

Latentinės tuberkuliozės infekcijos diagnostika ir gydymas prieš skiriant tumoro nekrozės faktoriaus alfa inhibitorius (Lietuvos pulmonologų, reumatologų ir gastroenterologų sutarimas)

DIAGNOSIS AND TREATMENT OF LATENT TUBERCULOSIS INFECTION PRIOR TO ADMINISTRATION OF TUMOR NECROSIS FACTOR ALPHA INHIBITORS (A CONSENSUS OF LITHUANIAN PULMONOLOGISTS, RHEUMATOLOGISTS AND GASTROENTEROLOGISTS)

LIETUVOS PULMONOLOGŲ IR ALERGOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS PULMONOLOGŲ DRAUGIJA
LIETUVOS REUMATOLOGŲ ASOCIACIJA
LIETUVOS GASTROENTEROLOGŲ DRAUGIJA

KĘSTUTIS MALAKAUSKAS¹ (REDAKTORIUS), SKAIDRIUS MILIAUSKAS¹, EDVARDAS DANILA², ROLADAS ZABLOCKIS², ASTA BARANAUSKAITĖ³, IRENA BUTRIMIENĖ⁴, JUOZAS KUPČINSKAS⁵, JONAS VALANTINAS⁶

¹LSMU MA Pulmonologijos klinika, ²VU MF Klinikinės medicinos instituto Krūtinės ligų, imunologijos ir alergologijos klinika, ³LSMU MA Reumatologijos klinika, ⁴VU MF Klinikinės medicinos instituto Reumatologijos, ortopedijos, traumatologijos ir rekonstrukcinės chirurgijos klinika, ⁵LSMU MA Gastroenterologijos klinika, ⁶VU MF Klinikinės medicinos instituto Gastroenterologijos, nefrourologijos ir chirurgijos klinika

Santrauka. Sergantieji lėtinėmis uždegiminėmis ligomis (reumatoidiniu artritu, ankilozuojančiu spondilitu, psoriaze ir psoriaziniu artritu, Krono liga, opiniu kolitu) ir vartojantys tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) inhibitorius (infliksimabą, etanerceptą, adalimumabą, golimumabą, certolizumabo pegolį) turi iki 10 kartų didesnę aktyvios tuberkuliozės (TB) riziką. Todėl, prieš pradėdant gydymą TNF- α inhibitoriumi, pacientą būtina iširti dėl galimos latentinės tuberkuliozės infekcijos (LTBI) ir aktyvios TB. Diagnozuavus LTBI, prevencinis gydymas skiriamas visiems pacientams, kuriems planuojamas gydymas TNF- α inhibitoriumi.

Reikšminiai žodžiai: latentinė tuberkuliozės infekcija, tumoro nekrozės faktoriaus alfa inhibitoriai, prevencinis gydymas.

Summary. Patients with chronic inflammatory diseases (rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriasis and psoriatic arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis) receiving concomitant treatment with tumor necrosis factor alpha (TNF- α) inhibitors (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol) have up to 10 times greater risk of developing active tuberculosis (TB). Therefore, patients should be evaluated for potential latent tuberculosis infection (LTBI) and active TB before initiating therapy with TNF- α inhibitors. Once LTBI is diagnosed, preventive treatment should be administered to all patients who are undergoing treatment with a TNF- α inhibitor.

Keywords: latent tuberculosis infection, tumor necrosis factor alpha inhibitors, preventive treatment.

ĮVADAS

Latentinė tuberkuliozės infekcija (LTBI) yra būklė, kuriai būdingas nuolatinis imuninis atsakas į stimuliaciją *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) antigenais, nesant klinikinių aktyvios tuberkuliozės

(TB) požymių. Šis imuninis atsakas gali būti tiriamas tuberkulino arba interferono- γ išskyrimo mėginiais. Svarbu žinoti, kad patvirtintas (teigiamas) imuninis atsakas į *M. tuberculosis* antigeną(-us) nerodo, kad tiriamojo organizme yra gyvų tuberkuliozės mikobak-

terijų, o tik patvirtina tokią tikimybę. Tačiau teigiamo atsako nebuvimas beveik paneigia tikimybę, kad žmogaus organizme yra gyvų tuberkuliozės mikobakterijų.

