

Doporučené postupy pro diagnostiku a léčbu latentní tuberkulózní infekce v ČR u dospělých pacientů, aktualizace 2024

Autoři: Larisa Solichová, Mirka Džingozovová, Stanislav Losse

CÍL DOKUMENTU

Doporučený postup poskytuje návod na základě medicíny založené na důkazech, klinického pozorování a praxe pro testování, léčbu a sledování jedinců s latentní tuberkulózní infekcí (LTBI) s velkou pravděpodobností rozvoje aktivní tuberkulózy (TB). Cílovými populacemi jsou populace zemí s incidencí TB nižší než 100/100000.

ODŮVODNĚNÍ

Jedna třetina světové populace je infikována *M. tuberculosis*. Velká většina jedinců infikovaných *M. tuberculosis* sice nemá žádné symptomy aktivní TB a není pro ostatní nakažlivá, nicméně je v riziku rozvoje aktivní TB. Celoživotní riziko rozvoje aktivní TB v terénu LTBI je 5–10 % a je nejvyšší v prvních 5 let po infekci. Rozvoji TB z LTBI lze do jisté míry předejít preventivní léčbou. Stupeň rizika rozvoje aktivní TB je ovlivňován řadou faktorů, nejvíce imunitním stavem jedince. Největší přínos z preventivní léčby tedy mají právě jedinci v nejvyšším riziku rozvoje aktivní TB. Vyhledávání a léčba LTBI u rizikových skupin je jednou z hlavních metod eliminace TB v zemích s nízkou incidencí TB, mezi které ČR patří. Nejohroženější z hlediska rozvoje aktivní tuberkulózy jsou děti do 5 let věku a imunokompromitované osoby.

DEFINICE LTBI

LTBI je definována jako stav perzistující imunitní odpovědi na stimulaci antigeny *M. tuberculosis* bez známek klinicky manifestní aktivní tuberkulózy (TB).

SCREENING LTBI, RIZIKOVÉ SKUPINY

Vždy je třeba pečlivě zvažovat, koho a z jakého důvodu testujeme na přítomnost LTBI. Testujeme s úmyslem při průkazu LTBI pacienta léčit.

Rizikové skupiny, které se testují na přítomnost LTBI, jsou definovány na základě zhodnocení rizika progresu do aktivní formy onemocnění, epidemiologie, dostupnosti zdrojů a potenciálního vlivu na veřejné zdraví. U těchto skupin je riziko progresu LTBI do aktivní formy signifikantně vyšší než v ostatní populaci.

Systematické testování LTBI je **doporučeno** u těchto skupin:

- osoby v kontaktu s pacienty s infekční TB
- HIV infikovaní (*plošné systematické testování není v ČR zavedeno*)
- pacienti zahajující léčbu preparáty anti-TNF alfa, případně jinými léky ovlivňujícími imunitní systém, u kterých je zvýšené riziko vzplanutí TB
- pacienti s end-stage renálním selháním, pacienti na dialýze (*v ČR nyní plošně neprobíhá*)
- kandidáti transplantace krvetvorných buněk a solidních orgánů
- pacienti se silikózou

Testování by mělo být **zváženo** u těchto sociálních skupin:

- vězni

- pracovníci ve zdravotnictví
- přistěhovalci ze zemí s vysokou incidencí TB (>40 případů/100.000 obyvatel)
 - seznam států je vyvěšen na stránkách MZ ČR v sekci Ochrana veřejného zdraví pod názvem - Seznam států s vyšším výskytem tuberkulózy podle údajů Světové zdravotnické organizace
- bezdomovci
- pravidelní uživatelé ilegálních drog

Systematické, plošné testování a léčba výše uvedených **sociálních** skupin nejsou doporučeny. Jednotlivé případy je třeba posuzovat individuálně s přihlédnutím k možnosti zvýšené pravděpodobnosti nepříznivého průběhu TB z důvodů přítomnosti přidružených rizikových faktorů.

Rizikové faktory pro možný rozvoj aktivní TB infekce u infikovaných osob (osob s LTBI):

- diabetes mellitus
- dříve prodělaná TB
- abusus alkoholu
- kouření
- malnutrice
- neléčená fibrotická léze pozorovatelná na rentgenovém snímku hrudníku
- chronické onemocnění plic
- těhotenství a šestinedělí
- imunokompromitovaný pacient
- renální selhání, malignity, různé druhy imunomodulační terapie, trvalá kortikoterapie (ekvivalent > 15mg prednisonu denně)

Testování a léčba se provádí u osob s potenciálním rizikem rozvoje aktivní TB infekce a/nebo horšího průběhu nemoci, u které benefit z podání chemoprotektivní léčby (někdy označované jako preventivní či chemoprotifylaktické léčby) převládá možná rizika nežádoucích účinků léčby, např. při lékových interakcích s chronickou medikací, komorbiditách (jaterní dysfunkce), non compliance pacienta apod.

METODY SCREENINGU

Používají se testy, které detekují přítomnost opožděné imunopatologické reakce (IV.typu), tj. reakce dříve senzitizedovaných paměťových T lymfocytů po kontaktu s mykobakteriálními antigeny testovací látky. Buněčná reaktivita se vytváří až za 6-8 týdnů od infekce. Opakované provádění testů (v případě, že opakování neprovádíme k vyloučení chybného prvního odběru) je smysluplné až s tímto odstupem.

1. Tuberkulinový test (TST – tuberkulin skin test, Mantoux II test)

Je založen na intradermální aplikaci tuberkulinového purifikovaného proteinu (PPD) na předloktí pacienta a odečtení velikosti vzniklé indurace.

2. IGRA (Interferon Gamma Releasing Assays) testy

Testy jsou založené na detekci produkce interferonu gama aktivovanými paměťovými T lymfocyty po kontaktu se specifickými antigeny M.tuberculosis v krvi.

K detekci LTBI provádíme TST **nebo** IGRA, podle dostupnosti metody na daném pracovišti. Není nutné provádět oba testy najednou. Oba testy jsou si v testování LTBI rovnocenné, oba mají své výhody a nevýhody. Ani jeden se nepoužívá k diagnostice aktivní TB, u aktivní TB ale bývají obvykle pozitivní. Oba testy vyžadují kompetentní imunitní odpověď, a proto u imunosuprimovaných osob mohou být falešně negativní.

Pokud lze, preferujeme IGRA test. TST provádíme, pokud není IGRA k dispozici nebo jej můžeme doplnit navíc např. u imunokompromitovaných nemocných (v některých případech může mít TST o něco vyšší senzitivitu).

Pokud je kterýkoli z těchto testů pozitivní, hodnotíme situaci jako LTBI za předpokladu, že je vyloučena aktivní TB.

Pro testované zdravé osoby, u kterých je nízká pravděpodobnost přítomnosti LTBI a progresu do manifestní TB (negativní epidemiologická anamnéza, neriziková sociální skupina, bez úmyslu podávat biologickou léčbu...), je v případě positivity IGRA nebo TST větší pravděpodobnost falešné positivity testu. Test je možné s odstupem 6-8 týdnů opakovat. Je třeba pečlivě zvažovat, koho a z jakého důvodu testujeme na přítomnost LTBI.

Pozitivní výsledek u obou testů může přetrvávat dlouhodobě i po podání chemoprotektivní či antituberkulotické léčby. Tyto testy proto nemá smysl v rámci sledování po léčbě opakovat. Zatím nejsou jasná doporučení k opakování chemoprotektivní léčby víckrát za život, léčíme tedy jen 1x za život.

Negativní test nevylučuje LTBI. Pokud je přítomno velké riziko přechodu LTBI v manifestní TB se závažným průběhem (např. imunokompromitovaný kontakt s mikroskopicky pozitivní plicní TB), může být i přes negativitu testů zvaženo podání chemoprofylaxe.

1.1. Tuberkulinový test

Hodnotí se velikost indurace za 72 hodin po aplikaci. Nevýhodou je potřeba zkušeného personálu k provedení aplikace tuberkulinu a následně k jeho odečtu, ztížená interpretace výsledku po BCG vakcinaci a 2 návštěvy pacienta. V ČR byla plošná BCG vakcinace zrušena až v roce 2010, tudíž je většina populace proočkováná. Neexistuje korelace mezi velikostí indurace a pravděpodobností aktivní TB nebo rizika vývoje aktivní TB.

Pozitivní test je při induraci velikosti 5mm, 10mm, 15mm v závislosti na rizikové skupině (viz tab. 1).

Reakce charakteru puchýřů, bul, lymfangitis, ulcerací, nekrózy mohou znamenat vysoký stupeň TB senzibilizace. Není nutné dodržet určitý časový odstup k opakovanému testování TST, pokud by například pacient nepřišel k odečtu TST.

