

## Tuberkuliozės prevencijos ir gydymo rekomendacijos skiriant naviko nekrozės faktoriaus alfa blokatorius (Lietuvos pulmonologų ir reumatologų sutarimas)

Kęstutis Malakauskas<sup>1</sup>, Rolandas Zablockis<sup>2</sup>, Algirdas Venalis<sup>3</sup>, Irena Butrimienė<sup>3</sup>, Asta Baranauskaitė<sup>4</sup>, Remigijus Voldemaras Nargėla<sup>2</sup>, Raimundas Sakalauskas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Pulmonologijos ir imunologijos klinika,

<sup>2</sup>Vilniaus universiteto Krūtinės ligų, alergologijos ir radiologijos klinika,

<sup>3</sup>Vilniaus universiteto Reumatologijos, traumatologijos-ortopedijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika,

<sup>4</sup>Lietuvos sveikatos mokslų universiteto Medicinos akademijos Reumatologijos klinika

**Raktažodžiai:** reumatinės ligos, naviko nekrozės faktoriaus alfa blokatoriai, tuberkuliozė, prevencija, gydymas.

**Santrauka.** Pacientai, sergantys reumatinėmis ligomis (reumatoidiniu, psoriaziniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu) ir vartojantys naviko nekrozės faktoriaus alfa blokatorius (TNF- $\alpha$ ), turi didesnę tuberkuliozės riziką. Tuberkuliozės prevencijos ir gydymo rekomendacijos, prieš skiriant TNF- $\alpha$  blokatorius, parengtos atsižvelgus į didelį tuberkuliozės paplitimą, didelį *Mycobacterium tuberculosis* atsparumą vaistams, visuotinę *Bacillus Calmette-Guérin* vakcinaciją nuo tuberkuliozės Lietuvoje. Siekiant sumažinti tuberkuliozės riziką, būtinas paciento ištyrimas prieš pradėdant gydymą TNF- $\alpha$  blokatoriumi. Tuo tikslu atliekamas išsamus klinikinis ir dviejų kryptių krūtinės ląstos rentgenologinis tyrimas. Tuberkulino odos mėginys pagal Mantoux metodiką naudojant penkis tuberkulino vienetus arba gama interferono išskyrimo mėginys atliekami pacientams, kuriems nėra radiologinių potuberkuliozinių pokyčių. Jei, tiriant radiologiškai, randamas Gono kompleksas, liekamieji neigydytos tuberkuliozės pokyčiai, arba Mantoux, arba gama interferono išskyrimo mėginys yra teigiamas, pacientui skiriamas latentinės tuberkuliozės gydymas. Taigi, latentinės tuberkuliozės gydymui skiriamas izoniazido ir rifampicino 3 mėn. kursas, o gydymas naviko nekrozės faktoriaus alfa blokatoriumi pradėdamas ne anksčiau kaip 1 mėn. nuo latentinės tuberkuliozės gydymo pradžios. Įtariant aktyvią *Mycobacterium tuberculosis* infekciją, tuberkuliozė diagnozuojama mikrobiologiškai arba morfologiškai ir skiriamas prieštuberkuliozinis gydymas.

### Įvadas

Pacientai, sergantys reumatinėmis ligomis (reumatoidiniu, psoriaziniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu) ir vartojantys TNF- $\alpha$  blokatorius infliksimabą, etanerceptą arba adalimumabą, turi didesnę tuberkuliozės riziką (1, 2). Nustatyta, kad vartojantiems infliksimabą tuberkuliozės rizika padidėja aštuonis kartus lyginant su pacientais, kuriems skiriamas įprastinis gydymas (3). Tarp vartojančiųjų infliksimabą arba adalimumabą tuberkuliozės rizika nesiskiria, tačiau ji yra 3–4 kartus didesnė nei vartojant etanerceptą (4). TNF- $\alpha$  turi didelę įtaką imuniniam gynybiniam poveikiui prieš tuberkuliozę – esant *Mycobacterium tuberculosis* infekcijai, TNF- $\alpha$  kartu su kitomis biologiškai aktyviomis medžiagomis aktyvina makrofagus, skatina kitų imuniniame židini ir granuliomų susidarymą, skatina neutrofilų

