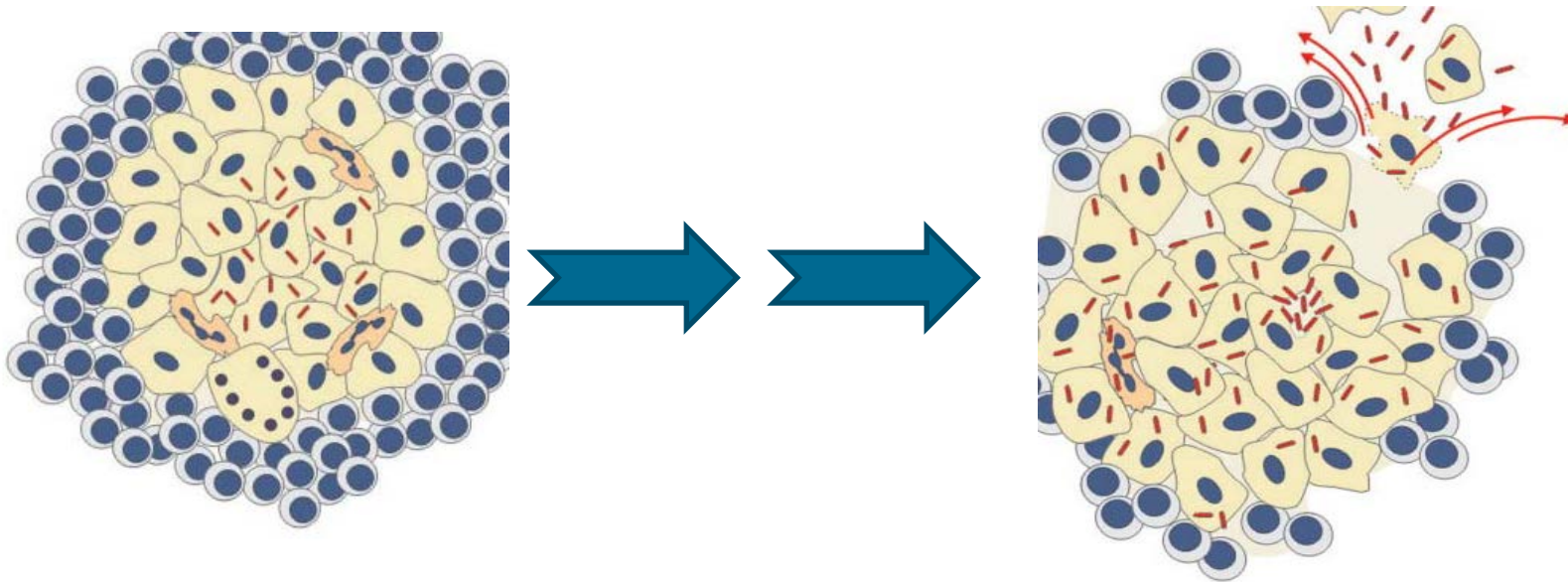

Anti TNF- α en (latente) Tuberculose



Dr. Cecile Magis-Escurra, Longarts

TB coordinator RadboudUMC

Nationaal consulent klinische tuberculose NVALT/ KNCV

Inhoud

- Rol van immuunsupressie bij TB
- Rol van anti-TNF
- Work up voor immuunsupressie
- Casuïstiek

TB in Nederland – klinische zorg

850 gevallen actieve TB/jaar

>> diagnostische problemen

>> work up pre-immunosuppressie

HIV-positieven beperkt, maar

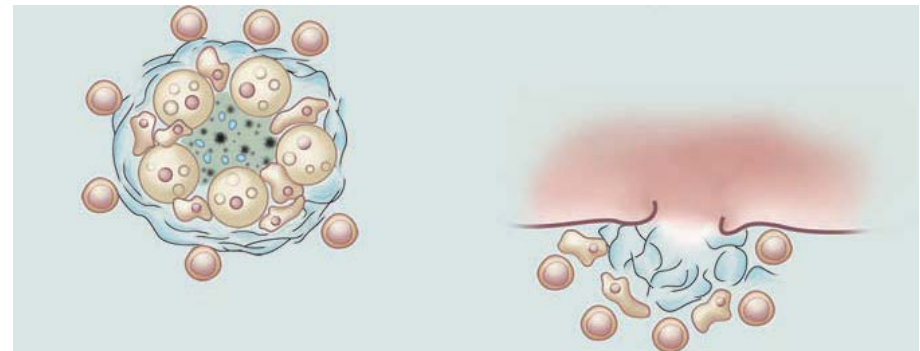
- Wijd verbreid gebruik immunosuppressiva
- Gebruik van anti- TNF- α `booming`

Immunosuppressie

Anti TNF α – most powerful facilitator of TB

Sterk groeiend onderzoeksveld

Pubmed	Tuberculosis	4500 hits / jaar
	Biologicals	14159 hits / jaar
	AntiTNF α	2330 hits / jaar