Tab.1: Interpretace výsledku TST

Indurace \geq 5mm je pozitivní	Indurace \geq 10 mm je pozitivní:	Indurace \geq 15 mm je pozitivní:
<ul style="list-style-type: none"> • HIV-infikovaní • Těžce malnutriční děti • Recentní kontakt s TB • Osoby s fibrotickými změnami na RTG konzistentními s dříve prodělanou TB • Příjemci orgánů a další imunosuprimovaní na léčbě cytotoxickými preparáty, jako metotrexat, cyklofosamid • Imunosuprimovaní z jiných důvodů (kortikoterapie >15mg prednisonu či ekvivalent >1 měsíc, užívání anti TNF-α léčiv) 	<ul style="list-style-type: none"> • Recentní imigranti ze zemí s vysokou prevalencí TB (do 5 let od příchodu) • Uživatelé iv drog • Rezidenti a zaměstnanci institucí s vysokou koncentrací rizikových osob (vězení, pečovatelské domy, zdravotnická zařízení, azylové domy...) • Personál mykobakteriologických laboratoří • Osoby s rizikovými faktory (DM, end stage renální onemocnění, dlouhodobá kortikoterapie < 15 mg ekv.prednisonu, CLL, malabsorpční syndromy, • děti <5 let, děti a dospělí v rizikových kategoriích 	<ul style="list-style-type: none"> • Osoby bez známého rizikového faktoru pro TB • Reakce ≥ 15mm nejsou pravděpodobné po předchozí BCG vakcinaci nebo expozici netuberkulózním mykobakteriím

Převzato ze CDC, Latent tuberculosis infection, a guide for primary health care providers, Centers for Disease Control and Prevention

Falešná pozitivita TST (pacient není ve skutečnosti infikován TB) bývá přítomna:

- při infekci netuberkulózními mykobakteriemi
- po aplikaci BCG vakcíny
- chybou v aplikaci a odečtu

Negativita TST znamená:

- není přítomna LTBI nebo
- probíhá těžká nebo diseminovaná TB nebo
- TB proběhla ve vzdálené minulosti nebo
- TB infekce proběhla nedávno (vytvoření buněčné imunity trvá 6-8 týdnů) nebo
- je přítomna kožní anergie vlivem imunodeficitu, při recentní virové infekci nebo po aplikaci živé antivirové vakcíny

Booster efekt se objevuje zejména u starších dospělých, kteří byli v minulosti infikováni M. TB a postupem času u nich reaktivita na tuberkulin poklesla. První testování u těchto osob může být negativní, ale stimulací imunitního systému tuberkulinem může dojít ke konverzi následujícího testu, který pak může být nesprávně hodnocen jako nová infekce.

Booster efektu lze využít ke dvoukrokovému testování u osoby, která prodělala TB infekci před dlouhou dobou a je u ní předpoklad opakovaného testování:

- Výsledek prvního TST je negativní, obnoví se však zašlá imunita proti TB, což může potvrdit pozitivní výsledek druhého TST s odstupem minimálně 5 týdnů po první aplikaci.

Konverze TST

Opakovaný TST se hodnotí jako pozitivní pokud je indurace >10mm a zvětšila se oproti předchozí induraci o > 6mm.

Reverze TST

Jedná se o konverzi dříve pozitivního testu na negativní. Objevuje se u 10% osob, zejména těch, u kterých dochází k oslabování přirozené imunity, např. u seniorů, u kterých byla předchozí pozitivita vyvolána boostovanou reakcí na dvoukrokové testování.

2.1. IGRA testy - QuantiFERON-TB Gold a T-SPOT.TB

U těchto testů není přítomen booster efekt, nebývá falešná pozitivita vlivem očkování BCG. Je přítomna zkřížená pozitivita pouze s *Mycobacterium kansasii*, *M. szulgai* a *M. marinum*. Jsou vhodnější u pacientů po BCG vakcinaci.

Quantiferon-TB Gold, Quantiferon- TB Gold Plus

Hodnocení pozitivní (infekce je pravděpodobná), negativní (infekce je nepravděpodobná) nebo neurčitý. Neurčitý výsledek může být způsoben imunosupresivním stavem pacienta nebo aktivně probíhající virovou infekcí, např. typu infekční mononukleózy. Falešně negativní výsledek může být přítomen u komorbidit ovlivňujících imunologický stav, při nesprávné manipulaci se zkumavkami nebo při příliš časném odběru po kontaktu s TB.

T-spot.TB se obvykle používá jako výběrový test u pacientů, u kterých byl výsledek testu Quantiferon neurčitý. Je vhodnější pro imunosuprimované pacienty.

V případě nejasností ohledně výsledku IGRA testu neváhejte kontaktovat analytika laboratoře provádějící testování, který může pomoci s vysvětlením a interpretací výsledku.

VYŠETŘENÍ PŘED ZHODNOCENÍM SCREENINGU LTBI

Před provedením screeningu LTBI nebo jeho hodnocením je třeba **vždy** vyloučit přítomnost aktivní TB.

Vyloučení aktivní TB: klinické vyšetření, anamnéza symptomů (kašel, teploty, váhový úbytek, nechutenství, noční poty, hemoptýza), skiagram hrudníku ve 2 projekcích (RTG), případně počítačová tomografie hrudníku (CT) u rizikových osob. Při pozitivním radiologickém nálezů je třeba provádět doplňující vyšetření. V případě podezření na mimoplicní TB, indikujeme odborná vyšetření.

Inaktivní vrcholové léze na zobrazovacích metodách a pozitivní IGRA nebo TST hodnotíme jako LTBI.

CHEMOPROTEKTIVNÍ LÉČBA (chemoprophylaxe, preventivní léčba)

Před zahájením léčby je třeba vždy pečlivě zvážit přínos léčby a její rizika pro pacienta.

Laboratorní vyšetření a odběr anamnézy před zahájením léčby:

- Vyšetření jaterních testů (bilirubin, ALT, AST, ALP, GMT), krevního obrazu a renálních funkcí
- Zhodnocení anamnézy: abusus alkoholu, věk, chronické jaterní onemocnění, HIV infekce, těhotenství a šestinedělí, jaterní onemocnění v minulosti, neuropatie
- Farmakologická anamnéza ke zhodnocení potenciálních lékových interakcí
- Zhodnocení compliance a potenciálu dokončit léčbu

Mezi možné kontraindikace chemoprotektivní léčby patří:

- aktivní hepatitis (akutní nebo chronická), známá elevace transamináz více než 3x horní hranice normy, pravidelný nebo těžký abusus alkoholu, symptomy periferní neuropatie (pokud je v plánu podávat izoniazid)
- u pacientů se vstupně zvýšenou hladinou jaterních enzymů je třeba pečlivě zvážit benefit chemoprotektivní léčby

LÉČEBNÉ REŽIMY

Obecně se k chemoprotektivní léčbě (chemoprophylaxi) používá isoniazid a rifampicin, případně jiné rifamyciny, v monoterapii nebo dvojkombinaci. Nyní jsou preferovány kratší režimy s rifampicinem pro lepší adherenci pacientů díky kratší době podávání a tudíž vyšší pravděpodobnosti dokončení léčebné kúry a pro nižší riziko (hepato)toxicity. U rifampicinu je ale přítomen vysoký lékový interakční potenciál, který je nutné zohlednit při výběru léčebného režimu.

Rifampicin + isoniazid 3 měsíce denně

Rifampicin 4 měsíce denně

Isoniazid 6 měsíců denně

Isoniazid 9 měsíců denně (preferováno v USA)

Rifapentin + isoniazid 3 měsíce 1x týdně (12 dávek)

U režimů s isoniazidem je vhodné podávat pyridoxin (vit. B6) 20mg 1-2x denně ke snížení jeho toxicity a rizika rozvoje periferní neuropatie, a to zejména u rizikových skupin (viz monitorace chemoprotektivní léčby).

Léčba nemusí být plně kontrolovaná (DOTS), stačí selfmonitoring.

Zvolení daného režimu závisí na věku a komorbiditách pacienta, riziku toxicity a možných interakcí podávaných léků, dostupnosti léků, v patrnosti vedeme i individuální preference. Důležité je zhodnotit schopnost pacienta dokončit léčbu.

Neexistují žádná data uvádějící, kolik dávek léku může být vynecháno, aniž bychom museli prodloužit dobu podávané chemoprotektivní léčby o vynechané dávky. Snažíme se léčbu vést nepřerušovaně.

Tab. 2: Dávkování léků

Lékový režim	Dávka mg/kg	Maximální dávka
Isoniazid v monoterapii 6 měsíců nebo 9 měsíců	Dospělí 5 mg	300 mg
Rifampicin v monoterapii 4 měsíce	Dospělí 10 mg	600 mg
Rifampicin + isoniazid 3 měsíce	Isoniazid: dospělí 5mg Rifampicin: dospělí 10 mg	Isoniazid 300 mg Rifampicin 600 mg
Rifapentin + isoniazid 3 měsíce týdně (12 dávek)	Osoby ≥ 12 let: isoniazid 15 mg	Isoniazid 900 mg Rifapentin 900 mg

Převzato z WHO 2020, Consolidated guidelines on tuberculosis. Tuberculosis preventive treatment.