apoptozę, taip apribojamas infekcijos plitimas (diseminacija) (5, 6). Vartojant TNF- $\alpha$  blokatorius, daugeliu atveju reaktyvuojasi esama latentinė *M. tuberculosis* infekcija, bet ne *de novo* susergama tuberkulioze. Dažnai tuberkuliozė pasireiškia atipiškai ekstrapulmonine (50 proc.) arba diseminuota (25 proc.) forma. *M. tuberculosis* infekcijos reaktyvacija dažniausiai įvyksta per pirmąjį gydymo pusmetį (4). Tuo tarpu gydant etanerceptu arba adalimumabu, laiko mediana yra 3–4 kartus ilgesnė nei gydant infliksimabu ir dažniau susijusi su *de novo* reinfekcija *M. tuberculosis* (7, 8). Todėl, prieš pradėdant gydymą TNF- $\alpha$  blokatoriais, pacientus būtina iširti dėl galimos latentinės ir aktyvios tuberkuliozės. Nustačius latentinę tuberkuliozę, gydymas (chemoprolaktika) turi būti rekomenduojamas visiems pacientams, nes taip galima iki 80 proc. sumažinti aktyvios tuberkuliozės pasireiškimo galimybę (9, 10).

Correspondence to K. Malakauskas, Department of Pulmonology and Immunology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Eivenių 2, 50028 Kaunas, Lithuania  
El. paštas: kestutis.malakauskas@lsmuni.lt

Adresas susirašinti: K. Malakauskas, LSMU MA Pulmonologijos ir imunologijos klinika, Eivenių 2, 50028 Kaunas  
El. paštas: kestutis.malakauskas@lsmuni.lt

Daugelį metų tuberkulino odos mėginys (Mantoux mėginys) buvo pagrindinis latentinės tuberkuliozės diagnostinis metodas. Tačiau Mantoux mėginys turi keletą trūkumų: mėginio specifiškumas yra žemas – vakcinuotiems nuo tuberkuliozės *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vakcina mėginio specifiškumas – tik 50 proc., be to, galimi klaidingai teigiami rezultatai dėl anksčiau atlikto Mantoux mėginio stimuliuojamojo poveikio (angl. *booster effect*) (11, 12). Be to, Mantoux mėginio jautrumas yra žemesnis imunosupresiniams pacientams, dėl to gali būti klaidingai neigiami rezultatai (13, 14). Šiuo metu sukurti ir naudojami *in vitro* mėginiai, kuriais nustatomas  $\gamma$ -interferono išskyrimas iš T-limfocitų, įjautrintų specifiniais *M. tuberculosis* antigenais – tai QuantiFERON<sup>®</sup>-TB GOLD in Tube ir T-SPOT<sup>®</sup>. TB, lyginant su Mantoux mėginiu, pasižymintys didesniu jautrumu imunosupresiniams pacientams bei didesniu specifiškumu (>95 proc.), nes nėra kryžminių reakcijų dėl BCG vakcinavimo arba kontakto su netuberkuliozės mikobakterijomis (14–16). Atliekant  $\gamma$ -interferono išskyrimo mėginius, rečiau pasitaiko klaidingai neigiamų arba (prisilaikant griežtų laboratorinio atlikimo reikalavimų) nevertintinų rezultatų nei atliekant Mantoux mėginį. Tačiau, neturint „auksinio“ latentinės tuberkuliozės diagnostinio mėginio, sudėtinga įvertinti tikrąjį  $\gamma$ -interferono išskyrimo mėginių jautrumą. Tyrimais su pacientais, kuriems tuberkuliozė nustatyta mikrobiologiškai, nustatyta, kad  $\gamma$ -interferono išskyrimo mėginių jautrumas yra bent toks pats kaip Mantoux mėginio (17).