Tabel 3.3 Relatief risico voor het ontstaan van een actieve tuberculose op basis van klinische toestand

klinische toestand	Relatief risico
Silicose	30
Diabetes mellitus	2,0 - 4,1
Chronische nierinsuff/ hemodialyse	10,0 - 25,3
Gastrectomie	2 - 5
Jejuno-ileale bypass	27 - 63
Nier transplantatie	36 - 50
Hart transplantatie	20 - 74
Carcinoom hoofd-hals	16
HIV	9,7 - 170
Reumatoide arthritis	1 - 5
Anti-TNF alfa agents	20 - 50

Archives of Internal Medicine 2000 // Askling 2005// Wolfe 2004//Seongg 2007//

Immuunsuppressie

HIV/AIDS probleem voedt TBC (Africa, Asia)

Nederland: Immuunsuppressie

HIV-infectie	4 %	orgaan transplantatie	0 %
diabetes	3 %	medicatie	1 %
maligniteit	3 %	andere immuuns. conditie	2 %
nierinsufficiëntie	1 %		
TNF-α remmers	1 %	Totaal:	15 %

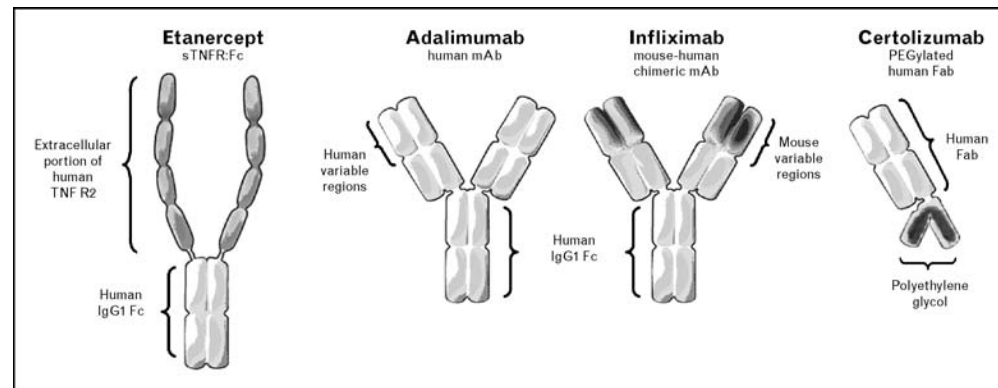


TBC mortaliteit hoogst in groep TNF-a remmers **(50%)**

(Anti) TNF α

Identificatie TNF 1975 - belangrijk pro-inflammatoir cytokine
- kritische component afweer tegen intracellulaire pathogenen

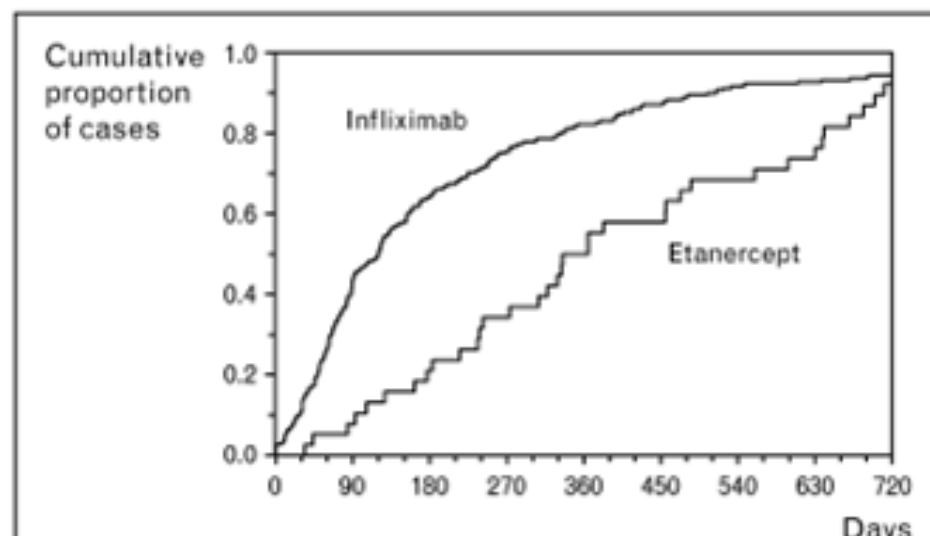
Infliximab	(Remicade)	1998
Etanercept	(Enbrel)	1999
Adalimumab	(Humira)	2004
Certolizumab	(Cimzia)	
Golimumab	(Simponi)	