Manoma, kad pasaulyje yra 1,7 mlrd. žmonių, kuriems yra LTBI, o tai sudaro ketvirtadalį Žemės gyventojų. Šalyse, kuriose TB paplitimas yra didelis, vykdoma *Bacillus Calmette-Guérin* (BCG) vakcinacija, LTBI paplitimas gali siekti net 40 proc. Manoma, kad Lietuvoje gyventojų, kuriems yra LTBI, skaičius siekia 700 000–800 000.

4–6 proc. žmonių per visą jų gyvenimą LTBI progresuoja į aktyvią *M. tuberculosis* infekciją. Pacientams, sergantiems cukriniu diabetu, lėtiniu inkstų nepakankamumu, vartojantiems intraveninius narkotikus, LTBI progresavimo į aktyvią TB rizika yra vidutinė – 1,3–3 kartus didesnė, palyginus su asmenimis be rizikos veiksnių. O asmenims, kuriems yra LTBI, užsikrėtusiems žmogaus imunodeficitu virusu (ŽIV), vartojantiems imunosupresinius vaistus (pvz., gliukokortikoidus, tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF- α) inhibitorius), sergantiems silikoze arba esant potuberkulioziniam radiologiniams pokyčiams plaučiuose – ši rizika yra didelė – 3–10 kartus didesnė, palyginus su asmenimis be rizikos veiksnių. Todėl pacientai, sergantys lėtinėmis uždegiminėmis ligomis (reumatoidiniu artritu, ankiizuojančiu spondilitu, psoriaze ir psoriaziniu artritu, Krono liga, opiniu kolitu) ir kuriems planuojamas gydymas TNF- α inhibitoriumi (infliksimabu, etanerceptu, adalimumabu, golimumabu, certolizumabo pegoliu), turi būti ištirti dėl galimos latentinės ir aktyvios *M. tuberculosis* infekcijos. Diagnozavus LTBI, visiems jiems skirtinas prevencinis gydymas.

TNF- α yra labai svarbus granulomų, kaip imuninio gynybinio atsako prieš *M. tuberculosis* infekciją formavimui, taip apribojant infekcijos plitimą (diseminaciją). Vartojant TNF- α inhibitorius, sumažėja TNF- α koncentracija organizme, o tai lemia granulomų struktūros vientisumo praradimą ir infekcijos išplitimą. Dažnai TB pasireiškia atipiškai ne plaučių (60 proc. atvejų) arba diseminuota (25 proc. atvejų) infekcijos forma, o šių pacientų mirštamumas siekia net 17 proc. *M. tuberculosis* infekcijos reaktyvacija, ypač vartojant infliksimabą, dažniausiai įvyksta per pirmus 3–6 gydymo mėnesius. Vėliau išsivysčiusi aktyvi TB gali būti dėl vėlyvos reaktyvacijos arba naujai įgytos *M. tuberculosis* infekcijos. Gydant etanerceptu arba adalimumabu, laiko mediana yra 3–4 kartus ilgesnė negu gydant infliksimabu ir dažniau susijusi su *de novo* reinfekcija *M. tuberculosis*. Vartojančiųjų infliksimabą arba adalimumabą TB rizika yra 3–4 kartus didesnė nei vartojančiųjų etanerceptą. Jei kartu su TNF- α inhibitoriumi skiriamas ir imunosupresinis gydymas azatioprinu arba metotreksatu, TB rizika padidėja net 13 kartų. Todėl, esant didelei TB rizikai, tačiau būtinybei skirti biologinį gydymą, tikslinga pasirinkti etanerceptą arba kito veikimo mechanizmo biologinį vaistą.