Monitoring pacientů na chemoprotektivní léčbě

Doporučeno je sledování pacientů v měsíčních intervalech.

Provádíme klinické vyšetření, laboratorní testování (krevní obraz, jaterní soubor) a sledujeme nežádoucí účinky léků. Podporujeme pacienta v adherenci k léčbě, zdůraznění benefitů léčby.

Opakované laboratorní vyšetření jaterních testů je nutné zejména u pacientů s rizikovými faktory:

- jaterní onemocnění v anamnéze, chronické jaterní onemocnění, HIV infekce, vyšší věk, těhotenství a šestinedělí.

Rizikové faktory pro rozvoj/progresi neuropatie jsou:

- malnutrice, chronický abusus alkoholu, HIV infekce, renální selhání, diabetes mellitus, těhotenství a kojení

Pacienti by měli mít možnost obrátit se na svého lékaře, pokud se u nich objeví příznaky: nechutenství, nauzea, zvracení, břišní dyskomfort, perzistující únava a slabost, tmavá moč, světlá stolice, žloutenka, tečkovité krvácení.

Nejčastější nežádoucí účinky:

Isoniazid: Často asymptomatické zvýšení jaterních transamináz, hyperbilirubinémie méně často ikterus až hepatitida. Často anorexie, nauzea, zvracení, periferní neuropatie, bolesti hlavy a závratě. Psychické poruchy. Mírné asymptomatické zvýšení sérových hladin transamináz se vyskytuje u 10-20% pacientů užívajících isoniazid. Nejčastěji k zvýšení dochází během 4.-6. měsíce léčby, ale může se objevit kdykoli během terapie. Je přechodné a dochází k úpravě bez nutnosti vysadit medikaci.

Rifampicin: Kožní reakce (obvykle zarudnutí a svědění, s vyrážkou nebo bez ní, které samo vymizí), hypersensitivní reakce, gastrointestinální intolerance a hepatotoxicita, trombocytopenie (petechiální krvácení). Mírný vzrůst hladiny bilirubinu, aktivity alkalické fosfatázy nebo transamináz u pacientů s původně normální jaterní funkcí na začátku léčby není indikací k vysazení přípravku, výše uvedené symptomy jsou nejčastěji pomíjivé, je nutná kontrola.

Lékové skupiny, u nichž jsou přítomny interakce při současném podávání rifampicinu: antikonvulziva, antiarytmika, chinin, perorální antikoagulancia a kontraceptiva, antimykotika, kortikosteroidy, cyklosporin, fluorochinolony a jiné antimikrobiální léky, perorální antidiabetika, tricyklická antidepesiva.

Pro zjištění lékových interakcí lze využít webové stránky v angličtině: www.drugs.com

Pokud se vyskytne při léčbě nově elevace transamináz, zahájíme podávání hepatoprotektiv (např. Lagosa) a opět připomeneme striktní zákaz pití alkoholu.

Pokud je elevace transamináz více než 3x horní hranice normy, je nutno lék přechodně vysadit. Při poklesu jaterních testů, se můžeme pokusit o chemoprotektivní léčbu jiným preparátem.

Těhotné a kojící:

Pro podávání chemoprotektivní léčby těhotným a kojícím ženám nejsou zatím jasná doporučení. Je známo, že odložení chemoprotektivní léčby na dobu po porodu a šestinedělí snižuje její ochranný vliv na matku během období, kdy je nejvíce zranitelná. Rifampicin je považován pro těhotné ženy za bezpečný. Isoniazid lze rovněž podávat, a to spolu se suplementací vitamínu B6.

DISPENZARIZACE PACIENTŮ S LTBI

Dispensarizace pacientů se řídí dle Věstníku MZČR, částka 7, vydáno 20. července 2016.

Osoby léčené profylakticky antituberkulotiky, pokud nejsou dispensarizovány v jiné skupině, se zařazují do skupiny R1. Ve skupině R1 jsou osoby sledovány 5 let. V individuálních případech mohou podle klinického stavu zůstat ve skupině i déle. Při vyřazení ze skupiny R1 se osoby vyřazují z evidence nebo se evidují podle komplikujícího onemocnění nebo faktoru.

Bakteriologická vyšetření sputa se u těchto osob neprovádí (provádí se pouze u osob původně sledovaných pro tuberkulózu nebo jinou mykobakterií dýchacího ústrojí).

Radiologické vyšetření se provádí podle klinického stavu sledované osoby a před vyřazením ze skupiny.

PŘÍSTUP K DIAGNOSTICE, MONITORACI A LÉČBĚ U JEDNOTLIVÝCH SKUPIN PACIENTŮ

- 1. Osoby v kontaktu s pacienty s infekční TB**
- 2. HIV pozitivní pacienti**
- 3. Pacienti před a po transplantaci solidních orgánů (SOT) a hemopoetických buněk (HSCT)**
- 4. Pacienti po kontaktu s MDR pozitivní TB**
- 5. Pacienti na biologické léčbě preparáty anti TNF α nebo jinými preparáty**

1. Osoby v kontaktu s pacienty s infekční TB

K posouzení, které osoby má pneumolog vyšetřit jako rizikové kontakty s nemocným jedincem je nutno nejdříve zodpovědět tyto otázky:

Kde a jakým způsobem kontakt probíhal? Uzavřený prostor vs. otevřený prostor.

Kdo byl zdrojem infekce? Člen domácnosti (největší riziko), spolupracovník, náhodný kontakt.

Jakou formou TBC trpěl? Plicní, mimoplicní TB, mikroskopicky/kultivačně pozitivní.

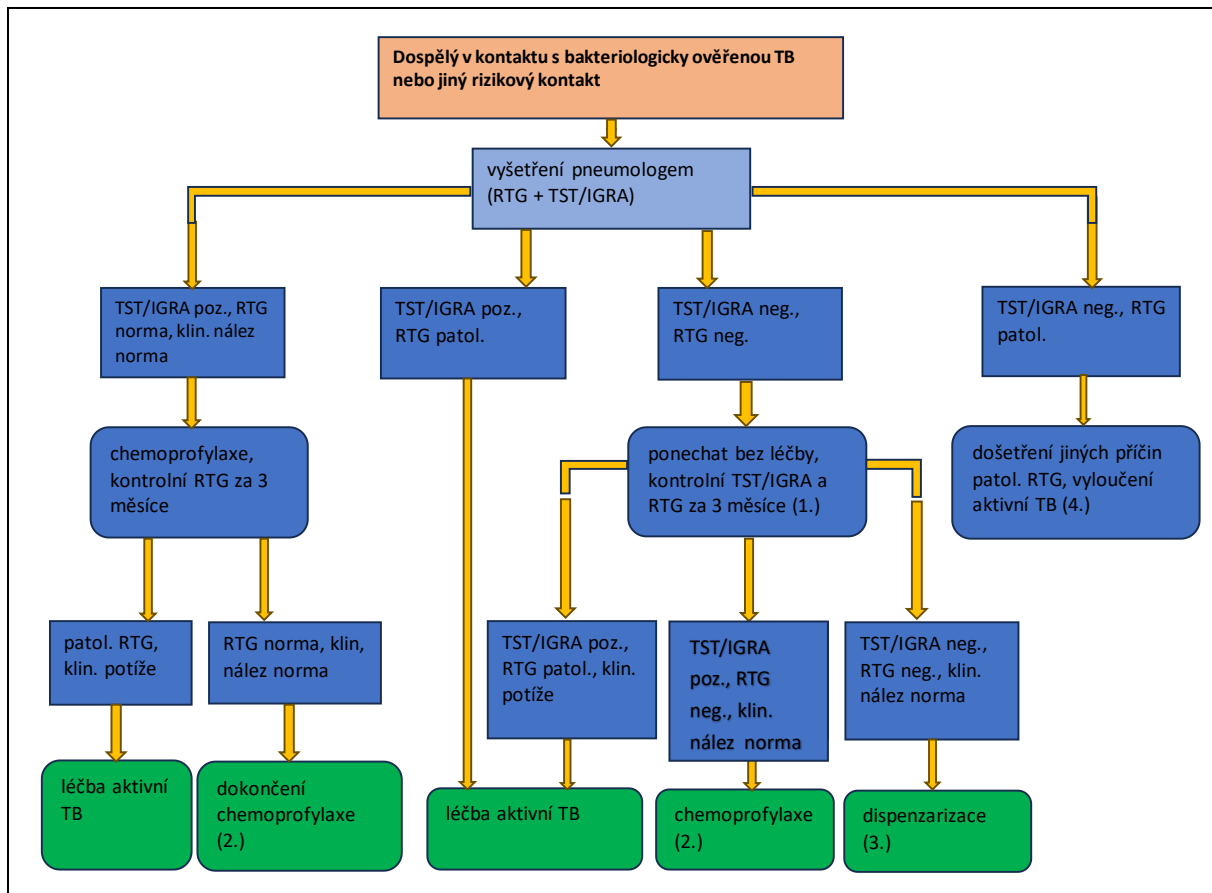
Imunokompetence kontaktní osoby? Imunologický status, gravidita, senior, komorbidity, farmakoterapie.

