

CZU: 616.72-002:615.37+616-002.5-07

CONVERSIA TESTELOR-SCREENING PENTRU TUBERCULOZĂ ÎN TIMPUL TERAPIEI BIOLOGICE LA PACIENȚII CU MALADII ARTICULARE INFLAMATORII

Victoria SADOVICI-BOBEICĂ¹, Virginia ȘALARU²,
Tatiana ROTARU¹, Lucia MAZUR-NICORICI³,
Maria GARABAJIU¹, Corneliu BANAGA⁴,
Valeriu ISTRATI¹, Minodora MAZUR¹,

¹Departamentul Medicină Internă, disciplina Medicină internă – semiologie,

²Catedra Medicină de Familie, IP USMF Nicolae Testemițanu,

³Departamentul Medicină Internă, disciplina Cardiologie,

⁴IMSP Institutul de Cardiologie

Rezumat

Recomandările actuale privind frecvența retestărilor pentru tuberculoza (TBC) latentă la pacienții tratați cu remedii biologice au vizat țările cu incidență scăzută a TBC și nu este cert dacă se pot aplica în populații cu prevalență înaltă. Scopul cercetării a fost determinarea ratei de conversie a testului QT TB-Gold pe parcursul tratamentului cu remedii biologice la pacienții cu patologii inflamatorii articulare, pentru a determina frecvența oportună de efectuare a acestuia în condițiile asistenței medicale primare. Este un studiu prospectiv observațional, cu includerea a două loturi de pacienți: L₁ – tratament cu anti-TNFα; L₂ – tratament cu anti-IL6. Evaluarea în dinamică prin QT TB-Gold a presupus patru vizite: vizita baseline, 6, 12 și 24 de luni. Parametrul principal de rezultat a fost rata de conversie a testului QT TB-Gold la 6, 12 și 24 de luni. Aplicarea criteriilor de selecție a rezultat prin formarea a două loturi: L₁ – 24 pacienți cu artrită psoriazică, tratament cu anti-TNFα; L₂ – 23 pacienți cu artrită reumatoidă, tratament cu anti-IL6. Rata de TB latentă la bolnavii cu maladii articulare inflamatorii a fost de 22,12%. Incidența cumulativă a conversiei QT TB-Gold a fost de 10,65% la 6 luni, 2,38% la 12 luni și 4,87% la 24 de luni după inițierea tratamentului biologic, fără diferențe statistice semnificative între loturi. Odată cu inițierea tratamentului biologic, se recomandă screeningul TBC latente prin QT TB-Gold la toți pacienții, iar retestarea bolnavilor din țările cu o prevalență TBC înaltă se va efectua la 6 luni după debutul tratamentului, ulterior anual.

Cuvinte-cheie: tuberculoză latentă, QT TB-Gold, anti-TNFα, anti-IL6, artrită psoriazică, artrită reumatoidă

Summary

Conversion of tuberculosis screening tests during biological therapy in patients with inflammatory joint diseases

Current recommendations on the frequency of retests for latent tuberculosis (TBC) in patients treated with biological drugs were based on studies in low TB incidence populations and it is unclear whether they can be applied to high prevalence populations. The purpose of the study

was to determine the conversion rate of the QT TB-Gold test during the treatment with biological drugs in patients with joint inflammatory diseases, in order to determine the appropriate frequency for retest in primary care. Methods: prospective observational study in two groups of patients: G₁ – anti-TNFα and G₂ – anti-IL6 treatment. The QT TB-Gold was retested within 4 visits: baseline visit, at 6, 12 and 24 months. The main outcome parameter was the conversion rate of the QT TB-Gold test at 6, 12 and 24 months. Applying the selection criteria resulted in the formation of 2 groups: G₁ – 24 patients with psoriatic arthritis, treatment with anti-TNFα and G₂ – 23 patients with rheumatoid arthritis, anti-IL6 treatment. The latent rate of TB in patients with inflammatory joint disease was 22.12%. The cumulative incidence of QT TB-Gold conversion was 10.65% at 6 months, 2.38% at 12 months and 4.87% at 24 months after initiation of biological treatment, with no statistically significant differences between groups. Screening for latent TBC, by QT TB-Gold, is recommended in all patients at the initiation of biological treatment. The frequency of the retesting patients from high TBC prevalence countries will be performed at 6 months after the initiation of treatment, then annually.

