ktorej patrí aj SR, je prevalencia u SOT pacientov 0,5 - 6,4%.

Okrem epidemiologickej situácie je vznik TBC závislý od typu orgánovej transplantácie a stupni imunosupresie daného jedinca. U pľúcnych transplantácií je výskyt najvyšší vzhľadom k primárnemu vstupu infekcie M.TB respiračným traktom. Väčšina prípadov TBC vzniká počas prvých 6 mesiacov po transplantácii, s výnimkou u pacientov po transplantácii obličiek, u ktorých sa vyskytuje zvyčajne neskôr.

Čl. III

Terminológia

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" chemoprofylaxia "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. IV

LTBI a TBC u pacientov po transplantácii solídneho orgánu (SOT)

DIAGNOSTIKA LTBI u pacientov pred a po transplantácii

Diagnostika LTBI: 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 TB Gold in-tube, 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.

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 (SR), odborníci odporúčajú používať IGRA testy-QuantiFERON TB Gold in-tube alebo T-SPOT-TB test. U pacientov s nedávnou chemoterapiou alebo imunosupresiou by malo byť vzaté do úvahy vyššie riziko falošne negatívnych imunologických výsledkov testov.

Vyšetrenie rizikových faktorov a LTBI

1) Každý pacient pred SOT na Slovensku má mať vykonaný laboratórny test (pozri vyššie) na stanovenie LTBI.

2) Každý pacient pred SOT má mať vyšetrenie na stanovenie rizikových faktorov pre rozvoj TBC po SOT:

- anamnéza: kontakt s infekčným tuberkulóznym pacientom, imigrácia z krajiny s vysokou incidenciou TB, predchádzajúca neliečená alebo nedoliečená tuberkulóza
- skiagram (CT) hrudníka: fibrotické / kalcifikované lézie na rtg hrudníka kompatibilné s anamnézou tuberkulózy u predtým neliečených pacientov.

Podmienky a situácia pre indikáciu preventívnej chemoterapie či chemoprofylaxiu u pacientov pred SOT:

- Rádiologické vyšetrenie hrudníka bez známkov prekonanej tuberkulózy +IGRA test pozitívny - indikácia preventívnej chemoterapie LTBI
- Rádiologické vyšetrenie hrudníka so známkami prekonanej tuberkulózy s anamnézou predchádzajúcej riadne ukončenej liečby TBC + IGRA test pozitívny indikácia preventívnej chemoterapie LTBI
- Rádiologické vyšetrenie hrudníka so známkami prekonanej TBC bez predchádzajúcej liečby TBC alebo s riadne neukončenou liečbou TBC-IGRA test s akýmkoľvek výsledkom- indikácia preventívnej chemoterapie LTBI
- kandidáti SOT by nemali začať terapiu pre LTBI, kým nebola klinicky vylúčená aktívna tuberkulóza, ako pľúcna tak aj mimopľúcna.

Čl. V

Liečba latentnej tuberkulózne infekcie

- Optimálne je monoterapia isoniazidom po dobu 9 mesiacov
- Alternatíva: podávanie rifampicínu po dobu 4 mesiacov alebo kombinácia 3 mesiace izoniazid + rifampicín-nie je však ideálne-v prípade transplantácie v čase prebiehajúcej chemoprophylaxie potom hrozia liekové interakcie rifampicínu s imunosupresívami.
- V prípade toxicity, rezistencia M.TB, alebo liekové interakcie vylučujúce bezpečné používanie týchto liekov, je možné podávať ako alternatívu fluorochinolóny.

Starostlivé a pravidelné monitorovanie pečenevých funkcií sa odporúča u všetkých pacientov liečených pre LTBI, v spojení s vyšetrením pečenevých testov 1x mesačne v priebehu liečby.

Preventívna terapia LTBI môže byť prerušená transplantáciou, v tomto prípade by mala byť znovu začať čo najskôr po transplantácii. Ak je liečba LTBI prerušená na viac ako 2 mesiace, mala by byť u príjemcu orgánu znovu vylúčená aktívna tuberkulóza pred opätovným začatím preventívnej terapie LTBI.

Čl. VI

Diagnostika tuberkulózy u darcov orgánov

Solídne orgány od darcov s LTBI môžu obsahovať živé mycobacterium tuberculosis, a to najmä v pľúcach.