Anti TNF- α en TBC

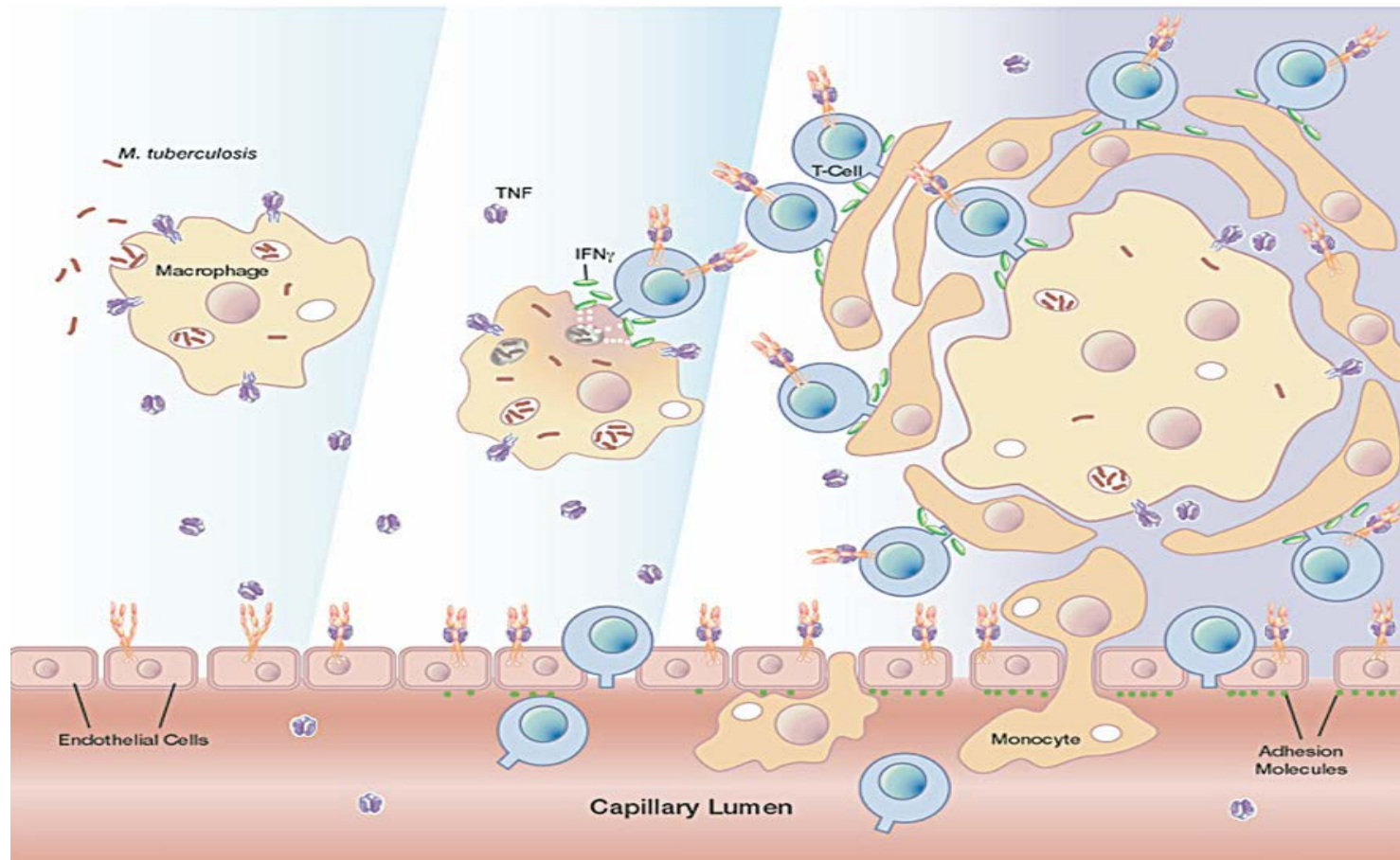
- meer extrapulmonale TBC
- diagnostiek lastig !
- agressievere TBC
- mortaliteit NL 50% (6 v/d 3)
- soms heel late reactivaties

Figure 2 Time to TB onset after starting infliximab or etanercept, as reported to the US Food and Drug Administration