Pirmosios Lietuvos rekomendacijos apie TB prevenciją ir gydymą, skiriant TNF- α inhibitorius, buvo publikuotos 2011 m. Per šį laikotarpį pasirodė naujos Pasaulio sveikatos organizacijos parengtos LTBI diagnostikos ir gydymo rekomendacijos, specialius leidinius, skirtus TB, tarp jų ir LTBI, parengė Europos respiratologų draugija bei Amerikos krūtinės draugija kartu su Amerikos infekcinių ligų draugija. Be to, Lietuvoje sukaupta pakankama pacientų, kuriems buvo skirtas gydymas TNF- α inhibitoriais, gydymo patirtis. Todėl atsirado poreikis papildyti ankstesnes rekomendacijas nauja mokslinė ir klinikinė informacija.

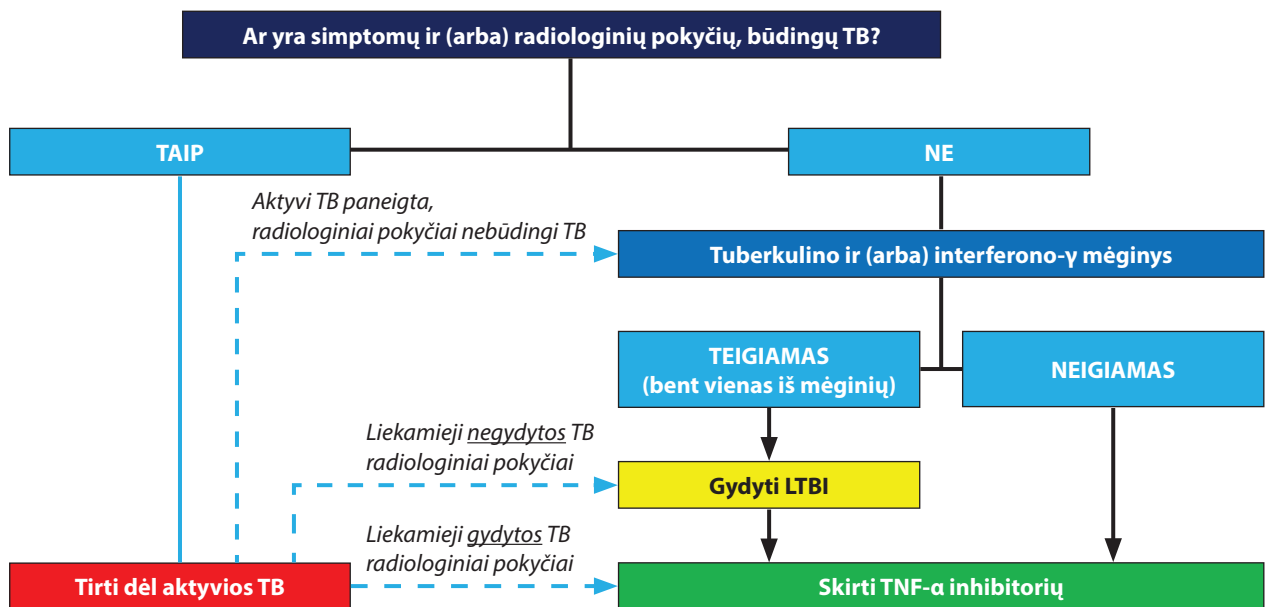
LATENTINĖS TUBERKULIOZĖS INFEKCIJOS DIAGNOSTIKA

Bendrieji principai. Kadangi pacientams, vartojantiems TNF- α inhibitorių, egzistuoja neabejotina reaktyvavimo arba aktyvios TB rizika, prieš pradėdant gydymą šiais vaistais, visi pacientai turi būti konsultuojami gydytojo pulmonologo dėl galimos LTBI, o esant klinikinėms prielaidoms – tiriami dėl aktyvios TB (1 pav.). Dėl to reikia įvertinti tokius paciento skundus, kaip kosulys, skrepliavimas, kraujo iškosėjimas, karščiavimas, naktinis prakaitavimas, silpnumas, krūtinės skausmas, dusulys, svorio kritimas. Renkant anamnezę, reikia atkreipti dėmesį į tai, ar pacientas yra sirgęs aktyvia TB, ar jam buvo baigtas visas prieštuberkuliozinio gydymo kursas, ar gydymas buvo nutrauktas anksčiau laiko, ar pacientas niekada negydytas; ar buvo patvirtintas kontaktas su TB sergančiais asmenimis; ar skiriamas imunosupresinis gydymas; ar atlikta BCG vakcinacija; ankstesnių tuberkulino ir interferono- γ išskyrimo mėginių rezultatai. Visiems pacientams, kuriems planuojamas gydymas TNF- α inhibitoriumi, reikia atlikti dviejų krypčių krūtinės ląstos rentgenogramas. Radus pokyčių, pagal kuriuos galima įtarti specifinius tuberkuliozinius pokyčius, gydytojas pulmonologas sprendžia dėl krūtinės ląstos kompiuterinės tomografijos atlikimo. Kiekvienam pacientui, kuriam įtariama aktyvi *M. tuberculosis* infekcija (yra klinikinių simptomų, krūtinės ląstos radiologinių pokyčių), mikrobiologiškai turi būti tiriami kvėpavimo takų biologiniai mėginiai: skrepliai, aspiratas iš bronchų, bronchoalveolinio lavažo skystis, bronchų arba plaučių audinio biopsatas.

Įtariant ne plaučių TB, atliekami atitinkamo organo arba sistemos diagnostiniai tyrimai.