Publikuojama keletas tuberkuliozės prevencijos ir gydymo, skiriant TNF- $\alpha$  blokatorius, Europos ir nacionalinių rekomendacijų (18–23). Reumatoidinio artrito gydymas infliksimabu Lietuvoje pradėtas nuo 2002 m., tačiau gydymo eiga jau komplikavosi ne vienu, net letalios baigties, tuberkuliozės pasireiškimu. Todėl atsirado poreikis parengti nacionalinių gydytojų specialistų sutarimą, nes, pirma, Lietuva priskiriama didelio tuberkuliozės paplitimo šalims: Sveikatos informacijos centro duomenimis, 2009 m. sergamumas tuberkulioze siekė 56,8 atvejo 100 000 gyventojų; antra, šalyje stebimas didelis *M. tuberculosis* atsparumas vaistams nuo tuberkuliozės: atsparumas izoniazidui siekia 29 proc., o izoniazidui ir rifampicinui – 17,1 proc. visų mikrobiologiškai nustatytų tuberkuliozės atvejų (24). Trečia, vykdoma visuotinė vaikų BCG vakcinacija, o dėl didelio gyventojų infekuotumo *M. tuberculosis* netaikomas latentinės tuberkuliozės gydymas (profilaktinė chemoterapija) (25). Šias rekomendacijas, atsižvelgiant į kitų šalių patirtį bei tuberkuliozės epidemiologinius ir mikrobiologinius ypatumus mūsų šalyje, parengė Lietuvos pulmonologų ir alergologų draugija, Lietuvos pulmonologų draugija ir Lietuvos reumatologų asociacija.

## Bendrieji principai

**Kvalifikaciniai reikalavimai gydymo įstaigoms bei jose dirbantiems gydytojams pulmonologams.** Pacientų, sergančių reumatinėmis ligoms, gydymą TNF- $\alpha$  blokatoriais skiria aprobuotų Lietuvos centrų gydytojų reumatologų konsiliumas. Paciento ištyrimą, rizikos vertinimą, stebėseną bei tuberkuliozės gydymą vykdo centro gydytojai pulmonologai. Centras privalo teikti kvalifikuotą pulmonologinę pagalbą, tenkinančią tam tikrus kvalifikacinius reikalavimus gydymo įstaigai bei joje dirbantiems gydytojams pulmonologams:

Yra stacionarinis pulmonologijos skyrius arba specializuotos pulmonologinės lovos.

Yra ambulatorinis arba konsultacinis pulmonologo kabinetas.

Yra bronchologijos kabinetas.

Yra mikrobiologijos laboratorija, kurioje atliekama ir *M. tuberculosis* mikroskopija.

Yra radiologijos tarnyba.

Gydytojas pulmonologas yra baigęs pulmonologijos rezidentūrą arba turi ne mažesnę nei 10 metų gydytojo pulmonologo darbo stažą.

**Pacientų ištyrimas dėl latentinės ir aktyvios tuberkuliozės.** Kadangi pacientams, vartojantiems TNF- $\alpha$  blokatorius, egzistuoja neabejotina reaktyvavimo arba susirgimo aktyvia tuberkulioze rizika, prieš pradėdamas gydymą šiais vaistais, visi pacientai turi būti tiriami dėl galimos latentinės arba aktyvios tuberkuliozės (pav.).