Jak dlouho kontakt trval?

Mycobacterium tuberculosis má mimo organismus životaschopnost 1-2 hodiny, výjimečně i několik týdnů až měsíců na neživých předmětech, ničí ho sluneční svit a teploty > 60°C, ne však zmrazení či vysušení. Období nakažlivosti trvá, dokud sputum nemocné osoby (výjimečně i jiný materiál) obsahuje živé mykobakterie. Epidemiologicky významný kontakt je blízký, pravidelný nebo déle trvající kontakt s pacientem v období nakažlivosti zejména v uzavřených a špatně ventilovaných prostorách (tj. činí-li kumulativní doba expozice více než 8 hodin v případě, kdy pacient vylučuje tuberkulózní bacily komplexu *M. tuberculosis* prokázané mikroskopicky a kultivačně, nebo více než 40 hodin, jedná-li se o pacienta, který vylučuje tuberkulózní bacily komplexu *M. tuberculosis* prokázané pouze kultivačně). Příležitostný kontakt se obvykle za epidemiologicky významný nepovažuje, nejedná-li se o kontakt osob s vyšším rizikem onemocnět tuberkulózou nebo o mimořádně rizikovou situaci inhalace mykobakterií. Pouze histologický nález bez mikrobiologického ověření riziko nepředstavuje, stejně tak mimoplicní TB, pokud nedochází k velké secernaci infekčního materiálu. Branou vstupu infekce jsou v 90% plíce (inhalační cesta), může se však přenést i přímým kontaktem (prádlo, exkrementy,...) **Inkubační doba je 4 týdny - 2 roky.**

U dospělých, kteří byli v rizikovém kontaktu s pacientem s bakteriologicky ověřenou plicní TBC, a mají prokázanou LTBI, se doporučuje podání chemoprotektivní léčby. Všechny tyto osoby bez ohledu na LTBI status mají podstatně vyšší riziko přechodu LTBI do aktivní TBC než běžná populace. Je nutné individuálně posoudit přínos a riziko chemoprotektivní léčby.

Tab.3:



1. Chemoprophylaxi při negativitě TST/IGRA a RTG u prvovýšetření zahájíme i v případě, že se jedná o pacienta, který má vysoké riziko vzniku TB (např. HIV pozitivní) a negat. testy nemusí znamenat, že LTBI není přítomna.

2. Další RTG se provádí s odstupem 6 měsíců a poté 1 rok od rizikového kontaktu, dále již jen dle klinického stavu a před vyřazením z dispensarizace po 5 letech.

3. Osoby s rizikovým kontaktem bez zahájené chemoprophylaxe sledujeme 1 rok od rizikového kontaktu. RTG provedeme vstupně, za 3 a 6 měsíců po kontaktu a výstupně. Možno sledovat déle, pokud vyhodnotíme danou osobu jako rizikovou pro vznik TB.

4. Pokud vyloučíme aktivní TB, zahájíme chemoprophylaxi v případě, že se jedná o pacienta, který má vysoké riziko vzniku TB (např. HIV pozitivní) a negat. testy nemusí znamenat, že LTBI není přítomna.

Vyšetření a dispensarizace epidemiologicky významných kontaktů s TB

Rizikový kontakt je zařazen do dispensární skupiny R 2.

Při zařazení do skupiny R 2 je osoba vyšetřena klinicky, provede se skiagram hrudníku, IGRA nebo TST. Vyloučíme aktivní TB. Pokud je TST/IGRA negativní, provedeme kontrolu za 3 měsíce. Pokud je diagnostikována LTBI, doporučíme chemoprotektivní léčbu, převedeme do skupiny R1.

Chemoprotektivní léčbu při negativitě prvního vyšetření zahájíme v případě, že se jedná o pacienta, který má vysoké riziko vzniku TBC (např. imunokompromitovaný pacient) a negat. testy nemusí znamenat, že LTBI není přítomna.

Skiagram hrudníku se pak opakuje v 6 měsíčních intervalech od zařazení do skupiny a při vyřazení ze skupiny, jinak dle klinického stavu.

Osoby se vyřazují ze skupiny R 2 po uplynutí 1 roku od jejich posledního epidemiologicky významného kontaktu s pacientem.

2. HIV pozitivní pacienti

Všechny HIV pozitivní osoby by měly být vstupně vyšetřeny na přítomnost aktivní TB – zhodnocení anamnézy, klinického stavu, RTG ev. CT. Dále doplňujeme testy na přítomnost LTBI. Pacienti, u kterých byla vyloučena aktivní TB, by měli dostat chemoprotektivní léčbu jako součást standardu péče. Léčba by měla být podána bez rozdílu všem i těhotným ženám i pacientům, kteří byli v minulosti léčeni pro TB, pacientům na/bez antiretrovirové terapie, a to bez ohledu na stav imunosuprese.

Léčbu zahajujeme, i když je TST a/nebo IGRA test negativní, pokud nejsou kontraindikace. Důvodem je nízká citlivost testů u této rizikové skupiny.

Toto bezpodmínečné podání léčby vychází ze zjištění, že TBC je celosvětově nejčastější příčinou smrti u pacientů s AIDS a že HIV pozitivní pacienti mají 20x větší pravděpodobnost přechodu LTBI do aktivní TB v porovnání s non HIV populací. Je prokázáno, že současné podávání antiretrovirové léčby a chemoprotektivní terapie snižuje incidenci TB i mortalitu na TB u HIV pozitivních.

Při každé další návštěvě specializované infekční ambulance by měl být u HIV pozitivní osoby proveden tzv. four symptom-screen k vyloučení symptomů aktivní tuberkulózy. Tento test poměrně spolehlivě vyloučí aktivní TB:

- Dotaz na přítomnost kašle, teploty, váhového úbytku a nočních potů.
- V případě positivity příznaků, je třeba opět vyloučit aktivní TB.

Protektivní účinek terapie trvá více než 5 let, přičemž efekt opakovaných kúr chemoprotektivní léčby je zatím nejasný.

Výše uvedená doporučení vycházejí z doporučení WHO.

Podle doporučení České infektologické společnosti se doporučuje podání chemoprotektivní léčby před zahájením antiretrovirové terapie u pacientů s významnou komorbiditou při absolutním počtu CD4+ lymfocytů 100-350 bb/ μ l. Systematické testování na LTBI či chemoprotektivní léčba nejsou v České republice u HIV pozitivních zavedeny. U nově zjištěné HIV positivity, pokud splňuje pacient definici AIDS by se měl paušálně provést TST nebo IGRA a RTG snímek hrudníku.

Pacienti před a po transplantaci solidních orgánů (SOT) a hemopoetických buněk (HSCT)

Dle WHO a ECDC je doporučeno testovat na přítomnost LTBI kandidáty transplantací solidních orgánů i hemopoetických buněk, včetně jejich dárců.

Nejčastějším mechanismem vzniku aktivní TB u kandidátů transplantace je reaktivace latentní infekce. Vzhledem k obtížné diagnostice a léčbě aktivní TB a lékovým toxicitám u těchto pacientů je nutný pečlivý předtransplantační screening příjemce i dárce.

Diagnostika LTBI u pacientů před transplantací a po ní

Neexistuje zlatý standard pro diagnostiku LTBI. Provádí se buď TST, nebo IGRA test (QuantIFERON TB GOLD, T-SPOT TB).

Obě metody vykazují u imunokompromitovaných osob a nemocných s pokročilým stupněm orgánového postižení nízkou senzitivitu a mohou být proto falešně negativní. Pokud je tedy možné, provedeme oba testy najednou.

IGRA test preferujeme u BCG vakcinovaných osob a u osob s end- stage renálním nebo jaterním onemocněním, kde má o něco vyšší senzitivitu než TST.

Provedení TST

V případě negativity TST, se test opakuje po 2 týdnech, aby byl detekován případný booster efekt. Velikost indurace hodnotíme standardně dle pravidel (viz výše – Tuberkulinový test).

U pacientů s vyšší pravděpodobností přítomnosti LTBI a negativním TST, tzn. u nemocných pocházejících ze zemí s vysokou incidencí TB nebo u kterých jsou přítomny další rizikové faktory, je preferováno dodatečné provedení IGRA testu.

V případě positivity TST není třeba doplňovat IGRA test, nález je po vyloučení aktivní formy TB hodnocen jako LTBI.

Provedení IGRA testů

V případě neurčitěho výsledku IGRA testu, test opakujeme, abychom vyloučili technickou či laboratorní chybu. V případě opětovně neurčitěho testu, je třeba případnou léčbu zvážit individuálně na podkladě hodnocení rizika/benefitu u daného pacienta. Provedení TST při negativním či neurčitěm IGRA testu může být užitečné.