LTBI diagnostiniai mėginiai. Daugelį metų **tuberkulino mėginys** buvo pagrindinis LTBI diagnostinis metodas. Tuberkulinas yra išgryninto baltymo derivatas, išskirtas iš *M. tuberculosis* kultūros, turintis įvairių antigenų, bendrų *M. tuberculosis* ir kitoms mikobakterijoms, iš dalies ir BCG vakcinai. Todėl mėginio specifiskumas nėra aukštas, pvz., vakcinuotiems nuo TB tuberkulino mėginio specifiskumas yra tik 60 proc. Tačiau praėjus daugiau kaip 10 metų po

Rekomendacijos



1 pav. Latentinės tuberkuliozės infekcijos (LTBI) diagnostikos ir gydymo algoritmas prieš skiriant tumoro nekrozės faktoriaus alfa (TNF-α) inhibitorių

- Tuberkulino mėginys laikomas teigiamu, kai sukietėjimo skersmuo ≥ 10 mm, esant paciento imunosupresinei būklei – ≥ 5 mm.
- Jei tuberkulino mėginys yra neigiamas, tačiau yra didelė rizika LTBI progresuoti į aktyvią tuberkuliozę (TB) (pvz., vartoja imunosupresinius vaistus), atlikti interferono- γ išskyrimo mėginį.
- Jei tuberkulino mėginys yra teigiamas, tačiau neseniai buvo atlikta BCG vakcinacija (< 10 m.), atlikti interferono- γ išskyrimo mėginį.
- Įtariant aktyvią TB, atliekama krūtinės łaštos kompiuterinė tomografija, skreplių tyrimas dėl TB, prireikus – bronchoskopija ir bronchų sekreto, bronchoalveolinio lavažo skysčio mikrobiologinis tyrimas dėl TB, plaučių audinio biopsija.
- Gydytos TB atveju privaloma turėti dokumentus iš gydymo įstaigos, patvirtinančius skirtą gydymą, jo trukmę ir išeitį.

BCG vakcinacijos, jos poveikis imuniniam atsakui į tuberkuliną mažėja. Mėginio specifiškumą mažina netuberkuliozės mikobakterijų infekcija, galimi klaidingai teigiami rezultatai dėl anksčiau atlikto tuberkulino mėginio stimuliuojamojo poveikio (angl. *booster effect*). Tuberkulino mėginio jautrumas asmenims, kuriems anksčiau buvo diagnozuota ir gydyta TB, yra aukštas – 95–98 proc. Tačiau mėginio jautrumas yra žemesnis vartojantiems imunosupresinius vaistus (pvz., prednizolono > 15 mg/d. ≥ 4 sav., TNF- α inhibitorių), asmenims, neseniai infekuotiems *M. tuberculosis* (iki 6–8 sav.), esant išplitusiai arba diseminuotai TB, neseniai vakcinuotiems priešvirusine vakcina. Mėginio jautrumą mažina asmens nepakankama mityba, esanti ŽIV infekcija, nesena virusinė arba bakterinė infekcija. Taip pat galimos tuberkulino mėginio atlikimo klaidos, jo rezultatų vertinimo subjektyvumas.

