

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 kterých 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 nedolčená 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 chemoprophylaxe 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 chemoprophylaxe 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, etambutol 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 imunosupresivou 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, etambutol, pyrazinamid v úvodní fázi 2 měsíce, dvojkombinace isoniazid + etambutol 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 etambutol 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 etambutol a fluorochinolony
 - ~ u **závažné poruchy funkce jater brzy po transplantaci jater** může být dočasným řešením kombinace etambutolu 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 fluorochinolony 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

Přídavná 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.

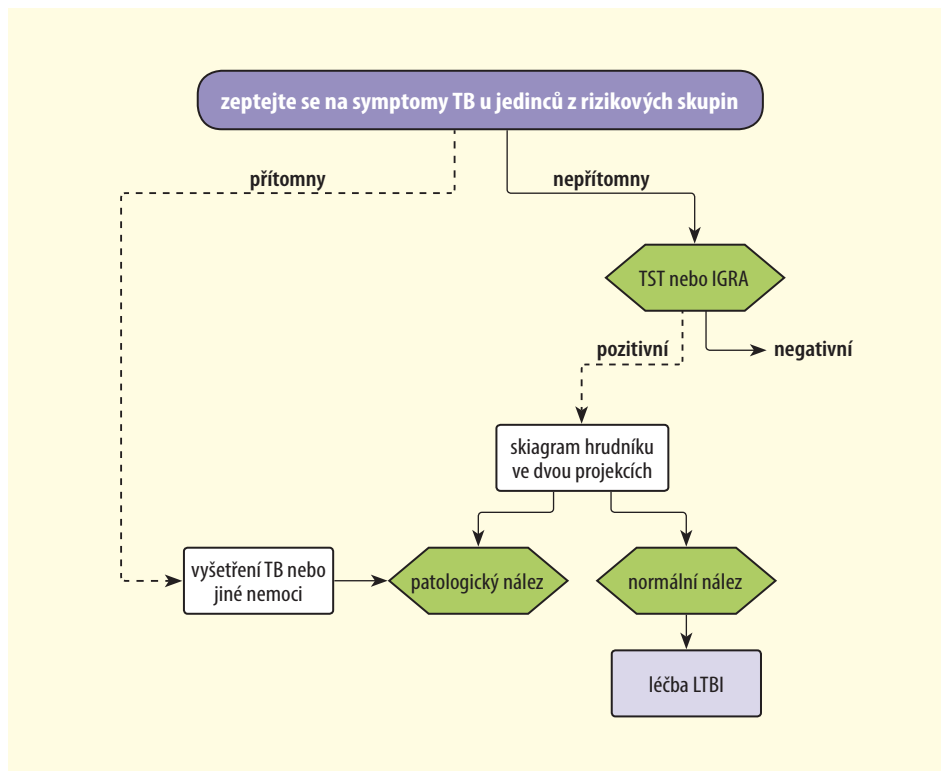
U příjemců **alogenních štěpů kmenových buněk** je vyšší riziko infekce M. TB než u příjemců autologních štěpů kmenových buněk.

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.



Obr. 4.1 Algoritmus diagnostiky a léčby LTBI