V případě positivity IGRA po vyloučení aktivní formy TB nález hodnotíme jako pozitivní LTBI.

Vyšetření rizikových faktorů

- anamnéza: kontakt s infekčním TB pacientem, riziková skupina obyvatelstva, komorbidity
- imigrace z krajiny s vysokou incidencí TB nebo častý a delší pobyt v těchto krajinách
- předchozí neléčená nebo nedoléčená TB
- farmakologická anamnéza: lékové interakce a potenciální toxicita
- skiagram (CT) hrudníku: fibrotické/kalcifikované léze na RTG hrudníku kompatibilní s anamnézou TB u dříve neléčených pacientů

Indikace k léčbě

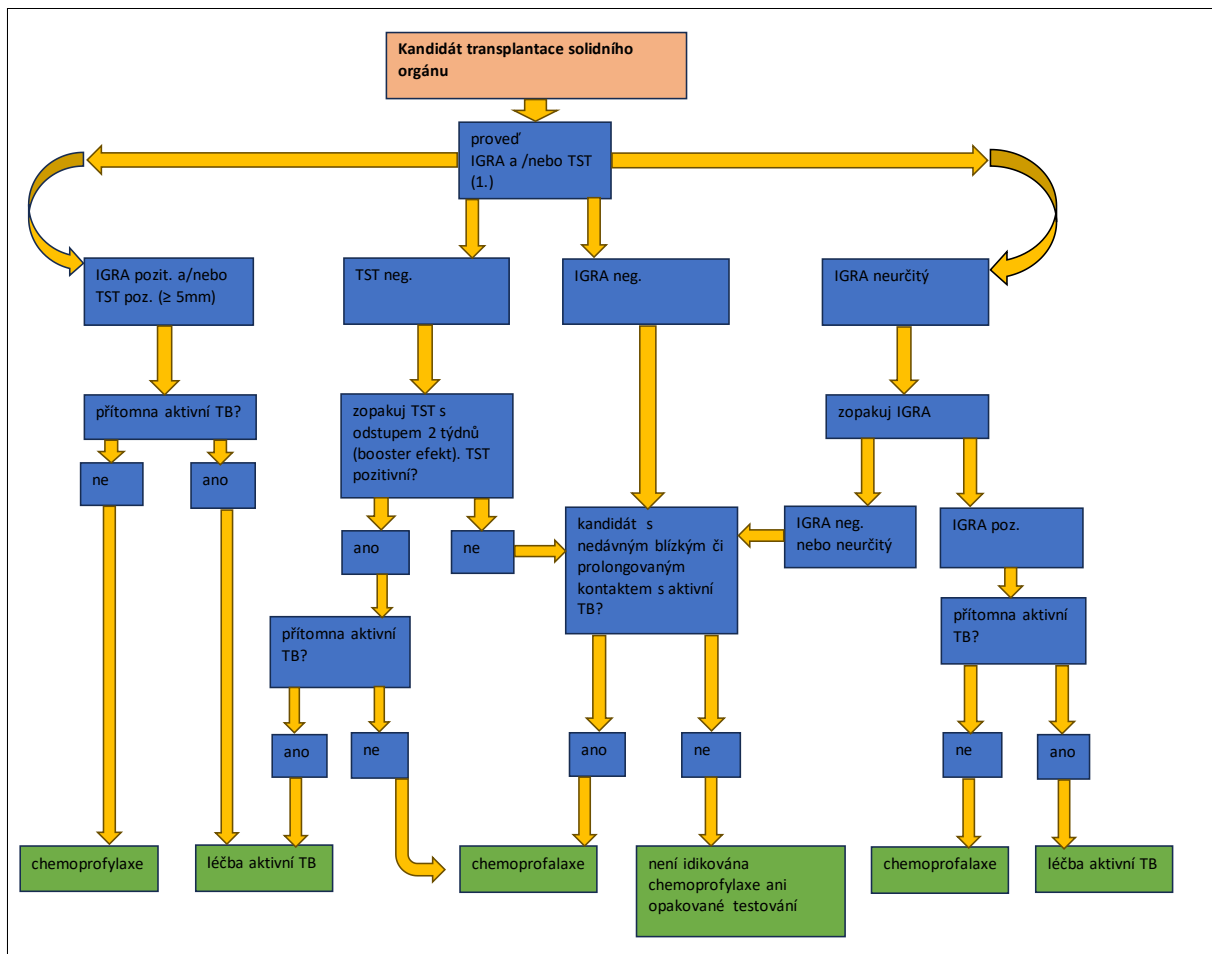
- pozitivní TST nebo IGRA test
- anamnéza neléčené LTBI
- příjemce orgánů od dárce s LTBI

Na základě individuálního zhodnocení:

- kandidát nebo příjemce transplantátu s nedávným blízkým či prolongovaným kontaktem s aktivní TB i při negativitě testů (IGRA, TST)
- pacient s opakovaně neurčitěm výsledkem IGRA s vysokým rizikem pro LTBI

Kandidáti SOT by neměli začít terapii pro LTBI, dokud nebyla klinicky vyloučena aktivní TB, jak plicní, tak mimoplicní.

Tab.4: Algoritmus screeningu LTBI u kandidátů transplantací solidních orgánů



Zdroj: UpToDate, poupraveno. 1. Pokud je osoba očkována BCG vakcínou, proved' jen IGRA.

Klinické situace a jejich řešení po vyloučení aktivní TB:

- radiologické vyšetření hrudníku bez známek prodělané TB + IGRA/TST test pozitivní – léčba LTBI
- radiologické vyšetření hrudníku se známkami prodělané TB s anamnézou předchozí řádně ukončené léčby TB + IGRA/TST test pozitivní – léčba LTBI
- radiologické vyšetření hrudníku se známkami prodělané TB bez předchozí léčby TB či s řádně neukončenou léčbou TB + IGRA test s jakýmkoli výsledkem – léčba LTBI

Léčba LTBI

Vždy pokud lze je vhodné zahájit léčbu před transplantací. Režim se volí individuálně.

- pokud je transplantace nepravděpodobná během 4-6 měsíců a není riziko lékových interakcí, volíme obecně kratší režimy s rifampicinem, u kterých je vyšší pravděpodobnost adherence a dokončení léčebné kúry: **4R, 3-4 HR, 3HRpt (Rifapentin) týdně**
 - je třeba počítat s metabolickým účinkem rifampicinu, který přetrvává až 4 týdny po jeho ukončení
- před i po transplantaci je účinný režim 9 (6) H
- dávkování léků – viz Tab.2

Specifické případy

Léčba LTBI před transplantací jater a po ní

- doporučené léčebné režimy před transplantací: 4R, 9H, 3HRpt týdně
 - režim 3HR zde není vhodný pro kumulativní hepatotoxicitu
 - Rifampicin 4M má nižší hepatotoxicitu než isoniazid 9M. Nicméně není vhodný pro pacienty s Hepatitidou C léčených přímými antivirotyky kvůli interakcím
- doporučený léčebný režim po transplantaci: 9H
 - U dlouhého režimu je nižší pravděpodobnost dokončení léčebné kúry
 - Režimy s rifamyciny se nepožívají pro potenciální lékové interakce s imunosupresivy, které mohou vyvolat rejekci štěpu
- v případě toxicity, rezistence M. TB, nebo lékové interakce vylučující bezpečné používání předchozích režimů, je možné podávat jako alternativu: 9M Levofloxacin 500 mg 1xD, případně s ethambutolem
 - u levofloxacinu v této indikaci je zvýšené riziko zejména těžkých tendosynovitid
 - tento režim lze dokončit i po transplantaci do celkové doby 9M
- zahájení léčby před transplantací u kompenzovaného pacienta (stran jaterních funkcí)
 - snížení expozice graftu toxickým léčivům
 - snížení potenciálního rizika lékových interakcí s imunosupresivy
 - zabránění aktivace LTBI
 - možnost vzniku acute-on-chronic jaterního selhání, což může vést k omezení a k následnému promptnímu přerušení léčby
 - přísná kontrola jaterních funkcí během léčby
 - v případě, že během léčby dojde k transplantaci, léčba se přeruší a zahájí se až po normalizaci jaterních testů (obvykle 1-2 měsíce)
- léčba pacientů s dekompenzovanou jaterní cirhózou nebo akutním jaterním selháním nebo se signifikantním zvýšením jaterních testů (ALT > 3x horní hranice normy, bilirubin > 34umol/l)
 - odložit na potransplantační období
 - vyčkat normalizace jaterních testů (obvykle 1- 2M) a poté co nejdříve léčbu zahájit