Tuberkulino mėginys suaugusiesiems atliekamas naudojant 5 TV tuberkuliną. Labai svarbu teisingai atlikti bei įvertinti mėginį. Tuberkulinas išvirkščiamas į delninio dilbio, paprastai kairiojo, paviršiaus vidurinę trečdalį tarp odos sluoksnių, naudojant 0,36 mm arba 0,46 mm skersmens (26G ar 28G) adatą su švirškštu, tiksliai sušvirškšiant 0,1 ml tuberkulino. Jei injekcija atliekama teisingai, susidaro 6–10 mm skersmens odos pakilimas. Tuberkulino mėginys vertinamas po 48–72 val. Pacientas turi būti informuotas, kad injekcijos

vieta iki vertinimo turi būti išlaikoma švari, nedrėkinama, oda nedirginama, nekasoma ir pan. Vertinimas atliekamas esant geram apšvietimui, tiriamojo ranka šiek tiek sulenkta per alkūnę. Po apžiūros palpacijos būdu vertinamas sukietėjimas (induracija) – pakeltas, sukietėjęs odos plotas ar patinimas. Sukietėjimo skersmuo matuojamas skersai dilbio ašies (įvertinama milimetrais). Eritema (paraudimas) nevertinami. Mėginys laikomas teigiamu, kai sukietėjimo skersmuo ≥ 10 mm, esant paciento imunosupresinei būklei – ≥ 5 mm.

LTBI diagnostikai taip pat naudojami **interferono- γ išskyrimo mėginiai**: QuantiFERON®-TB Gold Plus (Qiagen, Hildenas, Vokietija) ir T-SPOT®.TB (Oxford Immunotec, Abingdonas, Jungtinė Karalystė), kai, stimuliuojant specifiniais *M. tuberculosis* antigenais, tiriamas interferono- γ išskyrimas visame kraujo mėginyje arba selektyviai T-limfocitų. Atliekant interferono- γ išskyrimo mėginius, rečiau pasitaiko klaidingai neigiamų rezultatų nei atliekant tuberkulino mėginį. Tačiau, neturint „auksinio“ LTBI diagnostinio mėginio, sudėtinga įvertinti tikrąjį interferono- γ išskyrimo mėginių jautrumą.

Šiuo metu Lietuvoje atliekamas QuantiFERON®-TB Gold Plus mėginys, kuris yra naujesnė QuantiFERON®-TB Gold-in Tube mėginio versija, papildyta antigenais, sukeliančiais ne tik CD4 T-limfocitų, bet ir CD8 T-limfocitų atsaką. Tuo tikslu naudojamas peptidų mišinys, kuris imituoja ESAT-6 ir CFP-10 proteinus,

būdingus *M. tuberculosis* bakterijoms. Šių proteinų – ESAT-6 ir CFP-10 – nėra BCG vakcinoje ir daugumoje netuberkuliozės mikobakterijų, išskyrus *M. kansasii*, *M. szulgai* ir *M. marinum*. Asmenims, kurie buvo skiepyti BCG vakcina, QuantiFERON®-TB Gold Plus mėginys pasižymi didesniu specifiškumu (98 proc.), palyginus su tuberkulino mėginiu (60 proc.), kai anksčiau nevakcinuotiems asmenims abiejų mėginių specifiškumas yra vienodai aukštas.

Svarbu žinoti, kad nei tuberkulino, nei interferono-γ išskyrimo mėginiai nepadedą atskirti aktyvios TB nuo LTBI.

Diagnozės formulavimas ir kodavimas. Greta LTBI diagnozės nurodomi ir metai, kai buvo baigtas visas LTBI gydymo kursas. Svarbu žinoti, kad LTBI sergantis asmuo nėra registruojamas kaip sergantis aktyvia TB, t. y. nėra TB atvejis.

- Latentinė tuberkuliozės infekcija (2019 m.) (*Infectio tuberculosis latens*), R76.1.