Keywords: latent tuberculosis, QT TB-Gold, anti-TNFα, anti-IL6, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis

Резюме

Конверсия скрининговых тестов на туберкулез на фоне биологической терапии у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов

Текущие рекомендации о частоте повторных тестов на латентный туберкулез (ТБ) у пациентов, получающих биологические средства, основаны на исследованиях, проведенных в странах с низкой заболеваемостью туберкулезом, и неясно, могут ли они быть применимы у населения с высокой частотой заболевания. Цель исследования состояла в определении коэффициента конверсии теста QT TB-Gold во время лечения биологическими препаратами пациентов с воспалительными заболеваниями суставов для установления необходимой частоты его повторного выполнения в условиях первичной медицинской помощи. Обсервационное исследование включило две группы пациентов: лечение L1 – препараты анти-TNFα и L2-ингибиторы IL6. Оценка QT TB-Gold требовала 4 посещения: базовый визит, 6, 12 и 24 месяца. Основным параметром определения был коэффициент конверсии теста QT TB-Gold на этих визитах. Применение критериев отбора привело к разграничению 2 лотов: L1 – 24 пациента с псориатическим артритом и лечением препаратами анти-TNFα и L2 – 23 пациента с ревматоидным артритом и лечением ингибиторами IL6. Латентный уровень ТБ у пациентов с воспалительными заболеваниями суставов составил 22,12%. Кумулятивная частота конверсии QT TB-Gold составила 10,65% через 6 месяцев, 2,38% – 12 месяцев и 4,87% через 24 месяца после начала биологической терапии, без статистически значимых различий между лотами. При иницировании биологической терапии

всем пациентам рекомендуется скрининг на латентный туберкулез QT TB-Gold, а повторный его анализ, у пациентов в странах с высокой распространенностью ТБ, должен проводиться через 6 месяцев после начала лечения, а затем ежегодно.

Ключевые слова: латентный туберкулез, QT TB-Gold, анти-TNF α , анти-IL6, псориатический артрит, ревматоидный артрит

Introducere

Ultimul deceniu a fost marcat prin modificarea strategiei de tratament al bolilor articulare inflamatorii, odată cu apariția noilor terapii de bază, reprezentate de medicația biologică. Așadar, introducerea remediilor DMARD biologice anti-TNF α și non-anti-TNF α în recomandările terapeutice pentru artrita reumatoidă și/sau artrita psoriazică a revoluționat managementul acestor afecțiuni [1, 2]. Totodată, este cunoscut faptul că numeroase citokine proinflamatorii contribuie la apărarea organismului împotriva anumitor microorganisme. În ce privește factorul de necroză tumorală (TNF) α , acesta este cunoscut pentru influența contra microorganismelor intracelulare, printre care și *Mycobacterium Tuberculosis* [3–6].

Studiile anterioare au emis ipoteza riscului reactivării tuberculozei (TBC) latente la pacienții tratați cu remedii biologice, în special cu anti-TNF α . Totodată, în literatura de specialitate am găsit date incerte privind riscul reactivării TBC odată cu administrarea altor medicamente biologice, cum ar fi anti-IL-6, concluziile studiilor fiind contradictorii [6].

Conform literaturii de specialitate recente, metoda de screening recomandată pentru depistarea TBC latente este testul *Quantiferon (QT) TB-Gold*, acesta fiind superior testului intradermic la tuberculină. Spre deosebire de intradermoreacția la tuberculină, rezultatele testului nu sunt influențate de vaccinarea BCG, infecțiile în antecedente cu micobacterii netuberculoase exercită de asemenea o influență mai redusă. De altfel, sunt eliminate și reacțiile adverse de hipersensibilitate, care pot să apară în cazul testului cutanat. De asemenea, rezultatele testului QT TB-Gold sunt obiective, fără să intervină erori în citire și interpretare [7].