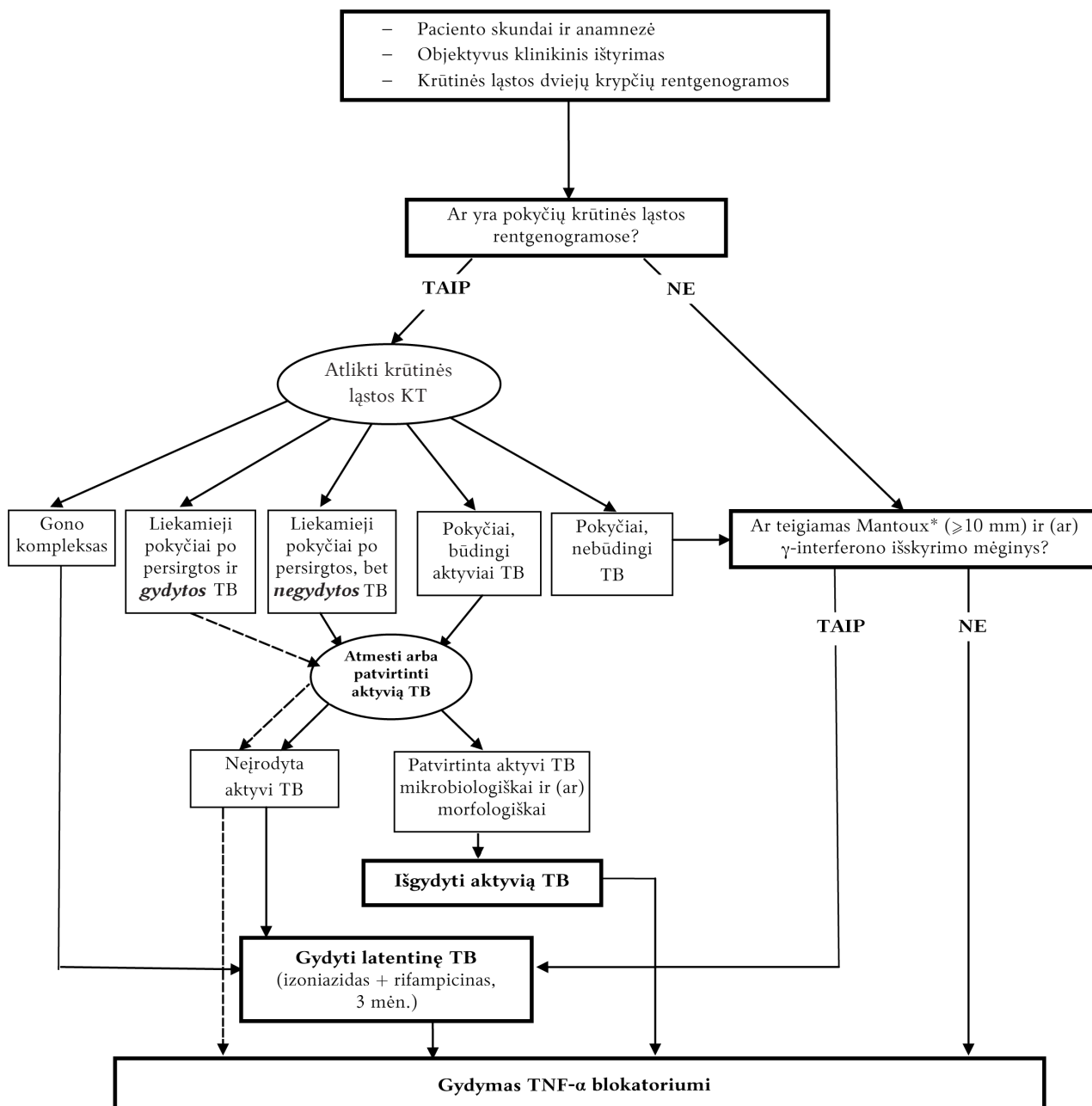
Turi būti įvertinti:

**Paciento skundai:** kosulys, skrepliavimas, atsikosėjimas krauju, karščiavimas, padidėjęs prakaitavimas, silpnumas, skausmas krūtinėje, dusulys ir kt.

**Anamnezė:** pacientas, sirgęs patvirtinta tuberkulioze, arba jam skirtas pilnas prieštuberkuliozinis gydymas, arba gydymas buvo nutrauktas anksčiau laiko, arba pacientas niekada negydytas; neabejotinas kontaktas su tuberkulioze sergančiais asmenimis; ankstesnis arba dabartinis imunosupresinis gydymas; BCG vakcinacija; ankstesnių Mantoux mėginių rezultatai.

**Radiologinis krūtinės ląstos ištyrimas:** dviejų kryptų rentgenogramose, radus pokyčių, pagal kuriuos galima įtarti specifinius (po)tuberkuliozinius pokyčius, atliekama ir krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija.