LATENTINĖS TUBERKULIOZĖS INFEKCIJOS GYDYMAS

LTBI gydymas skiriamas tik vieną kartą gyvenime, siekiant sumažinti *M. tuberculosis* infekcijos reaktyvacijos galimybę. Nustatyta, kad LTBI gydymas vidutiniškai 65 proc. sumažina TB reaktyvacijos riziką, palyginus su asmenimis, kuriems prevencinis gydymas nebuvo skirtas. Tačiau šis gydymas neapsaugo nuo pakartotinio užsikrėtimo *M. tuberculosis*. Asmenims, kuriems anksčiau buvo pabaigtas visas aktyvios TB gydymas, LTBI gydymas vėliau neskiriamas.

LTBI gydymą skiria gydytojas pulmonologas. LTBI gydyti galima vienu ar dviem vaistais nuo TB (1 lentelė). Dėl trumpesnės gydymo trukmės, geresnio vaistų

vartojimo režimo laikymosi, esant panašiam gydymo veiksmingumui bei toksiškumui (palyginus su izoniazidu 6 mėn. gydymo kursu), rekomenduojama skirti 3 mėn. trukmės gydymą izoniazidu su rifampicinu. Gydymą TNF-α inhibitoriumi galima pradėti iš karto pradėjus LTBI gydymą. Esant abejonių dėl vaistų nuo TB toleravimo, TNF-α inhibitorių galima skirti vėliau, praėjus 1–2 savaitėms nuo LTBI gydymo pradžios.

Sunkiausias ir santykinai dažnas vaistų nuo TB sukeltas nepageidaujamas poveikis yra hepatitas. Vartojant kartu izoniazidą ir rifampiciną, hepatitas pasitaiko maždaug 3 proc. atvejų. Dažniausiai pasitaiko vyresniems kaip 35 metų amžiaus asmenims, piktnaudžiaujantiems alkoholiu, sergantiems arba sirgusiems virusiniu hepatitu, vartojantiems kitus hepatotoksiškai veikiančius vaistus. Hepatitas diagnozuojamas, kai kraujo alanininės aminotransferazės (ALT) arba asparagininės aminotransferazės (AST) aktyvumas padidėja tris kartus daugiau nei viršutinė normos riba ir yra klinikinių hepatito simptomų (dispepsija, pilvo skausmas, gelta, tamsus šlapimas, apetito sumažėjimas ir kt.) arba AST aktyvumas padidėja penkis kartus daugiau nei viršutinė normos riba. Diagnozavus hepatitą, būtina nutraukti izoniazido ir (arba) rifampicino skyrimą. Būklei pagerėjus ir AST aktyvumui esant mažesniai kaip dviguba viršutinė normos riba, reikėtų spręsti dėl LTBI gydymo atnaujinimo.

PACIENTO STEBĖSENA GYDANT TUMORO NEKROZĖS FAKTORIAUS ALFA INHIBITORIUMI

Dėl galimos TB reaktyvacijos arba infekavimo *M. tuberculosis* būtina atidžiai stebėti galimus aktyvios infekcijos klinikinius simptomus, ypač ankstyvuojų gydymo TNF-α inhibitoriumi laikotarpiu. Pradėjus

1 lentelė. Latentinės tuberkuliozės infekcijos gydymo režimai

	Pirmaeilis gydymas	Antraeilis gydymas	
	Izoniazidas ir rifampicinas	Izoniazidas	Rifampicinas
Suaugusiųjų dozė	Izoniazidas: 5 mg/kg/d. (maksimali paros dozė – 300 mg) Rifampicinas: 10 mg/kg/d. (maksimali paros dozė – 600 mg)	5 mg/kg/d., maksimali paros dozė – 300 mg vaistą vartojant kasdien	10 mg/kg/d., maksimali paros dozė – 600 mg
Gydymo trukmė	3 mėn.	6 mėn.	4 mėn.
Dažniausi nepageidaujami poveikiai	Hepatitas Periferinis neuritas Bėrimas Trombocitopenija	Hepatitas Periferinis neuritas	Hepatitas Bėrimas Trombocitopenija
Pastabos	<ul style="list-style-type: none"> • Kas mėnesį tirti kepenų fermentus • Rekomenduojama vartoti pirodoksino 25–50 mg/d. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kas mėnesį tirti kepenų fermentus • 9 mėn. trukmės gydymą izoniazidu galima skirti esant plaučių fibroziniais pokyčiams • Rekomenduojama vartoti pirodoksino 25–50 mg/d. 	<ul style="list-style-type: none"> • Kas mėnesį tirti kepenų fermentus • Tik rifampicinas skirtinas buvus kontaktui su sergančiuoju izoniazidui atsparia tuberkulioze arba pasireiškus hepatotoksišiam izoniazido poveikiui