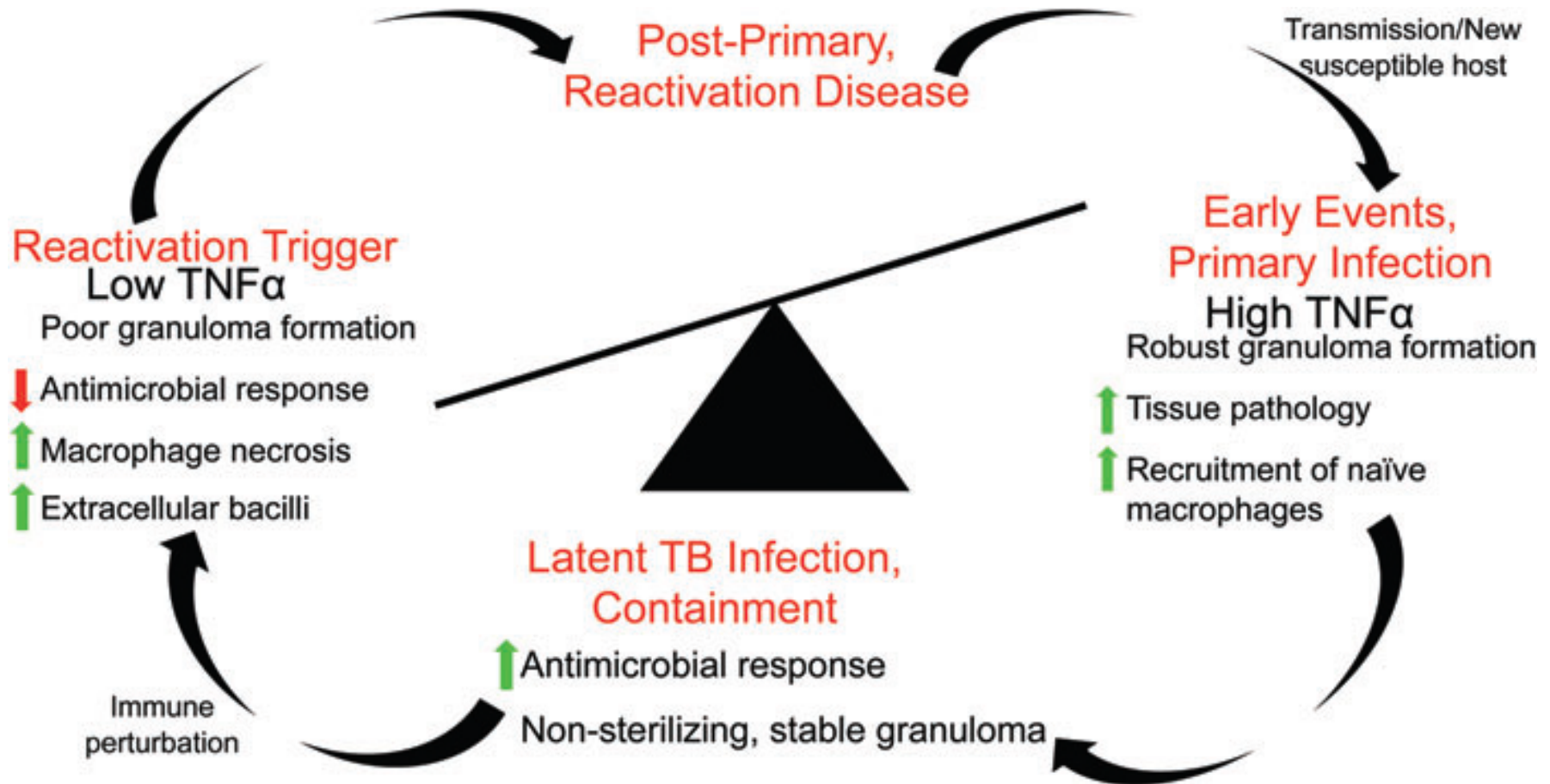


Wallis et al. Clin Infect Dis 2004

Rol van TNF α bij TB infectie



Rol van TNF α bij TB infectie



De nieuwe patiënt

Toenemend aantal verwijzingen vooraf aan start immunosuppressie naar een longarts.

De nieuwe patiënt is er een die nog geen TB heeft....

... en die zoekt naar een dokter die weet hoe een latente TB infectie (LTBI) te diagnosticeren en te behandelen.

country	Pos TST (mm)	IGRA	Profylaxe	LTBI behandelning	Time delay before TNF antagonist therapie	
					LTBI	Active TB
France	10mm	no		2RZ, 3RH or 9H	>3 weeks	>2 months after completion
Duitsl.	>5mm	yes		9H or 4R	1-2 months	
Ierland	5mm			9H 4RH or 4R	As long as poss	On completion of treatment
Spanje	5mm	no		9H	1 month	
UK	5mm 15mm(vacc)	no		6HR or 3RH	Depend CXR and IS	>2 months after completion
USA	5mm 10mm 15m	no		9H	complete	Preferably complete treatment
ERJ	≥ 10	yes	IGRA + or TST ≥10mm	9/12H or 3RH	>4 weeks	Preferably complete treatment

Work up pre-immuunsuppressie

Ieder positief aanknopingspunt uit of:

- Anamnese
- Lichamelijk onderzoek
- Mantoux (THT) / IGRA
- X-thorax

is reden behandeling te overwegen!



Anamnese:

Positief indien:

1. tuberculose zonder adequate en/of goed gedocumenteerde medicamenteuze behandeling
2. voorgeschiedenis van intensief contact met een persoon met tuberculose, of gedocumenteerd tuberculosecontact
3. langdurig verblijf in endemisch gebied
4. afkomst uit een land waar tuberculose endemisch is.
5. (voorgeschiedenis van) dakloosheid, (hard)drugsgebruik, verblijf in een buitenlandse gevangenis, werkzaam geweest op risicoafdelingen voor het ontwikkelen van tuberculose binnen de gezondheidszorg

Lichamelijk onderzoek:

Stigmata die kunnen wijzen op tuberculose, zoals littekens van een abces, fistels, vergrote lymfklieren, gibbus.