**Mantoux arba  $\gamma$ -interferono išskyrimo mėginys (QuantiFERON<sup>®</sup>-TB GOLD in Tube, T-SPOT<sup>®</sup>. TB).** Šie mėginiai atliekami nesant radiologinių (po)tuberkuliozinių pokyčių. Mantoux mėginys atliekamas, jei nėra galimybės atlikti  $\gamma$ -interferono išskyrimo mėginio, vartojant 5 TV tuberkuliną. Rezultatai vertinami po 48–72 val. Kadangi pacientai iki primant sprendimą dėl TNF- $\alpha$  blokatoriaus skyrimo paprastai yra imunosupresinės būklės (vartoja imuninę sistemą slopinamuosius vaistus, pati reumatine



Pav. Tuberkuliozės prevencijos ir gydymo algoritmas skiriant naviko nekrozės faktoriaus alfa blokatorių  
KT – kompiuterinė tomografija, TB – tuberkuliozė, TNF – naviko nekrozės faktorius, angl. *tumor necrosis factor*.  
\*Mantoux mėginys atliekamas su 5 TV tuberkulino; mėginys laikomas teigiamu, kai papulės diametras  $\geq 10$  mm.

liga gali pasireikšti anergine būkle), Mantoux mėginys laikomas teigiamu, kai papulės diametras  $\geq 10$  mm, o tai gali padidinti šio mėginio diagnostinį jautrumą.  $\gamma$ -interferono išskyrimo mėginių rezultatai vertinami pagal gamintojo rekomendacijas.

**Mikrobiologinis, morfologinis biologinių bandinių tyrimas.** Kiekvienas pacientas, kuriam įtariama *M. tuberculosis* infekcija (kliniškiniai simptomai, krūtinės ląstos radiologiniai pokyčiai), turi būti tiriamas dėl aktyvios tuberkuliozės. Tuo tikslu imami kvėpavimo takų biologiniai bandiniai: skrepliai, as-

piratas iš bronchų, bronchoalveolinio lavažo skystis, pleuros ertmės skystis, bronchų, pleuros arba plaučių audinio biopsatas. Įtariant ekstrapulmoninę tuberkuliozė, atliekami atitinkamo organo arba sistemos diagnostiniai tyrimai. Tuberkuliozės diagnozė patvirtinama mikrobiologiniu ir (ar) morfologiniu metodu. Nustačius tuberkuliozė, pacientas gydomas pagal Lietuvoje galiojantį gydymo protokolą.

**Kontraindikacijos gydyti TNF- $\alpha$  blokatoriais:**

**Absoliuti** – aktyvi tuberkuliozė. Gydymas TNF- $\alpha$  blokatoriumi galimas tik visiškai ir sėkmingai baigus

prieštuberkuliozinę gydymą.

*Reliatyvi* – anksčiau mikrobiologiškai arba morfologiškai patvirtinta ir išgydyta tuberkuliozė.

Šiais atvejais sprendimas dėl gydymo TNF- $\alpha$  blokatoriumi turi būti priimtas individualiai, atmetus aktyvios tuberkuliozės galimybę, įvertinus planuojamo gydymo naudos ir žalos santykį, atsižvelgiant į paciento amžių, alkoholinių gėrimų vartojimą, kepenų ligas, kitus tuberkuliozės rizikos veiksnius. Priėmus sprendimą gydyti TNF- $\alpha$  blokatoriumi, chemoprofilaktika šiems pacientui neskiriama.

**Indikacijos latentinės tuberkuliozės gydymui** (paneigus aktyvią tuberkuliozę):

Krūtinės ląstos radiologiniai liekamieji reiškiniai po galimai persirgtos, bet negydytos tuberkuliozės: Gono kompleksas, lokali fibrozė plaučių viršūnėse ir kt. (šiuo atveju Mantoux arba  $\gamma$ -interferono išskyrimo mėginio atlikti nereikia) arba

nėra krūtinės ląstos radiologinių potuberkuliozinių pokyčių, bet teigiamas Mantoux ar  $\gamma$ -interferono išskyrimo mėginys.

**Latentinės tuberkuliozės gydymas.** Lietuvoje gydymas tik izoniazidu arba rifampicinu netaikytinas dėl didelio atsparumo šiems vaistams. Rekomenduojama skirti 3 mėn. trukmės kursą dviem preparatais – rifampicinu (10 mg/kg/d., maksimali paros dozė – 600 mg) ir izoniazidu (5 mg/kg/d.,

maksimali paros dozė – 300 mg). Gydymas TNF- $\alpha$  blokatoriumi pradedamas ne anksčiau kaip 1 mėn. nuo latentinės tuberkuliozės gydymo pradžios.