Rekomendacijos

skirti TNF- α inhibitorių, krūtinės ląstos rentgenogramos turi būti atliekamos po 6 mėn. nuo gydymo pradžios, po to – vieną kartą per metus. Pasireiškus galimiems aktyvios TB simptomams, krūtinės ląstos rentgenograma atliekama neatidėliotinai.

Gydant TNF- α inhibitoriais, tuberkulino arba interferono- γ išskyrimo mėginių diagnostinė vertė nežinoma, todėl LTBI diagnostikai jie neatliekami.

Įtarus aktyvią TB, pacientas nukreipiamas gydytojo pulmonologo konsultacijai, o gydymas TNF- α inhibitoriumi sustabdomas iki jos paneigimo. Jei diagnozuojama aktyvi TB, gydymas TNF- α inhibitoriumi nutraukiamas ir skiriamas gydymas pagal Lietuvoje galiojančias TB gydymo rekomendacijas. Gydymas TNF- α inhibitoriumi gali būti atnaujinimas tik baigus visą aktyvios TB gydymo kursą.

Kadangi TNF- α inhibitorių vartojimas didina ir netuberkuliozės mikobakterijų infekcijos riziką, nustačius šią infekciją, gydymas TNF- α inhibitoriumi sustabdomas. Ar atnaujinti gydymą TNF- α inhibitoriumi, sprendžiama individualiai.

LITERATŪRA

1. **Abubakar I, Drobniewski F, Southern J, Sitch AJ, Jackson C, Lipman M, et al.** Prognostic value of interferon- γ release assays and tuberculin skin test in predicting the development of active tuberculosis (UK PREDICT TB): a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis.* 2018; 18(10):1077–88.
2. **Ai JW, Ruan OL, Liu QH, Zhang WH.** Updates on the risk factors for latent tuberculosis reactivation and their managements. *Emerg Microbes Infect.* 2016; 5(2):e10.
3. **Ai JW, Zhang S, Ruan QL, Yu YQ, Zhang BY, Liu QH, et al.** The risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with tumor necrosis factor-alpha antagonist: a meta-analysis of both randomized controlled trials and registry/cohort studies. *J Rheumatol.* 2015; 42(12):2229–37.
4. **Arstikyte I, Butrimiene I, Zablockis R, Venalis A.** The value of the QuantiFERON TB Gold test in the identification of latent tuberculosis in rheumatic patients before treatment with TNF- α blockers in Vilnius University Hospital Santariskiu Clinics. *Scan J Rheumatol.* 2014; 43 (s127):44–45.
5. **Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, et al.** ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect.* 2018; 24(Suppl 2):S10–S20.
6. **Barcellini L, Borroni E, Brown J, Brunetti E, Campisi D, Castellotti PF, et al.** First evaluation of QuantiFERON-TB Gold Plus performance in contact screening. *Eur Respir J.* 2016; 48(5):1411–9.
7. **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(3):586–93.
8. **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(10):800–5.
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(3):522–8.
10. **Dutta NK, Karakousis PC.** Latent tuberculosis infection: myths, models, and molecular mechanisms. *Microbiol Mol Biol Rev.* 2014; 78(3):343–71.
11. **Edwards A, Gao Y, Allan RN, Ball D, de Graaf H, Coelho T, et al.** Corticosteroids and infliximab impair the performance

of interferon-gamma release assays used for diagnosis of latent tuberculosis. *Thorax.* 2017; 72(10):946–9.