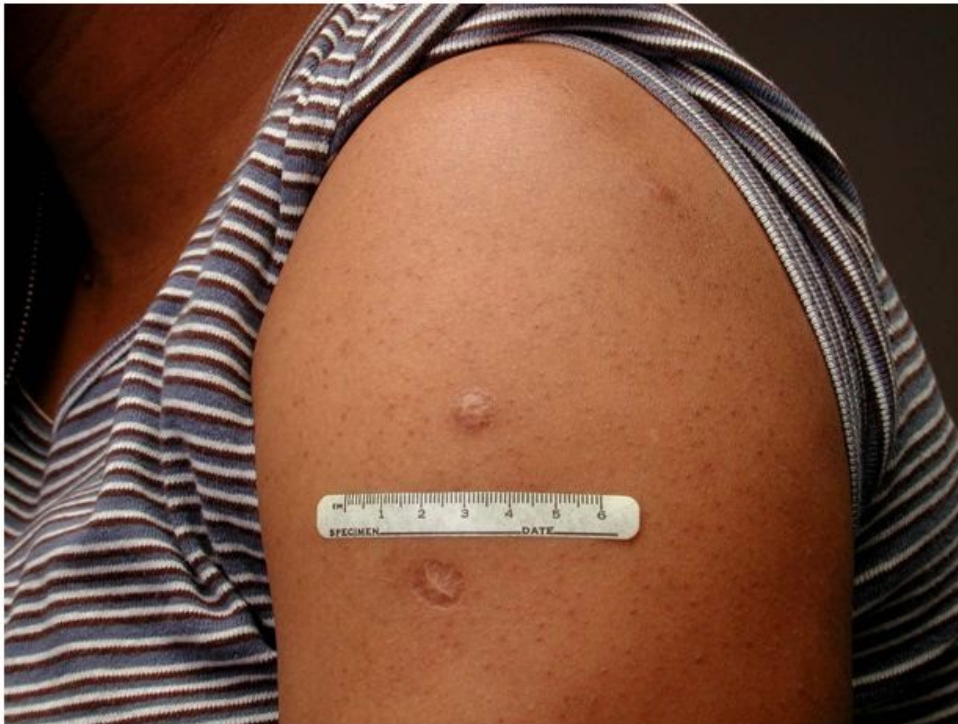
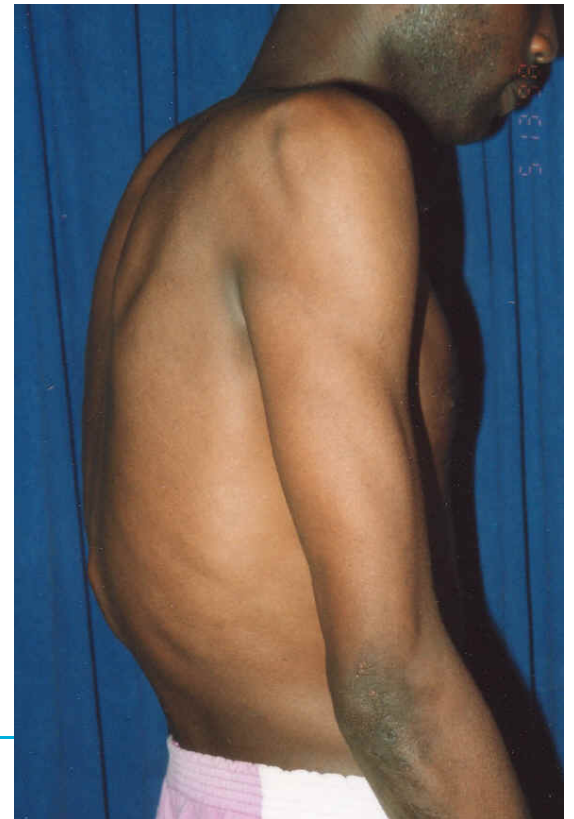


Figure 11. Examples of BCG (upper) and smallpox (lower) vaccination scars.
Source CDC,



X-Thorax:

- Positief zijn afwijkingen die kunnen passen bij actieve of doorgemaakte tuberculose.

Tuberculine huidtest (Mantoux-test)

Positief:

- Immuun gecompromitteerde pat, induratie > 5 mm
 - Zonder BCG vacc verleden, induratie ≥ 10 mm
 - Na eerdere BCG-vaccinatie, induratie ≥ 15 mm
-
- Bij patiënten ouder dan 65 jaar dient, als de test negatief uitvalt, een tweede Mantoux gezet te worden (zogeneten two-step test).

Behandeling latente TBC (nieuwe richtlijn)

zonder immuunsuppressie

- 3HR
- 6H
- 4R

met immuunsuppressie

- 4HR
- 9H
- 4R

H = isoniazide en R = rifampicin

6H geeft 70% risk ↓
9H geeft 90% risk ↓

Casus 1 Mw geboren 1934

Voorgeschiedenis:

- 1997 hypothyreoidie
- 2002 Reumatoïde Artritis
- 2004 osteoporose

2005 Screening latente tuberculose

- Geen klachten
- Zus en nicht heeft TB gehad
- Mantoux 0 mm
- X-thorax schoon

Is er sprake van latente tuberculose?

Wat doe je?