**Ligonio stebėseną gydant ir baigus gydymą TNF- $\alpha$  blokatoriais.** Dėl galimos tuberkuliozės reaktyvacijos arba infekavimo pacientas, kuris gydomas TNF- $\alpha$  blokatoriumi, pirmaisiais metais stebimas kas 3 mėn., vėliau – vieną kartą per metus. Baigus gydymą TNF- $\alpha$  blokatoriumi, pacientas dėl galimos tuberkuliozės stebimas dar 3 mėn. Stebėseną vykdo centro gydytojas pulmonologas, atitinkantis anksčiau nurodytus kvalifikacinius reikalavimus. Atsiradus klinikinių simptomų arba (ir) naujų krūtinės ląstos radiologinių pokyčių, kuriais remiantis galima įtarti *M. tuberculosis* infekciją, atliekami papildomi diagnostiniai tyrimai dėl galimos aktyvios tuberkuliozės. Gydant TNF- $\alpha$  blokatoriumi, Mantoux arba  $\gamma$ -interferono išskyrimo mėginių diagnostinė vertė nenustatyta, todėl jie neatliekami. Įtarus tuberkuliozę, gydymas TNF- $\alpha$  blokatoriumi *sustabdomas* iki tuberkuliozės paneigimo, jei tuberkuliozė diagnozuojama (mikrobiologiškai arba morfologiškai), gydymas TNF- $\alpha$  blokatoriumi *nutraukiamas* ir skiriamas gydymas pagal Lietuvoje galiojantį tuberkuliozės gydymo protokolą.

#### Dėl interesų konflikto

Autoriai patvirtina neturintys interesų konflikto.

## Recommendations for the Prevention and Management of Tuberculosis in Patients Treated With Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors: A Consensus of Lithuanian Pulmonologists and Rheumatologists

Kęstutis Malakauskas<sup>1</sup>, Rolandas Zablockis<sup>2</sup>, Algirdas Venalis<sup>3</sup>, Irena Butrimienė<sup>3</sup>, Asta Baranauskaitė<sup>4</sup>, Remigijus Voldemaras Nargėla<sup>2</sup>, Raimundas Sakalauskas<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonology and Immunology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences,

<sup>2</sup>Clinic of Chest Diseases, Allergology, and Radiology, Vilnius University,

<sup>3</sup>Clinic of Rheumatology, Traumatology-Orthopedics and Reconstructive Surgery, Vilnius University,

<sup>4</sup>Department of Rheumatology, Medical Academy, Lithuanian University of Health Sciences, Lithuania

**Key words:** rheumatic diseases; tumor necrosis factor alpha inhibitors; tuberculosis; prevention; treatment.

**Summary.** Patients receiving tumor necrosis factor alpha inhibitors for the treatment of rheumatic diseases (rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, ankylosing spondylitis) are at high risk of developing tuberculosis during treatment. This article gives the recommendations for the prevention and management of tuberculosis in patients with rheumatic diseases before initiating therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors. They are adapted considering the high prevalence of tuberculosis, high drug resistance of *Mycobacterium tuberculosis*, and extensive bacille Calmette-Guérin vaccination against tuberculosis in Lithuania. In order to reduce the risk of tuberculosis, the screening should be done before starting antitumor necrosis factor alpha therapy. This includes complete medical history and posterior-anterior, lateral chest radiography. Tuberculin skin test using the Mantoux method with 5 tuberculin units and interferon-gamma release assay should be performed in patients without posttuberculous radiological lesions. If Ghon's complex or untreated posttuberculous lesions are present, or if the results the Mantoux test or interferon-gamma release assay are positive, the patient should be treated for latent tuberculosis. For the treatment of latent tuberculosis, isoniazid and rifampicin are given for 3 months, and the introduction of antitumor necrosis factor alpha therapy is delayed at least for one month. In cases of suspected active *Mycobacterium tuberculosis* infection, tuberculosis should be confirmed microbiologically or morphologically, and adequate antituberculosis treatment should be initiated.