- U darcu SOT by mala byť vylúčená aktívna tuberkulóza (rádiologické a mikrobiologické metódy- zvlášť rýchle vyšetrovacie metódy) a LTBI (IGRA testy)
- Ak je potvrdená tuberkulóza, je darca vylúčený z darovania orgánov
- Ak je podozrenie na prítomnosť LTBI u mŕtvych darcov (pozitívny IGRA test a nie sú známky tuberkulózy podľa rádiologických a mikrobiologických metód), mal by byť príjemcu štepu preliečený na LTBI (preventívna chemoterapia).

Čl.VII

Liečenie aktívnej tuberkulózy u pacientov po transplantácii

U pacientov s preukázanou alebo pravdepodobnou TB by sa mala začať antituberkulóznou liečba (AT) ihneď.

AT liečba sa u pacientov po transplantácii líši od všeobecnej populácie dvoma spôsobmi:

- 1) Rifampicín interferuje s imunosupresívnymi liekmi (cyklosporín a takrolimus), rapamycínom a kortikosteroidmi, preto sa prednostne odporúča kombinácia bez rifampicínu, ak je to možné. Ak sa rifampicín používa, riziko odmietnutia orgánu môže byť zvýšené v dôsledku znížených hladín inhibítorov kalcineurínu, v dôsledku toho je potrebné hladiny cyklosporínu alebo takrolimu starostlivo sledovať a dávky by mali byť upravené (3-5-násobné zvýšenie).
- 2) Nežiaduce účinky AT sú oveľa častejšie. V dôsledku toho, ak jeden alebo viac liekov prvej voľby nemožno použiť, je odporúčaná dlhšia dĺžka liečby než u bežnej populácie .

Liečebné režimy:

1) Štandardná AT liečba: 2-mesačná iniciálna fáza so štvorkombináciou izoniazidu, rifampicínu, etambutolu a pyrazínamid + 4 - mesačný následnej fázy izoniazidu a rifampicínu (2 RHZE / 4 RH), je odporúčaný najmä pre závažné a / alebo diseminované formy tuberkulózy. Pokračovacia fáza môže predĺžená na 7 mesiacov u pacientov s tuberkulózou pľúc s rozpadmi, alebo ak spútum zostáva pozitívne aj po 2 mesiacoch liečby. Niektorí odborníci odporúčajú pokračovaciu fázu predĺžiť na 7-10 mesiacov pri postihnutí centrálného nervového systému TB.

Interakcie rifabutínu s imunosupresívami je menej výrazná, preto môže byť použitý namiesto rifampicínu s podobnou účinnosťou a prípadne nižším rizikom straty štetu.

2) Liečba režimami bez rifampicínu: Klinicky stabilní pacienti s lokalizovanými formami TB a bez podozrenia alebo dôkazu o rezistencii voči izoniazidu môžu byť liečení v režime bez rifampicínu-trojkombinácia izoniazid, ethambutol, pyrazínamid v úvodnej fáze 2 mesiace, dvojkombinácia izoniazid + etambutol v pokračovacej fáze ďalších 16 mesiacov.

Fluorochinolóny môžu byť pravdepodobne alternatívou u pacientov, ktorí nemôžu byť liečení vyššie uvedenými kombináciami- neznášanlivosť liekov prvej voľby, rezistencia mykobaktérií. Optimálne trvanie režimu obsahujúcich fluorochinolóny však nie je známe.

Čl.VIII

Osobitné situácie

1) U HIV infikovaných pacientov po transplantácii, môže podávanie rifampicínu viesť k väčšej hepatotoxicite a ohroziť účinnosť antiretrovirusovej terapie vzhľadom na ich interakciu s inhibítormi proteázy a reverznej transkriptázy. Odporúčaný liečebný režim v tejto populácii je preto izoniazid, pyrazínamid a ethambutol s moxifloxacinom alebo levofloxacinom.

2) U pacientov s významnou poruchou pečevných funkcií a po transplantácii pečene, zahájenie liečby v kombinácii izoniazid, rifampicín a pyrazínamid je spojené so zvýšeným rizikom hepatotoxicity.