A) IGRA

B) Niks, Mantoux is 0mm

C) Behandelen LTBI: positief contact zus en nicht

D) “Boosten” huidreactie en daarna IGRA

-
- Bij patiënten met RA/IBD kan er sprake zijn van anergie¹
 - Wanneer je de Mantoux boost kan de IGRA vals positief worden (2-12%)²

22 ¹ Mow, *Clin Gastroenterol hepatol*, 2004/ Coaciolli, *Panminerva Med* 2000

² Van Zyl-Smit, *syst rev IGRA variability and boosting*, *PLOS One* 2009

Antwoord C

- Behandelen van latente tuberculose infectie geïndiceerd op basis van anamnestic gegevens van contact met zus en niet in verleden

Vervolg casus

- Patiente werd niet behandeld voorafgaand aan start TNF alfa blokkade

-
- 2005 infliximab
 - 2007 adalimumab
 - 2007 16 oktober opname: analyse koorts en lefu-stoornissen
 - 2007 november overname Dekkerswald ivm miliaire tuberculose. Ook vergeetachtig geworden.



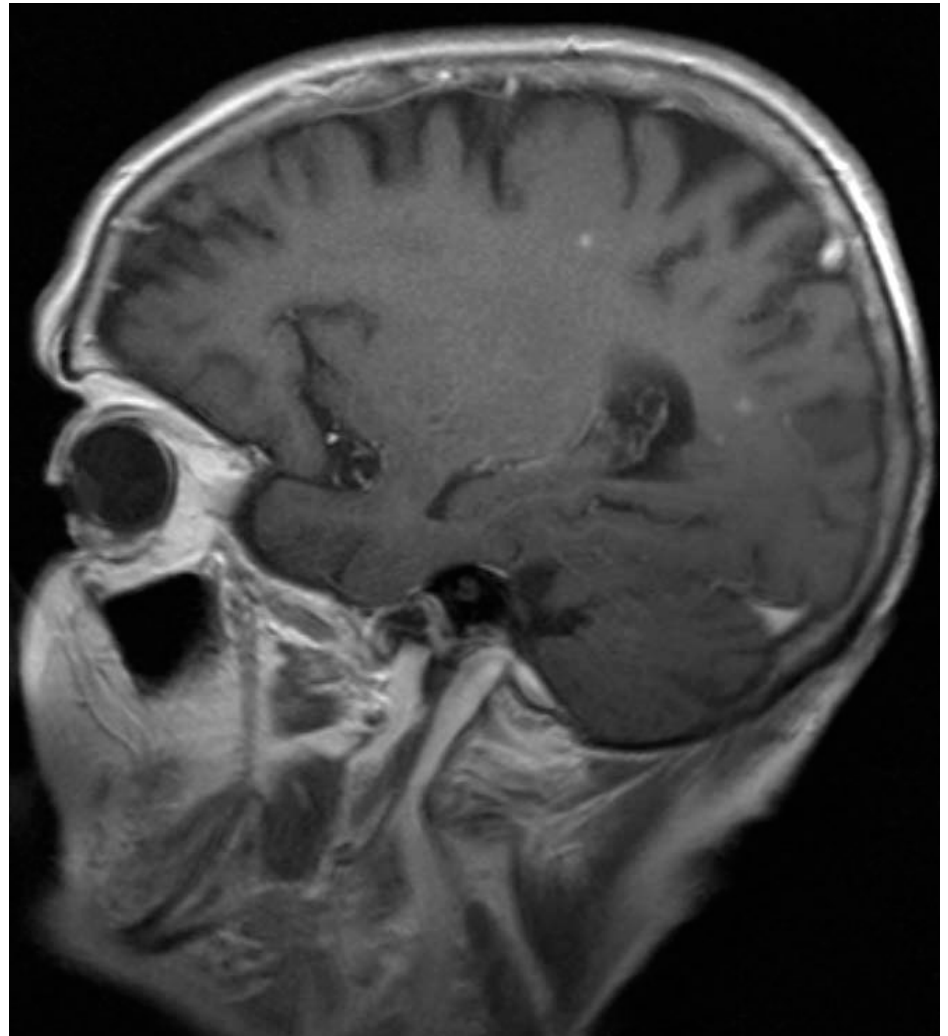
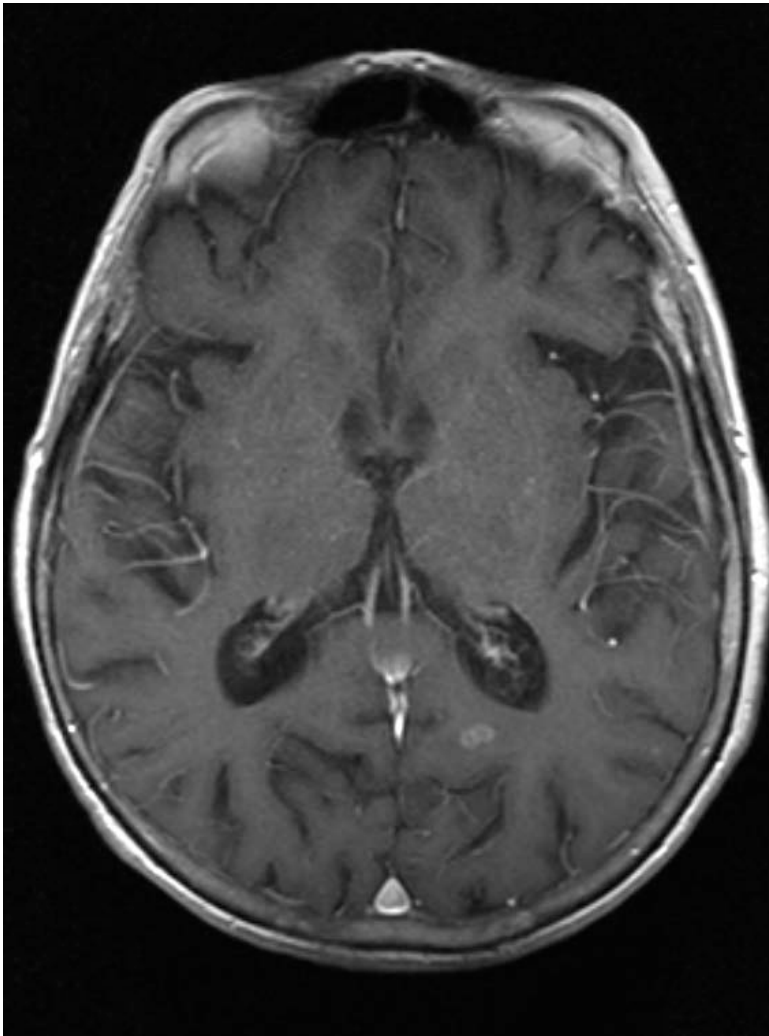
Sputum 3x: ZN negatief
Bloedkweken: allen negatief
Bloedkweken TB:
Urinekweek TB:

Mantoux: 8 mm induratie

X-thorax: miliair beeld

Histologie: leverbiopt
Granulomateuze ontsteking, niet
necrotiserend. ZN negatief

Bronchoscopie (12/11): ZN negatief,
kweek positief *M.bovis* op 17/12!



Conclusie

Negatieve mantoux sluit LTBI niet uit, zus gekuurd thuis...

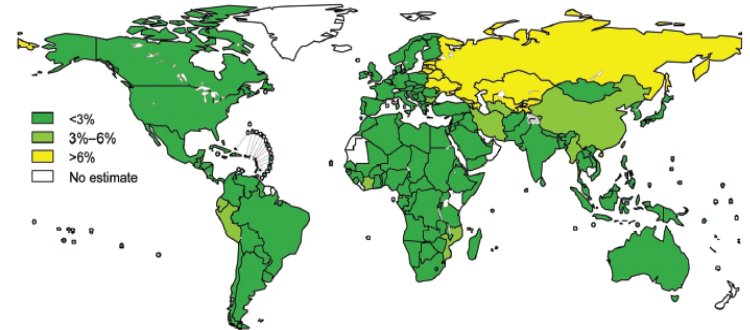
Miliaire TBC heeft vaak lokalisaties in andere organen: gericht diagnostiek naar inzetten

Casus 2

Meneer G, geboren 1970 Rusland

Consult via de reumatoloog – actieve TB?

IGRA 8.62 IU/mL (positief: > 0.35 IU/mL) onvoldoende TB behandeling in het verleden.



Voorgeschiedenis - 1986 tuberculose – Ethambutol

Gentamycin,

Kanamycin, ?

geen rifampicine, geen isoniazide

Behandeling 2.5 jaar, lobectomie

2002 totale heup rechts

2003 totale heup links

2003 M Bechterew met secundaire coxarthrose

Toenemend klachten van de Bechterew

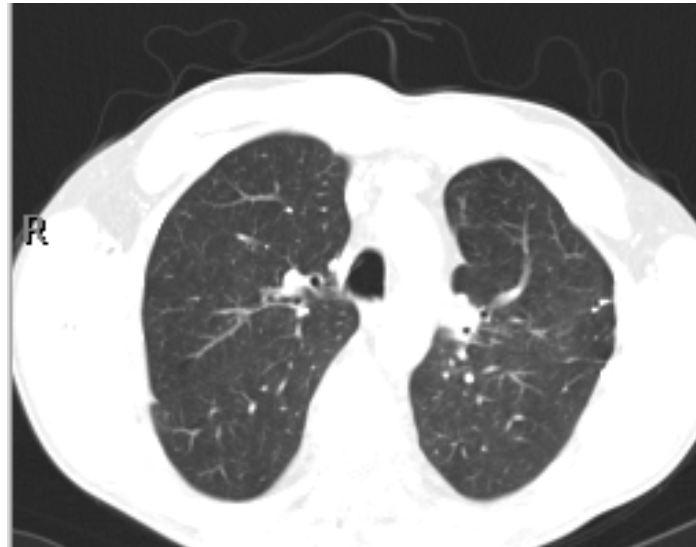
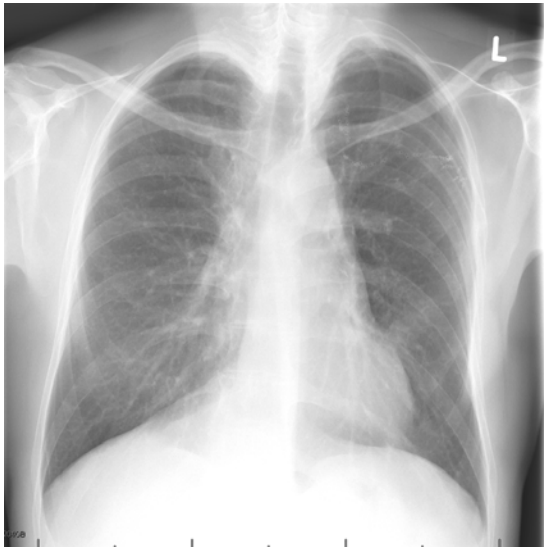
Geen tekenen van actieve tuberculose