**Literatūra**

- Keane J, Gershon S, Wise RP, Mirabile-Levens E, Kasznica J, Schwieterman WD, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001;345(15):1098-104.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-7.
- Wolfe F, Michaud K, Anderson J, Urbansky K. Tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis and the effect of infliximab therapy. *Arthritis Rheum* 2004;50:372-9.
- Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-8.
- Denis M. Tumor necrosis factor and granulocyte macrophage-colony stimulating factor stimulate human macrophages to restrict growth of virulent *Mycobacterium avium* and to kill avirulent *M. avium*: killing effector mechanism depends on the generation of reactive nitrogen intermediates. *J Leukoc Biol* 1991;49:380-7.
- Kindler V, Sappino AP, Grau GE, Piguët PF, Vassalli P. The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 1989;56:731-40.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-5.
- Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006;43:717-22.
- Carmona L, Gómez-Reino JJ, Rodríguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gómez E, Mola EM, et al. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum* 2005;52:1766-72.
- Sichletidis L, Settas L, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006;10:1127-32.
- Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, FitzGerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax* 2002;57:804-9.
- Tissot F, Zanetti G, Francioli P, Zellweger JP, Zysset F. Influence of bacille Calmette-Guérin vaccination on size of tuberculin skin test reaction: to what size? *Clin Infect Dis* 2005;40:211-7.
- Westhovens R, Yocum D, Han J, Berman A, Strusberg I, Geusens P, et al. The safety of infliximab, combined with background treatments, among patients with rheumatoid arthritis and various comorbidities: a large, randomized, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2006;54:1075-86.
- Piana F, Codecasa LR, Cavallerio P, Ferrarese M, Migliori GB, Barbarano L, et al. Use of a T-cell based test for detection of TB infection among immunocompromised patients. *Eur Respir J* 2006;28:31-4.
- Lee JY, Choi HJ, Park IN, Hong SB, Oh YM, Lim CM, et al. Comparison of two commercial interferon gamma assays for diagnosing *Mycobacterium tuberculosis* infection. *Eur Respir J* 2006;28:24-30.
- Bartalesi F, Vicidomini S, Goletti D, Fiorelli C, Fiori G, Melchiorre D, et al. QuantiFERON-TB Gold and the TST are both useful for latent tuberculosis infection screening in autoimmune diseases. *Eur Respir J* 2009;33:586-93.
- Menzies D, Pai M, Comstock G. Meta-analysis: new tests for the diagnosis of latent tuberculosis infection: areas of uncertainty and recommendations for research. *Ann Intern Med* 2007;146:340-54.
- Beglinger C, Dudler J, Mottet C, Nicod L, Seibold F, Villiger PM, et al. Screening for tuberculosis infection before initiation of anti-TNF- $\alpha$  therapy. *SWISS Med Wkly* 2007;137:621-2.
- BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. British Thoracic Society Standards of Care Committee. *Thorax* 2005;60:800-5.
- Diel R, Hauer B, Loddenkemper R, Manger B, Krüger K. Empfehlungen für das Tuberkulose-Screening vor Gabe von TNF- $\alpha$ -Inhibitoren bei rheumatischen Erkrankungen. *Z Rheumatol* 2009;68:411-6.
- Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, Duarte R, Santos MJ, Villar M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in inflammatory joint diseases candidates for therapy with tumor necrosis factor alpha inhibitors: March 2008 update. *Acta Reumatol Port* 2008;33:77-85.
- Mariette X, Salmon D. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 2003;62:791.
- Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, Rieder HL, Ehlers S, Milburn HJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010;36:1185-206.
- Multidrug and extensively drug-resistant TB (M/XDR-TB): 2010 Global report on surveillance and response. Geneva: World Health Organization; 2010.
- Davidavičienė E, Danila E, Naujokaitė A, Nargėla R, Sakalauskas R, Sosnovskaja A, ir kt. Plaučių tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo metodinės rekomendacijos. (Rekomendacijos for diagnosis and treatment of pulmonary tuberculosis.) Vilnius; 2009.

*Straipsnis gautas 2010 07 07, priimtas 2011 03 17*

*Received 7 July 2010, accepted 17 March 2011*

### Gydytojų dėmesiui

Pranešimai VVKT faksu apie pastebėtas nepageidaujamas reakcijas į vaistą nemokami.

**Nemokamas fakso numeris: 8 800 20131**

Pranešimo formą galima rasti internete VVKT puslapyje adresu

<http://www.vvkt.lt/IKTK/default.htm>