12. **Goletti D, Petrone I, Ippolito G, Niccoli L, Nannini C, Cantini F, et al.** Preventive therapy for tuberculosis in rheumatological patients undergoing therapy with biological drugs. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2018; 16(6):501–12.
13. **Goletti D, Sanduzzi A, Delogu G.** Performance of the tuberculin skin test and interferon-gamma release assays: an update on the accuracy, cut-off stratification, and new potential immune-based approaches. *J Rheumatol Suppl.* 2014; 91:24–31.
14. **Houben RM, Dodd PJ.** The global burden of latent tuberculosis infection: a re-estimation using mathematical modelling. *PLoS Med.* 2016; 13(10):e1002152.
15. **Iannone F, Cantini F, Lapadula G.** Diagnosis of latent tuberculosis and prevention of reactivation in rheumatic patients receiving biologic therapy: international recommendations. *J Rheumatol Suppl.* 2014; 91:41–6.
16. **Lewinsohn DM, Leonard MK, LoBue PA, Cohn DL, Daley CL, Desmond E, et al.** Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines: Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis.* 2017; 64(2):111–5.
17. **Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, Diamanti AP, Lagan B, Gatta L, et al.** Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2014; 46(7):547–54.
18. **Malakauskas K, Zablockis R, Venalis A, Butrimienė I, Baranauskaitė A, Nargėla RV, ir kt.** Tuberkuliozės prevencijos ir gydymo rekomendacijos skiriant naviko nekrozės faktorius alfa blokatorius (Lietuvos pulmonologų ir reumatologų sutarimas). *Medicina (Kaunas).* 2011; 47(3):187–91.
19. **Pai M, Behr MA, Dowdy D, Dheda K, Divangahi M, Boehme CC, et al.** Tuberculosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2016; 2:16076.
20. **Park DI, Hisamatsu T, Chen M, Ng SC, Ooi CJ, Wei SC, et al.** Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 1: risk assessment. *Intest Res.* 2018; 16(1):4–16.
21. **Park DI, Hisamatsu T, Chen M, Ng SC, Ooi CJ, Wei SC, et al.** Asian Organization for Crohn's and Colitis and Asia Pacific Association of Gastroenterology consensus on tuberculosis infection in patients with inflammatory bowel disease receiving anti-tumor necrosis factor treatment. Part 2: management. *Intest Res.* 2018; 16(1):17–25.
22. **Rendon A, Goletti D, Matteelli A.** Diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection. In: Migliori GB, Bothamley G, Duarte R, Rendon A, editors. *Tuberculosis (ERS Monograph)*. Sheffield: European Respiratory Society; 2018. p. 381–98.
23. **Shim TS.** Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection in Patients with Inflammatory Bowel Diseases due to Initiation of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy. *Intest Res.* 2014; 12(1):12–9.
24. **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(5):1185–206.
25. **US Preventive Services Task Force.** Screening for Latent Tuberculosis Infection in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *JAMA.* 2016; 316(9):962–9.
26. **Winthrop KL, Baxter R, Liu L, Varley CD, Curtis JR, Baddley JW, et al.** Mycobacterial diseases and antitumor necrosis factor therapy in USA. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72(1):37–42.
27. **Wong SH, Gao Q, Tsoi KK, Wu WK, Tam LS, Lee N, et al.** Effect of immunosuppressive therapy on interferon- γ release assay for latent tuberculosis screening in patients with autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis. *Thorax.* 2016; 71(1):64–72.
28. **World Health Organization.** Global tuberculosis report 2018. Geneva: WHO; 2018.
29. **World Health Organization.** Latent tuberculosis infection: updated and consolidated guidelines for programmatic management. Geneva: WHO; 2018.
30. **Zablockis R, Danila E, Miliauskas S, Malakauskas K, Davidavičienė E, Vasiliauskienė E, ir kt.** Plaučių tuberkuliozės diagnostikos ir gydymo rekomendacijos. Vilnius; 2018.
31. **Zhang Z, Fan W, Yang G, Xu Z, Wang J, Cheng Q, et al.** Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- α antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open.* 2017; 7(3):e012567.