-
- I Kan de patient een TB infectie hebben?
Als dat zo is, sluit uit (of diagnostiseer en behandel) actieve TB
 - II Kunnen we een LTBI effectief behandelen bij deze patient?

Actieve TB?

IGRA: geen differentiatie actieve/latente TB

Invloed van behandeling en tijd op uitslag IGRA is onduidelijk.
Absoluut geen betrouwbare marker van sterilisatie.



IGRA + TuberculineHuidTest

Sensitiviteit van IGRA en THT voor TBC < 100 %

Een negatieve IGRA of THT sluit TBC (latent of actief) niet uit !!

Toenemende immuunsuppressie

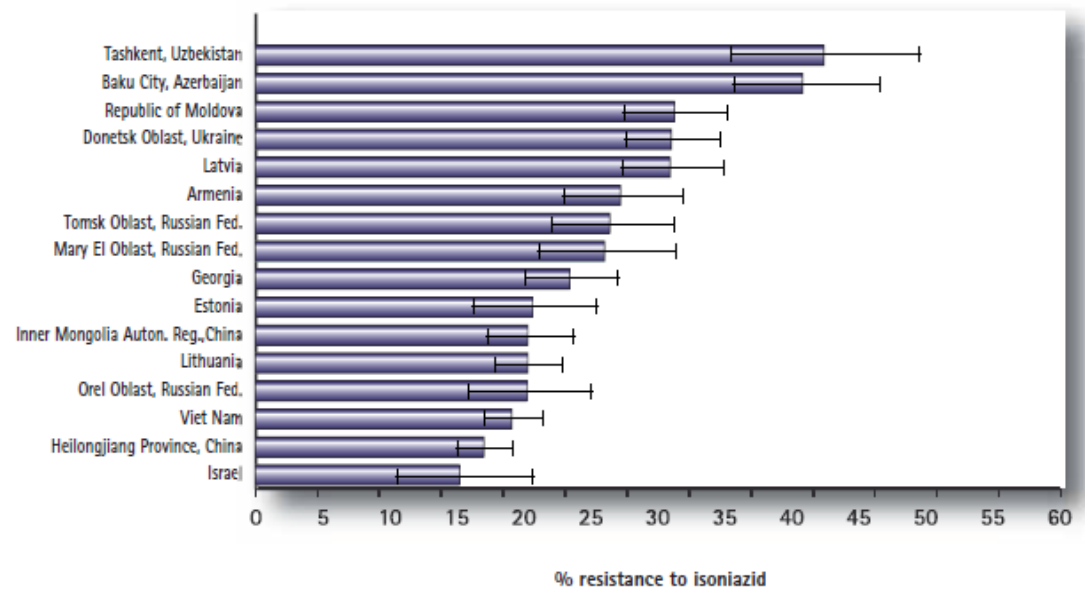
- kliniek: > gemaskeerd
- IGRA en THT: afnemende sensitiviteit
testen op latente tbc kunnen fout-negatief zijn
- beeldvorming: 'normaal' sluit actieve TBC niet uit

TBC kan zich snel ontwikkelen tot ernstige ziekte

Vervolg patient

- Er bestaat een indicatie voor hernieuwde behandeling van een LTBI

Figure 3: Prevalence of any resistance to isoniazid among new cases, 2002–2007.



behandeling latente TB?

Geen bewijs voor effectieve behandeling van een latente MDR TB infectie

Conclusie bij patient 1:

Onduidelijkheid over steriliserende effect van behandeling

- Hoog risico op reactivatie MDR TB

→ Negatief advies met betrekking tot antiTNF behandeling

Concluderend

Diagnose en behandeling van latente TB infectie is een belangrijk en groeiend onderdeel van het werk van de longarts

Pitfalls:

Work up zal niet elke LTBI diagnosticeren

Cave reactivatie!

Behandeling van LTBI risicoreductie tot 80-90 %

Cave reactivatie!

LTBI kan isoniazide en/of rifampicine resistent zijn

Cave reactivatie!

Dank voor uw aandacht