Monitorace léčby a úprava imunosupresivní terapie

- přídatná terapie a monitorace účinnosti léčby a její nežádoucí účinky jsou obdobné jako u imunokompetentních pacientů
- dávky léků by měly být upraveny v závislosti na clearance kreatininu
- monitorace jaterních funkcí minimálně měsíčně, dle potřeby i častěji (např. á 14 dní prvních 6 týdnů a poté měsíčně)
- v případě významné hepatotoxické reakce by měl být léčebný režim změněn

Léčba LTBI před transplantací ledvin a po ní

- u čekatelů na transplantaci ledviny je vyšší záchyt LTBI než u kandidátů k transplantaci jiných orgánů.
- je zde vyšší senzitivita IGRA testů než TST.
- k vyloučení aktivní TB je třeba provést i vyloučení aktivní renální TB

- vzorky ranní moči na BK (PCR, kultivace), histologie a cytologie aspirátů, UZ ledvin, případně CT, MRI, PET/CT dle indikace

Léčebné režimy

- 6 – 9H, 4R, 3-4HR, 3 HRpt týdně
- lékové interakce týkající se rifampicinu jsou stejné jako u ostatních SOT

LTBI u pacientů před transplantací kmenových buněk (HSCT)

- incidence LTBI je u těchto pacientů v zemích s nízkou TB incidencí nízká
- 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, neprovádí se paušálně všem
- Provádí se standardní testování a vyloučení aktivní TB při pozitivitě IGRA/TST
- Principy léčby obdobné jako u SOT

Screening dárců orgánů

- dárci orgánů by měli podstoupit vyšetření k vyloučení aktivní TB i LTBI.
- u dárců, zejména ledvin, kteří pocházejí ze zemí s vysokou incidencí TB, je třeba vyloučit přítomnost genitourinární TB vyšetřením moči na mikroskopii a kultivaci a zobrazovacími metodami.
- u zemřelých dárců nejsou dostatečná data k rutinnímu vyšetřování LTBI
- v případě známé a nedostatečně léčené LTBI u zemřelého dárce, by měla být zvážena léčba LTBI u příjemce, zejména v případě plicní transplantace
- žijící dárci s prokázanou LTBI by měli být pokud lze řádně přeléčeni před odběrem orgánu, případně se přeléčí příjemce orgánu až po provedení transplantace.

3. Pacienti po kontaktu s MDR pozitivní TB

U osob, které byly v rizikovém kontaktu s pacientem nemocným MDR TBC se doporučuje zvážit podání chemoprotektivní léčby. Chemoprotektivní léčbu je doporučeno podat pouze vysoce rizikovým kontaktům, např. dětem, imunokompromitovaným, HIV pozitivním. Před zahájením chemoprotektivní léčby je obvykle vyžadováno potvrzení LTBI.

Optimální délka preventivní léčby kontaktů s MDR TB ani optimální léčebný režim nejsou pro nedostatek klinických studií známy. V klinických studiích se používají nejčastěji režimy s fluorochinolony nebo kombinace léčiv na základě profilu rezistence. Léčba v klinických studiích probíhala nejčastěji 6, 9, 12 měsíců. [1]. Používané léčebné režimy viz níže.

Data k XDR TB jsou ještě limitovanější, proto vyšetření LTBI a případná preventivní léčba závisí plně na klinickém zhodnocení a uvážení lékaře.

U daného jedince posuzujeme rizikové faktory možného přenosu infekce a možného přechodu do aktivní formy TBC:

- intenzitu kontaktu, jistotu zdroje infekce, imunokompetenci jedince
- ověřujeme informace o rezistencích daného kmene
- zvažujeme potenciální nežádoucí účinky léčby

Některými studiemi bylo zjištěno, že osoby s rizikovým kontaktem s MDR TBC pacientem, kteří nedostanou chemoprotektivní léčbu, mají vyšší riziko rozvoje aktivní MDR TBC, toto tvrzení je však zatím stanoveno na základě velmi nízké kvality důkazů.

Před zahájením chemoprotektivní léčby je třeba pacientům vysvětlit přínosy a možné nežádoucí účinky léčby a podepsat s nimi informovaný souhlas.

Léčebný režim:

Kontakt s chinolon citlivým kmenem: léčba fluorochinolony vyšších generací (levofloxacin, moxifloxacin):

- Levofloxacin - při hmotnosti < 46 kg - 750mg denně, >45 kg - 1g denně, 6 měsíců [1].

Kontakt s chinolon rezistentním kmenem:

- Ethionamid, ethambutol, či různé kombinace na základě profilu rezistence daného kmene (pyrazinamid + ethambutol, ethionamid + cykloserin) minimálně 6 měsíců[10].

Kontakt s rifampicin nebo isoniazid monorezistentním kmenem:

- Rifampicin rezistentní kmen (RR-TB) - isoniazid na 6 měsíců [1].
- Isoniazid rezistentní kmen (HR-TB) - rifampicin 4 měsíce [4].

4. Pacienti na biologické léčbě preparáty anti TNF α nebo jinými preparáty

Preparáty biologické léčby působící na různých principech jsou podávány nemocným s plicními a revmatologickými chorobami, nemocným s idiopatickými střevními záněty, s některými neurologickými a kožními chorobami. V posledních letech došlo k velkému znásobení počtu preparátů biologické léčby a lze očekávat, že v následujících letech bude jejich množství ještě přibývat. Tyto preparáty přinášejí velký užitek pro nemocné tím, že blokují autoimunitně navozenou zánětlivou reakci.

Každý nemocný před zahájením biologické léčby preparáty anti TNF α nebo jinými preparáty biologické léčby s přítomnými rizikovými faktory pro vnímavost k TB infekci, přechodu LTBI do manifestní formy nebo horšího průběhu manifestní TB musí být vyšetřen pneumoftizeologem.

Je doporučeno provádět systematický screening LTBI a vyloučení aktivní TB před zahájením a v průběhu léčby inhibitory TNF α .

- TNF α je nezbytný k tvorbě granulomů, které slouží k ohraničení infekčního agens. V důsledku této léčby mají tito nemocní výrazně zvýšené riziko onemocnění nejen tuberkulózou. Zejména hrozí rychlá disseminace TB, netuberkulózních mykobakterií a mykotických infekcí. Až v 50 % případů se vyskytují mimoplicní formy TB.
- **Nejčastější inhibitory TNF α :**
 - adalimumab (např. Humira, Hyrimozponi, Hyrimoz), etanercept (např. Enbrel), certolizumab (např. Cimzia), golimumab (např. Simponi), infliximab (např. Remicade, Remsima, Flixabi, Zessly, Inflectra)

Testování a léčbu osob u ostatních preparátů biologické léčby provádíme v případě, že osoba bude následkem užívání biologického preparátu bez/s kombinací s dalšími přítomnými rizikovými faktory zvýšeně vnímavá k TB, či je u ní riziko progresu LTBI do aktivní formy, či riziko horšího průběhu aktivní TB. Zatím nejsou jasná doporučení mezinárodních institucí v této problematice.

- Preparáty ostatní biologické léčby dostupné v ČR viz **Tab.5** jako příloha na konci textu.
- Rizikové faktory rozvoje manifestní TB nebo horšího průběhu TB:
 - diabetes mellitus
 - dříve prodělaná TB
 - abusus alkoholu
 - kouření
 - malnutrice
 - neléčená fibrotická léze pozorovatelná na rentgenovém snímku hrudníku
 - chronické onemocnění plic
 - těhotenství a šestinedělí
 - imunokompromitovaný pacient
 - renální selhání, malignity, různé druhy imunomodulační terapie, trvalá kortikoterapie (ekvivalent > 15mg prednisonu denně)

V případě diagnózy LTBI u pacientů před zahájením biologické terapie je **vždy** indikována chemoprotektivní léčba.

Asymptomatické pacienty s vrcholovými fibrózními lézemi na RTG plic nejasné aktivity a při pozitivním laboratorním testu LTBI hodnotíme jako nemocné s aktivní tuberkulózou a zahájíme řádnou antituberkulotickou léčbu.

Biologickou léčbu lze zahájit po 1 měsíci chemoprotektivní léčby. V případě aktivní TB lze biologickou léčbu zahájit až po kompletním ukončení AT léčby s podmínkou přítomnosti negativních kultur.

Pacienti jsou sledováni pneumoftizeologem v prvním roce biologické léčby a 6 měsíců a dále 1x ročně:

- klinické vyšetření, laboratorní testy LTBI (IGRA nebo TST) – v ČR preferenčně IGRA, RTG plic.
- Sledování v průběhu podávané chemoprophylaxe probíhá v měsíčních intervalech (JT, bilirubin, KO+ diff., klinika viz. výše).
- V případě výskytu nových symptomů (kašel, dušnost, úbytek na váze, únava, nechutenství, noční pocení) a/nebo pozitivivity ostatních vyšetření (IGRA, nebo TST, RTG) je nezbytné provést vyšetření k vyloučení aktivní TB.

Pacienty po přeléčení LTBI chemoprophylaxí již dále laboratorně (IGRA nebo TST) netestujeme a sledujeme pouze klinický stav a RTG. Neexistuje doporučení k podávání opakované chemoprotektivní léčby. Podáváme pouze 1x za život.