- Pri nezávažných porúch funkcie pečene sa odporúča režim bez pyrazinamidu.
- Pri závažných porúch funkcie pečene sa odporúča režim bez izoniazidu a pyrazinamidu (a prípadne bez rifampicínu). Zostáva nám teda trojkombinácia streptomycin, etambutol a fluorochinolóny.
- U závažnej poruchy funkcie pečene skoro po transplantácii pečene, môže byť dočasným riešením kombinácia etambutol s novšou generáciou fluórochinolónov (napr. moxifloxacin), kým nemôže byť podaný účinnejší režim.

3) multirezistentná (MDR)-TB (tj rezistencia na izoniazid a rifampicín) bola hlásená zriedkavo u pacientov so SOT alebo HSCT. Títo chorí by mali byť liečení podľa výsledkov rozšírenej citlivosti M.TB aspoň 4-kombináciou liekov.

4) Extrémne liekovo rezistentné (XDR)-TB (tj MDR-TB a lieková rezistencia na fluorochinolónovej a na jeden z injekčných aminoglykozidov / polypeptidov) doteraz u pacientov po transplantácii nebola popísaná a mala by byť v prípade výskytu liečená podľa rovnakých zásad ako MDR -TB.

5) Aktívna tuberkulóza v liečbe je v mnohých centrách považovaná za relatívnu kontraindikáciu na transplantáciu okrem urgentnej transplantácie srdca, pľúc alebo pečene. Všeobecne platí, že by sa mala prednostne dokončiť aspoň iniciálna fáza AT liečby (2 mesiace) pred transplantáciou, s dokončením plnej liečby po transplantácii.

Čl. IX.

Monitoring liečby a úprava imunosupresívnej liečby

Prídavná liečba a monitorovanie účinnosti liečby a jej vedľajšie účinky sú podobné ako u imunokompetentných pacientov.

Dávky liekov by mali byť upravené v závislosti od klírensu kreatinínu.

V prípade ochorenia pečene alebo zvýšeného rizika liekmi vyvolaného zlyhania pečene, by mali byť vykonávané časté kontroly sérových aminotransferáz a bilirubínu, a v prípade významnej hepatotoxikkej reakcie by mal byť liečebný režim zmenený.

Pri začatí AT liečby v režime s rifampicínom by dávky cyklosporínu, takrolimu alebo sirolimu mali byť spočiatku trikrát vyššie a následne upravené podľa sérových koncentrácií. Podobne, keď je rifampicín ukončený, dávka imunosupresív sa zníži na počiatočné dávkovanie za monitorovania sérových hladín.

Dávka perorálnych kortikosteroidov by sa mala zvýšiť o 50% v priebehu liečby s rifampicínom.

Čl. X

Riziko tuberkulózy u pacientov po transplantácii kmeňových buniek (HSCT)

Rovnako ako u SOT pacientov, početnosť tuberkulózy u HSCT pacientov koreluje s epidemiologickou situáciou v danom regióne. Avšak, tuberkulóza sa podstatne častejšie diagnostikuje u SOT pacientov ako u HSCT pacientov. Rozvoj tuberkulózy sa obvykle manifestuje až po 100. dni po transplantácii kmeňových buniek. Prevládajúca je pľúcna forma s variabilným rádiologickým obrazom a možnou systémovou dissemináciou.

U príjemcov alogénnych štepov kmeňových buniek je vyššie riziko infekcie tuberkulózy než u príjemcov autológnych štepov kmeňových buniek.

Prevenencia, diagnostika a liečba

Vyšetrenie na LTBI a TB by malo byť vykonané u kandidátov HSCT, ktorí majú v anamnéze predchádzajúcu expozíciu tuberkulóze a u jedincov z oblastí s vysokým výskytom tuberkulózy - pomocou TST a / alebo IGRA testov.

Každý jedinec s pozitívnym TST / IGRA testom by mal byť považovaný za infikovaného TB. Pred diagnózou LTBI musíme vylúčiť pomocou rádiologických a mikrobiologických aktívnu tuberkulózu.

Preventívna liečba LTBI a liečba tuberkulózy je potom obdobná ako u pacientov so SOT.

Živá *M. bovis* BCG vakcinácia je kontraindikovaná u HSCT príjemcov.

Doc. MUDr. Marta Hájková, CSc.

Hlavná odborníčka MZSR pre odbor pneumológia a ftizeológia

Doc. MUDr. Ivan Solovič, CSc.

Vedecký sekretár SPFS, konzultant WHO a ECDC pre TBC

Martin 10.10.2013

Literatúra:

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