În lumina celor expuse anterior, au fost elaborate recomandări de screening pentru TBC latentă înaintea inițierii oricărei terapii biologice și monitorizarea ulterioară anuală [8]. Totuși, recomandările cu referire la frecvența retestărilor QT TB-Gold au fost elaborate pentru țările cu incidență scăzută a TBC și nu este cert dacă se pot aplica în populații cu prevalență înaltă.

Având în vedere faptul că Republica Moldova este o țară cu o prevalență a TBC de 94,5 și incidența de 65 cazuri la 100000, conform datelor BNS pentru 2016 [9], s-a conturat necesitatea studierii ratei de conversie a testului QT TB-Gold pe parcursul tratamentului cu remedii biologice la pacienții cu patologii inflamatorii articulare, pentru a determina frecvența oportună de efectuare a acestuia.

Scopul cercetării a fost determinarea ratei de conversie a testului QT TB-Gold pe parcursul tratamentului cu remedii biologice la pacienții cu patologii inflamatorii articulare, pentru a determina frecvența rațională de efectuare a acestuia în condiții de asistență medicală primară.

Material și metode de cercetare

Studiul prospectiv observațional a inclus două loturi de pacienți: L₁ – tratament cu anti-TNF α și L₂ – tratament cu anti-IL6.

Criterii de includere în studiu:

- pacienți adulți cu maladii articulare inflamatorii, artrită reumatoidă și artrita psoriazică, care au întrunit criteriile de clasificare respective a bolilor de bază ACR/EULAR 2010 și, respectiv, CASPAR 2006;
- necesitatea și oportunitatea inițierii tratamentului biologic cu anti-TNF α sau anti-IL6;
- acordul informat de a participa în cercetare.

Criterii de excludere din studiu:

- TBC activă sau latentă la momentul înrolării în cercetare;
- alte contraindicații pentru administrarea remediilor biologice.

Cercetarea s-a desfășurat în Departamentul *Medicină Internă, Facultatea Medicină Generală nr. 1 a Universității de Stat de Medicină și Farmacie Nicolae Testemițanu* din Republica Moldova, la baza Institutului de Cardiologie, secția IV, în perioada februarie 2015 – septembrie 2017.

Evaluarea în dinamică a pacienților a presupus patru vizite efectuate pe parcursul a 24 de luni: vizita baseline, vizita la 6, 12 și 24 de luni. Modelul de cercetare a pacienților este prezentat în *figura 1*.

În prima etapă a cercetării, pentru a asigura eligibilitatea pacienților, statutul TBC a fost apreciat prin anchetare, radiografie toracică anterioposterioară și de profil și testare QT TB-Gold. Ulterior, pe parcursul vizitelor la 6, 12 și 24 de luni am evaluat pacienții prin anchetare și QT TB-Gold, radiografia toracică fiind efectuată doar în cazul prezenței simptomelor și semnelor specifice pentru TBC pulmonar și/sau conversia QT TB-Gold.

Parametrul principal de rezultat:

- rata de conversie a testului QT TB-Gold la 6, 12 și 24 luni.

Parametrii secundari de rezultat:

- rata de TBC activ după 24 luni de tratament biologic.

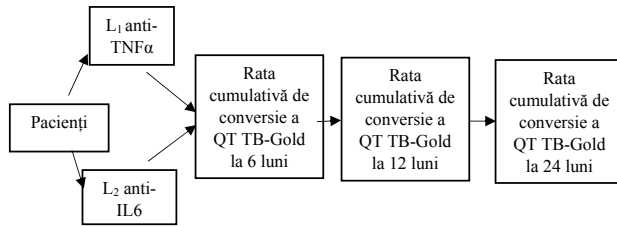


Figura 1. Modelul de cercetare a pacienților

Rezultate obținute

În etapa înrolării au fost cercetați 113 pacienți cu maladii articulare inflamatorii, care au avut indicații pentru tratament biologic cu anti-TNFα sau anti-IL6. Rezultatul aplicării criteriilor de includere și celor de excludere, inclusiv testarea prin QT TB-Gold a demonstrat prezența acestora la 25 (22,18%) pacienți. După aplicarea celorlalte criterii de excludere din studiu, grupul eligibil a fost constituit din 47 de pacienți, divizați în două loturi:

- L₁ – 24 pacienți cu artrită psoriazică, tratament cu anti-TNFα;
- L₂ – 23 bolnavi cu artrită reumatoidă, tratament cu anti-IL6.