V průběhu opakovaného testování může docházet ke konverzi laboratorních testů LTBI i u pacientů s nízkým rizikem pro infekci TB. Tato konverze může být transientní, nicméně zatím z těchto nálezů nevyplynou žádná konkrétní doporučení, proto při konverzi i u jinak nerizikového pacienta (vyjma biologické léčby) vyloučíme aktivní TB a podáme chemoprophylaxi. Biologickou terapii není třeba přerušovat.

Pokud je stanovena aktivní TB, je třeba zahájit antituberkulotickou léčbu (HRZE) a biologickou léčbu zahájit nejlépe až po ukončení iniciační i pokračovací fáze antituberkulotické léčby.

LITERATURA

1. WHO. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 1: Prevention. Tuberculosis preventive treatment, World Health Organization; 2020.
2. WHO. Operational handbook on tuberculosis. Module 1: Prevention. Tuberculosis preventive treatment, World Health Organization; 2020
3. WHO. Consolidated guidelines on tuberculosis. Module 2: Screening. Systematic screening for tuberculosis disease, World Health Organization; 2021
4. CDC. Latent tuberculosis infection, a guide for primary health care providers, Centers for Disease Control and Prevention; 2020 dostupné na <https://www.cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.htm>
5. SÚKL, Souhrn údajů o přípravku (SPC) Benemycin a Souhrn údajů o přípravku (SPC) Nidrazid
6. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020, dostupné na <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/rr/rr6901a1.htm>
7. Rosales-Klitz S, Bruchfeld J, Haas W, et al. Guidance for programmatic management of latent tuberculosis infection in the European Union/European Economic Area. *Eur Respir J* 2019; 53: 1802077 [https://doi.org/10.1183/13993003.02077-2018]
8. PPD Skin Test, Parul Pahal; Elizabeth J. Pollard; Sandeep Sharma, StatPearls, last update April 23, 2023.
9. Thomas K, Hadziyannis E, Hatzara C, Makris A, Tsalapaki C, Lazarini A, Klavdianou K, Antonatou K, Koutsianis C, Vassilopoulos D. Conversion and Reversion Rates of Tuberculosis Screening Assays in Patients With Rheumatic Diseases and Negative Baseline Screening Under Long-Term Biologic Treatment. *Pathog Immun.* 2020 Feb 26;5(1):34-51. doi: 10.20411/pai.v5i1.349. PMID: 32258853; PMCID: PMC7104555.
10. Schaaf HS, Gie RP, Kennedy M, Beyers N, Hesselning PB, Donald PR. Evaluation of young children in contact with adult multidrug-resistant pulmonary tuberculosis: a 30-month follow-up. *Pediatrics.* 2002 May;109(5):765–71.
11. Doporučený postup pro vyšetření a léčbu dětských kontaktů s tuberkulózou, www.plicnilekarstvi.cz, Doležalová K, et al.
12. Doporučený postup péče o dospělé infikované HIV a postexpoziční profylaxe infekce HIV. Doporučený postup Společnosti infekčního lékařství České lékařské společnosti J.E.Purkyně, 2019. www.infekce.cz
13. Dispenzarizace pacientů se řídí dle Věstníku MZČR, částka 7, vydáno 20. července 2016.
14. Epstein DJ, Subramanian AK. Tuberculosis Screening and Treatment in Solid Organ Transplantation. *OBM Transplantation* 2019; 3(1): 048; doi:10.21926/obm.transplant.1901048.

15. Cardenas J, Campos-Bonaguro ME, Simkins J. Latent tuberculosis infection in liver transplant patients: a review. *Clin Liver Dis (Hoboken)*. 2023 Jan 23;21(1):1-4. doi: 10.1097/CLD.000000000000003. PMID: 36937774; PMCID: PMC9875786.
16. Krishnamoorthy S, Kumaresan N, Zumla A. Latent tuberculosis infection and renal transplantation - Diagnosis and management. *Int J Infect Dis*. 2019 Mar;80S:S73-S76. doi: 10.1016/j.ijid.2019.01.049. Epub 2019 Feb 6. PMID: 30738187.
17. Subramanian A, Blumberg Emily A, Baron Elinor L, Tuberculosis in solid organ transplant candidates and recipients, UpToDate, last update Sep 06, 2023
18. Sosa-Moreno A, Narita M, Spitters C, Swetky M, Podczervinski S, Lind ML, Holmberg L, Liu C, Edelstein R, Pergam SA. A Targeted Screening Program for Latent Tuberculosis Infection Among Hematopoietic Cell Transplant Recipients. *Open Forum Infect Dis*. 2020 Jun 10;7(7):ofaa224. doi: 10.1093/ofid/ofaa224. PMID: 32671130; PMCID: PMC7348235
19. Sterling TR, Njie G, Zenner D, et al. Guidelines for the Treatment of Latent Tuberculosis Infection: Recommendations from the National Tuberculosis Controllers Association and CDC, 2020. *MMWR Recomm Rep* 2020;69(No. RR-1):1–11. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.rr6901a1external icon>.
20. Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management, 15 February 2018
21. *Solovic I, Sester M, J.J. Gomez - Reino et al. - The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement, European Respiratory Journal 2010, 36: 1185-1206; DOI: 10.1183/09031936.00028510*
22. *Tae Sun Shim, Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection due to Initiation of Anti-TNF Therapy, Tuberc Respir Dis (Seoul). 2014 Jun; 76(6): 261–268,*
23. *Yang JY, Jo KW, Hong S, Yoo B, Lee CK, Kim YG, Yang SK, Byeon JS, Kim KJ, Ye BD, Park SH, Shim TS. Adequacy of initiating TNF antagonists within 3 weeks of starting latent tuberculosis infection treatment in patients with immune-mediated inflammatory diseases. Infect Dis (Lond). 2016 - C: Conclusions TNF antagonists may be initiated within 3 weeks of commencing LTBI treatment in IMID patients.*
24. *DeliaGoletti, LindaPetrone, Giuseppelpolito, LauraNiccoli, CarlottaNannini & FabrizioCantini (2018) Pr eventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs, Expert Review of Anti-infective Therapy, 16:6, 501-512, DOI: 10.1080/14787210.2018.1483238.*
25. *Johnson MG, Bialas RW, Hall RP, Stout JE. Should all patients undergoing treatment with biologic agents be screened annually for latent tuberculosis infection with an interferon gamma release assay? J Dermatolog Treat. 2016 Aug;27(4):378-80.*
26. YEO, Yoomi, et al. Initiation of anti-TNF therapy within 3 weeks of LTBI treatment in patients with immune-mediated inflammatory diseases. *European Respiratory Journal*, 2014, 44.Suppl 58.
27. PARIGI, Sara, et al. Tuberculosis and TNF- α inhibitors in children: how to manage a fine balance. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis*, 2020, 91.Suppl 11.
28. SARKAR, Soumajyoti, et al. Risk of tuberculosis with anti-tumor necrosis factor-alpha therapy in patients with psoriasis and psoriatic arthritis in Indian population. *Indian Journal of Dermatology, Venereology and Leprology*, 2020, 86: 1.

Tab. 5: Preparáty biologické léčby **jiné než inhibitory TNF α** , testování na LTBI, podávání chemoprotektivní léčby

Účinná látka	Mechanismus účinku	Riziko progresse LTBI v aktivní TB	Testování na LTBI, vyloučení aktivní TB	Podání chemopreventivní léčby před zahájením biologické terapie
abatacept (Orencia)	inhibitor kostimulace CD80/86, blok kostimulačního signálu mezi antigen prezentující buňkou a T lymfocytem	Bezpečnost léčby abaceptem při zjištění LTBI není známa.	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TBC.	jednoznačně ano
abrocitinib (Cibinqo)	inhibice signalizace JAK (Janusova kináza)	ano	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TBC.	ano
alemtuzumab (Lemtrada)	monoklonální protilátka, která se váže na glykoprotein CD52 nacházející se zejména na povrchu zralých T a B lymfocytů	ano	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TB.	jednoznačně ano
anakinra (Kineret)	inhibitor receptoru pro IL-1, (IL-1RA)	Bezpečnost přípravku Kineret není u jedinců s latentní tuberkulózou známa. U pacientů užívajících několik biologických protizánětlivých léčebných režimů byla hlášena TB+C7.	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TBC.	jednoznačně ano