Caracteristica generală a subiecților incluși în cercetare este redată în *tabelul 1*.

Tabelul 1

Caracteristica loturilor de cercetare L₁ și L₂

Parametru	L ₁ , n=24	L ₂ , n=23
<i>Caracteristica generală</i>		
Raport F:B	1:1,8	1:0,21
Vârsta la momentul cercetării, ani±SD	46,2±12,2	53,1±10,4
Vârsta la debutul maladii, ani±SD	33,7±6,1	40,8±14,5
Durata bolii, ani±SD	12,5±8,7	12,3±9,0
<i>Parametrii maladii de bază</i>		
NAD, mediana, i-v	14; 2-32	---
NAT, mediana, i-v	3; 0-14	---
Activitatea maladii conform DAS ₂₈ -CRP, puncte, mediana, i-v	---	3,4; 1,8-5,9
Activitatea maladii conform MASES, puncte, mediana, i-v	7; 0-14	---
Activitatea maladii conform BASDAI, puncte, mediana, i-v	5; 0-10	---

Datele din *tabelul 1* prezintă caracteristica generală a celor două loturi de cercetare prin prisma indicilor demografici. Raportul B:F a fost de 1,18:1 și de 1:0,21 în loturile L₁ și L₂, respectiv. Vârsta medie la momentul cercetării a fost de 46,2±12,2 ani în L₁ și de 53,1±10,4 ani în L₂. Vârsta medie la debutul maladii a fost comparabilă între loturi, de 12,5±8,7 și 12,3±9,0 ani pentru L₁ și L₂, respectiv.

Analiza parametrilor artritei psoriazice și artritei reumatoide la subiecții incluși în cercetare, efectuată prin instrumentele specifice fiecărei maladii în parte, a demonstrat o activitate înaltă a bolii pentru ambele loturi, ceea ce presupune necesitatea suplimentării tratamentului de bază administrat anterior cu remedii biologice.

Analiza regimului terapeutic prescris înaintea înrolării în studiu a arătat că 54,16% din pacienții cu artrită psoriazică și 86,95% cu artrită reumatoidă deja primeau Metotrexat în doză de 7,5-20 mg/săptămână. Administrarea sistemică a glucocorticosteroidelor a înregistrat proporții de 29,16% în L₁ și 60,86% în L₂.

Conform scopului cercetării, am apreciat valorile testului QT TB-Gold la 6, 12 și 24 de luni de la inițierea tratamentului biologic. Rezultatele obținute sunt afișate în *tabelul 2*.

Tabelul 2

Rata cumulativă de conversie a QT TB-Gold

6 luni (n=47)	12 luni (n=42)	24 luni (n=41)	Rata de conversie 0-24 luni
10,63%	2,38%	4,87%	17,02%

În etapa inițială, în cercetare au fost incluși 47 de pacienți fără tuberculoză latentă. Retestarea QT TB-Gold la 6 luni după inițierea tratamentului biologic a evidențiat un rezultat pozitiv la 5 pacienți, ceea ce constituie 10,63% din lotul general de cercetare. De altfel, pozitivarea testului reprezintă un criteriu de întrerupere a tratamentului cu anticorpi monoclonali, de aceea acești pacienți au decăzut din cercetare. La 24 de luni, din cei 42 pacienți retestați, la unul am constatat conversia testului QT TB-Gold, pe când la 24 de luni de terapie biologică, 2 din 41 pacienți care au rămas în studiu au avut rezultate pozitive. Rezultatele obținute au permis calculul unei rate cumulative de conversie a testului QT TB-Gold de 10,63%, 2,38% și 4,87% la 6, 12 și 24 de luni, respectiv. Rata de conversie totală pentru 24 de luni a fost de 17,02%.

În etapa ulterioară am cercetat diferențele dintre rata de conversie a QT TB-Gold în loturi și nu am constatat diferențe statistice semnificative în etapele intermediare de 6 și 12 luni sau în cea finală de 24 luni. Astfel, rezultatul QT TB-Gold la 5 pacienți din L₁ și 3 din L₂ a înregistrat valori pozitive pe perioada cercetării (p>0,05). Concomitent, am apreciat rezultatele prin prisma factorilor de confuzie, cum sunt tratamentul concomitent cu Metotrexat și glucocorticosteroizi și dozele acestora, dar nu s-a constatat o corelație cu rata de conversie a QT TB-Gold.

Conform designului cercetării, la pacienții care au avut simptome sugestive pentru TBC a fost efectuată radiografia pulmonară. Astfel, pe parcursul

perioadei de 24 de luni de *follow-up*, a fost înregistrat un caz de TBC pulmonar activ la o pacienta tratată cu anti-IL6, la 18 luni de la inițierea terapiei (figura 2).

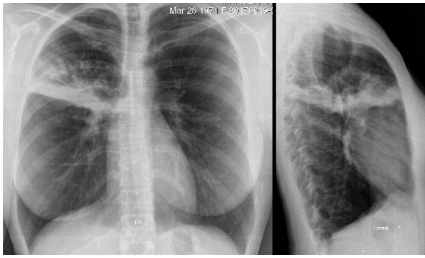


Figura 2. Radiografia toracică pulmonară: infiltrație la nivelul lobului drept superior

Discuții

În pofida faptului că medicația biologică a revoluționat tratamentul de bază al maladiilor articulare inflamatorii, la monitorizarea pacienților care beneficiază de aceste remedii trebuie să se țină cont de riscurile potențiale de evenimente adverse. Este cunoscut faptul că terapia cu anti-TNF α sporește riscul de reactivare a maladiilor infecțioase latente, cum este infecția cu *Mycobacterium Tuberculosis*, prin medierea reacției organismului-gazdă în diferite etape de răspuns imun umoral și celular [10].

Referitor la medicația anti-IL6, rezultatele cercetărilor sunt contradictorii, rata de reactivare a TBC latente variind în funcție de populația studiată. Astfel, în Japonia, Taiwan și Germania au fost înregistrate cazuri de reactivare a TBC latente la pacienții tratați cu anti-IL6, pe când în Grecia și Franța reactivarea a fost minimă [6].

Rezultatele cercetării noastre au demonstrat că la pacienții cu artrite, rata de tuberculoză latentă, apreciată prin testul QT TB-Gold, a fost de 22,12%, rezultate ce se încadrează în intervalul demonstrat de studiile pe loturi de pacienți cu maladii reumatologice, unde rata de TB latentă a variat între 6 și 45,2% [7]. Prin calculul ratei de conversie a QT TB-Gold a fost demonstrat faptul că pacienții care beneficiază de terapie biologică suportă riscul de infectare cu *Mycobacterium Tuberculosis*, iar rata de conversie a testului în loturile de pacienți cu rezultat anterior pozitiv a fost de 10,63%, 2,38% și 4,87% la 6, 12 și 24 de luni, respectiv.