baricitinib (Olumiant)	inhibice signalizace JAK (Janusova kináza)	ano	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TBC.	ano
belimumab (Benlysta)	inhibitor vazby solubilního BlyS (soluble B lymphocyte stimulator) na B lymfocyty	Riziko použití přípravku Benlysta u pacientů s aktivní nebo latentní tuberkulózou není známo.	není doporučen	Ne. Pokud má ale pacient více rizikových faktorů pro progresi LTBI v aktivní TBC nebo riziko závažného průběhu TB zvaž provedení screeningu a event. chemoprotektivní léčbu.
bimekizumab (Bimzelx)	anti IL 17A/17F	Kontraindikován u probíhající aktivní TB. Možný přechod LTBI do aktivní TB+C5.	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TB.	ano
brodalumab (Kyntheum)	anti IL 17A	Kontraindikován u probíhající aktivní TB. Možný přechod LTBI do aktivní TB.	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TB.	zvážit při průkazu LTBI
canakinumab (Ilaris)	inhibitor receptoru pro IL-1 (IL-1RA)	Riziko progresse LBTI v aktivní TBC.	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TB.	jednoznačně ano
cladribine	antimetabolit, působí neúplnou depleci aktivovaných i klidových T a B lymfocytů s repulací, která vytváří dlouhodobou změnu funkce imunitního systému včetně změny cytokinové produkce	Riziko progresse LBTI v aktivní TBC.	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TBC.	jednoznačně ano

dimethyl fumarát (Tecfidera)	přirozeně se vyskytující molekula, která se účastní aerobní oxidace sacharidů, lipidů, proteinů v Krebsově cyklu, protizánětlivý a neuroprotektivní účinek	Zaznamenán výskyt různých oportunních infekcí včetně infekce Mycobacterium tuberculosis (Medscape). Dle SÚKL nebyl zaznamenán vznik TBC.	Není jednoznačně uvedeno, že se má provádět screening LTBI před zahájením léčby. Pokud mají pacienti symptomy nemoci, mají se léčit. Pokud by profit z chemopreventivní léčby převážil rizika, screening provést, zvláště pokud by bylo přítomno více rizikových faktorů.	ano, zvláště pokud je přítomno více rizikových faktorů
erenumab (Aimovig)	monoklonální protilátky proti CGRP receptoru (calcitonin gene-related peptide)	ne	ne	ne
eculizumab (Soliris)	monoklonální protilátka blokující štěpení C5 složky komplementu	ne	ne	ne
efgartigimod (Vyvgart)	fragment lidského imunoglobulinu G1, který se váže na Fc receptor, dojde ke snížení cirkulujících IgG	Obecně může zvýšit riziko vzniku infekcí, s léčbou začít, až je infekce eliminována. Konkrétně TB není zmíněna.	ne	ne
eptinezumab (Vyepti)	monoklonální protilátka proti CGRP ligandu (calcitonin gene-related peptide)	ne	ne	ne
filgotinib (Jyseleca)	inhibice signalizace JAK (Janusova kináza)	ano	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TBC.	ano

fingolimod (Gilenya)	analog sphingosine 1-phosphate (S1P), je vázán na S1P receptor, čímž blokuje uvolňování lymfocytů z lymfatických uzlin do periferní krve	Pacienti se zvýšeným rizikem oportunních infekcí. Závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce (hepatitida, tuberkulóza). V NÚL v Medscape ani SÚKL není hlášena TB.	ne, může být provedeno zvláště pokud je přítomno více faktorů způsobujících imunodeficit	ne rutinně, zvážit zvláště pokud je přítomno více faktorů způsobujících imunodeficit
fremanezumab (Ajovy)	monoklonální protilátka proti CGRP ligandu (calcitonin gene-related peptide)	ne	ne	ne
galcanezumab (Emgality)	monoklonální protilátka proti CGRP ligandu (calcitonin gene-related peptide)	ne	ne	ne
glatimer acetát (Copaxone)	směs syntetických polypeptidů obsahující L-aminokyseliny, mechanismus není plně objasněn, imunomodulační účinek	ne	ne	ne
guselkumab (Tremfya)	inhibitor IL-23	ano	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TBC.	ano
interferon beta 1a (Rebif, Avonex)	interferon	ne	ne	ne
ixekizumab (Taltz)	inhibitor IL-17 A	ano	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TBC.	ano
natalizumab (Tysabri)	monoklonální protilátka, antagonist α 4-integrinu	Ani v Medscape ani v SÚKL není popisován vznik TB	ne	ne

nipocalimab	fragment lidského imunoglobulinu G1, který se váže na Fc receptor, dojde ke snížení cirkulujících IgG	ve fázi klinických studií	ve fázi klinických studií, stejná skupina jako efgartigimod	ve fázi klinických studií
ofatumumab (Kesimpta)	monoklonální protilátka proti antigenu CD20 přítomnému na B-lymfocytech	ne	ne	ne
ocrelizumab (Ocrevus)	monoklonální protilátka proti antigenu CD20 přítomnému na B-lymfocytech	ne	ne	ne
ponesimod (Ponvory)	analog sphingosine 1-phosphate (S1P), je vázán na S1P receptor, čímž blokuje uvolňování lymfocytů z lymfatických uzlin do periferní krve	Podávání přípravku je kontraindikováno u závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce (hepatitida, tuberkulóza). V NÚL v Medscape ani SÚKL není hlášena TB.	ne rutinně, může být provedeno zvláště pokud je přítomno více faktorů způsobujících imunodeficit	ne rutinně, zvážit zvláště pokud je přítomno více faktorů způsobujících imunodeficit
ozanimod (Zeposia)	analog sphingosine 1-phosphate (S1P), je vázán na S1P receptor, čímž blokuje uvolňování lymfocytů z lymfatických uzlin do periferní krve	Podávání přípravku je kontraindikováno u závažné aktivní infekce, aktivní chronické infekce (hepatitida, tuberkulóza). V NÚL v Medscape ani SÚKL není hlášena TB.	ne rutinně, může být provedeno zvláště pokud je přítomno více faktorů způsobujících imunodeficit	ne rutinně, zvážit zvláště pokud je přítomno více faktorů způsobujících imunodeficit
ravulizumab (Ultomiris)	inhibitor C5 složky komplementu	ne	ne	ne
risankizumab (Skyrizi)	inhibitor IL-23	ano	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TBC.	ano
rituximab (Mabthera)	monoklonální protilátka proti antigenu CD20 přítomnému na B-lymfocytech	Kontraindikováno při akutní infekci včetně TBC.	nedoporučuje se rutinní testování na LTBI	ne

rozanolixizimab (Rystiggo)	humanizovaná monoklonální protilátka IgG4, inhibuje vazbu IgG na Fc receptor	Podléhá dalšímu sledování, postupně budou doplňovány další NÚL. Kontraindikován při probíhající aktivní infekci, TBC hlášena nebyla.	zatím není doporučováno	zatím není doporučováno
sarilumab (Kevzara)	inhibitor receptoru pro IL 6 (IL-6R)	ano, velké riziko	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TBC.	ano
secucinumab (Cosentyx)	monoklonální protilátka, inhibitor IL-17 A	ano	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TBC.	ano
siponimid (Mayzent)	analog sphingosine 1-phosphate (S1P), je vázán na S1P receptor, čímž blokuje uvolňování lymfocytů z lymfatických uzlin do periferní krve	Podávání přípravku je kontraindikováno u závažné aktivní infekce, ani v Medscape ani v SÚKL není popisován vznik TB	ne rutinně, může být provedeno zvláště pokud je přítomno více faktorů způsobujících+D31 imunodeficit	ne rutinně, zvážit zvláště pokud je přítomno více faktorů způsobující imunodeficit
tildrakizumab (Ilumya)	inhibitor IL-23	ano	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TBC.	ano
tocilizumab (RoActemra)	inhibitor receptoru pro interleukin 6, IL-6R	ano	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TBC.	ano
tofacitinib (Xeljanz)	inhibice signalizace JAK (Janusova kináza)	ano	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TBC.	ano
upadacitinib (Rinvoq)	inhibice signalizace JAK (Janusova kináza)	ano	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TBC.	ano
ustekinumab (Stelara)	monoklonální protilátka proti IL-12 a IL-23	ano	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TBC.	ano

vedolizumab (Entyvio)	monoklonální protilátka proti $\alpha 4\beta 7$ integrinovým receptorům	Vedolizumab je kontraindikován u pacientů s aktivní tuberkulózou. Hrozí riziko přechodu LTB+C40I do aktivní formy.	Před zahájením léčby je indikován screening LTBI a vyloučení aktivní TBC.	ano
zilucoplan (Zilbrysq)	inhibitor složky komplementu C5	ne	ne	ne

Tab.5 obsahuje jen používané preparáty biologické léčby v gastroenterologii, revmatologii, dermatologii neurologii v době přípravy doporučení, **bez anti TNF α preparátů** (množství preparátů bude dále rychle narůstat). Seznam anti TNF α preparátů viz. Výše v textu. Slouží k rychlé orientaci, zda je nutno provádět vyšetření na LTBI a podávat chemoprotektivní léčbu. Léky jsou řazeny podle abecedy. Zkratky: NÚL – nežádoucí účinky léčiv. Zdroje: SÚKL – Státní ústav pro kontrolu léčiv. www.sukl.cz, MedScape, <https://www.medscape.com/internalmedicine>