Este de menționat că prevederile protocoalelor europene presupun screeningul pentru TBC latentă înaintea inițierii oricărui tratament biologic, ulterior, retestarea este recomandată anual [7]. Totodată, nu este clar care e frecvența optimă a retestărilor în țările cu o prevalență înaltă a TBC, or, acești pacienți sunt supuși unui risc adițional. Studiul nostru a evidențiat că rata maximă de conversie a QT TB-Gold a fost la

6 luni de la debutul tratamentului biologic, iar un risc moderat de conversie s-a păstrat pe parcursul următoarelor 24 de luni. Aceste rezultate implică modificarea schemei de monitorizare a pacienților, prin retestare la 6 luni, și nu la 12 luni de la debutul tratamentului biologic, la bolnavii din țări cu prevalență TBC înaltă. De altfel, compararea ratei de conversie între L₁ și L₂ a evidențiat faptul că riscul de pozitivare este similar la pacienții care beneficiază de tratament cu anti-TNF α și anti-IL6, ceea ce poate fi explicat prin situația epidemiologică locoregională. Astfel, retestarea QT TB-Gold ar trebui efectuată cu aceeași regularitate la toți pacienții care beneficiază de terapie biologică, indiferent dacă este un agent anti-TNF α sau non-anti-TNF α .

Studiul de față are câteva limitări, induse prin numărul de pacienți incluși și prin lipsa unui lot de control. De asemenea, screeningul pentru TBC s-a bazat doar pe un singur test, acesta fiind QT TB-Gold. Totodată, în pofida limitărilor menționate, cercetarea contribuie la identificarea ratei de conversie a QT TB-Gold în populația cu prevalență a TBC înaltă, date absente în literatura de specialitate. Valoarea cercetării este dovedită și de identificarea intervalului optim de retestare a QT TB-Gold, precum și de calcularea ratei de conversie între loturile de pacienți cu tratament anti-TNF α sau non-anti-TNF α .

Concluzii

Rata de TB latentă la pacienții cu maladii articulare inflamatorii a fost de 22,12%. Incidența cumulativă a conversiei QT TB-Gold a fost de 10,65% la 6 luni, 2,38% la 12 luni și 4,87% la 24 de luni după inițierea tratamentului biologic. Odată cu aplicarea tratamentului biologic, se recomandă screeningul TBC latente prin QT TB-Gold la toți pacienții, iar retestarea pacienților din țările cu o prevalență a TBC înaltă se va efectua la 6 luni după debutul tratamentului, ulterior anual pe durata supravegherii.

Bibliografie

1. Aaltonen K.J., et al. *Systematic review and meta-analysis of the efficacy and safety of existing TNF blocking agents in treatment of rheumatoid arthritis*. In: PLoS One, 2012, nr. 7, p. 30275.
2. Callhoff J., et al. *Efficacy of TNF- α blockers in patients with ankylosing spondylitis and non-radiographic axial spondyloarthritis: a meta-analysis*. In: Ann. Rheum., 2015, nr. 74(6), p.1241-1248.
3. Keane J., et al. *Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor α -neutralizing agent*. In: N. Engl. J. Med., 2001, nr. 345, p. 1098–1104.
4. Gomez-Reino J.J., et al. *Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report*. In: Arthritis Rheum., 2003, nr. 48, p. 2122–2127.

5. Martinez A.N., et al. *Role of interleukin 6 in innate immunity to Mycobacterium tuberculosis infection*. In: J. Infect. Dis., 2013, nr. 207(8), p. 1253-1261.
6. Cantini F., et al. *Risk of Tuberculosis Reactivation in Patients with Rheumatoid Arthritis, Ankylosing Spondylitis, and Psoriatic Arthritis Receiving Non-Anti-TNF-Targeted Biologics*. In: Mediators of Inflammation, 2017, nr. 2017, p. 8909834.
7. Alvani A., Millington K.A. *Screening for tuberculosis infection prior to initiation of anti-TNF therapy*. In: Autoimmunity Reviews, 2008, nr. 8(2), p. 147-152.
8. Ramos S., et al. *Tuberculosis screening in patients receiving biological therapy*. In: Acta Reumatol. Port. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26337776>2015, nr. 40(3), p. 234-240.
9. Biroul Național de Statistică. www.statistica.md
10. Harris J., Keane J. *How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity*. In: Clinical and Experimental Immunology, 2010, nr. 161(1), p. 1-9.

Virginia Șalaru, asist. univ.,
Catedra Medicină de Familie,
IP USMF Nicolae Testemițanu,
tel. 069721205
e-mail: virginia.salaru@usmf.md