

Biológiai terápiák okozta nem kívánt események a tüdőgyógyászatban

Dr. Brugós László, Debreceni Egyetem, Klinikai Központ, Tüdőgyógyászati Klinika

Összefoglaló

A tumor nekrosis faktor alfa (TNF- α) gátló kezelést (biológiai terápia) széles körben alkalmazzák az immunmediált betegségek gyógyítására. Ezek a szerek elősegítik a látens tuberkulózis infekció reaktivációját, mivel a TNF- α fontos szerepet játszik a granulómák integritásának megőrzésében. A preventív antituberkulotikus kezelés 74%-kal csökkenti a reaktiváció kockázatát. A biológiai terápia megkezdése előtt kötelező a szűrés, de az optimális szűrési stratégia még széles körben vitatott. Fontos a klinikai rizikótényezők feltárása és a korábbi epidemiológiai adatok, a páciens születési helyének ismerete. A szűrés fontos elemei a mellkasi röntgenvizsgálat, valamint a tuberkulin és az IGRA (Interferon Gamma Release Assay) tesztek¹.

Kulcsszavak: TNF- α , granuloma, látens tuberkulózis infekció, biológiai terápia, szűrés

A TNF- α fontos proinflammációs citokin, melynek a veleszületett és az adaptív immunitás működésében egyaránt jelentős szerepe van. Nélkülözhetetlen az immunsejtek aktivációjához, proliferációjához és differenciálódásához, de szerepe van az immunsejtek túlélésében és apoptózisában is. A veleszületett immunrendszer elemeit befolyásolva fokozza a makrofágok fagocitáló kapacitását, nagy szerepe van az intracellulárisan életképes baktériumok elpusztításában, a reaktív gyökök termelésében, melynek során az interferon gammával (IFN- γ) szinergista módon hat. A makrofágokban és a T-sejtekben stimulálja a CCL2, CCL3, CCL4, CCL5 és CCL8 termelését, a vaszkuláris adhéziós molekula (CD54) közvetítésével az infekció helyére irányítja az immunsejteket, és elősegíti a granulóma képzést.

Mycobacterium tuberculosis fertőzést követően az immunrendszer észleli a baktériumok jelenlétét és beindul az immunválasz. Aktivált T-sejtek és makrofágok veszik körül a kórokozót, granulómát képeznek körülöttük, ami megállítja a lassan szaporodó *Mycobacterium*ok szórását az infekció helyéről. Ebben a folyamatban

a TNF- α és az IFN- γ nélkülözhetetlen szerepet játszik. Amikor a kórokozók szórása és szaporodása megáll, kialakul a látens tuberkulózis infekció (LTBI) állapota. Ekkor a *Mycobacterium tuberculosis* anyagcseréje lényegesen lelassul, nem szaporodik tovább és a granulómában doromás állapotban évtizedekig létezhet anélkül, hogy betegséget (aktív tbc-t) okozna. Ez az állapot egészen addig fennáll, ameddig valamilyen okból a granulóma egyensúlya meg nem bomlik. Ez lehet egy masszív tbc-s felülfertőződés, krónikus alkoholizmus, drogfogyasztás, HIV-fertőzés, diabetes mellitus vagy bármi, ami legyengíti az immunrendszert. Ezt az egyensúlyt bilentheti ki a biológiai terápia a TNF- α gátlásával, ami elősegítheti a LTBI aktiválódását².

Cooper és munkatársai 1993-ban végzett állatkísérletükben kimutatták, hogy az IFN- γ hiányos egerek májában, tüdejében és lépében a *Mycobacterium*ok szinte gátlás nélkül képesek szaporodni, míg az IFN- γ termelésre képes egereknél a szaporodás gátolt volt³. Hasonló vizsgálatot végeztek *Bean és munkatársai*, akik a TNF- α fehérjét szintetizáló gént ütötték ki, majd a megtartott funkciójú egérrel hasonlították össze a

Mycobacterium tuberculosis infekció hatását. A TNF- α hiányos egerek 30 napon belül elpusztultak és szövettani vizsgálattal kiterjedt tbc-s folyamatot lehetett kimutatni, míg az egészséges egyedeknél a granulomaképződés zavartalan maradt és nem alakult ki tuberkulózis⁴.

A *Mycobacterium* fertőzést követően a páciensek 95%-ában kialakul a stabil granulóma. Ebben a zárt, elkülönített környezetben dormáns baktériumok vannak LTBI állapotában, vagyis a szervezetben jelen vannak életképes, de nem replikálódó *Mycobacterium*ok. A fertőzést követően csak a betegek 5%-ában alakul ki aktív tuberkulózis, de az említett 95%-nál is előfordulhat aktív betegség a fertőzést követő első két évben. A fertőzés során a *Mycobacterium* erős Th1-típusú immunválaszt vált ki, ami memória T-sejtek megjelenésével jár. A specifikusan aktivált T-sejtek képesek *Mycobacterium tuberculosis*ra jellemző antigének hatására IFN- γ -t termelni.

A celluláris immunválasz mérését fel lehet használni a korábbi kontaktok és a fokozott aktivitáció veszélyének a megítélésére. Erre szolgálnak a tuberkulin és az IGRA (*Interferon Gamma Release Assay*) tesztek². Az IGRA teszt bevezetése előtt a látens tuberkulózis kimutatására a tuberkulin bőrpróbát javasolták. A késői celluláris immunválasz prototípusaként ismert tuberkulin tesztnak viszont bizonyos korlátai vannak. Ala-

csony a specifitása, ezért egy lezajlott tuberkulózis fertőzést nem képes elkülöníteni a BCG-vakcináció vagy egy atípusos *Mycobacterium* által kiváltott immunválasztól.

A tuberkulin teszt csak korlátozottan értékelhető csökkent celluláris immunitás vagy immunszuppresszív kezelés esetén: ilyenkor előfordulhatnak fals negatív eredmények is. A leggyakrabban immunszuppressziót okozó szerek: methotrexat, orális kortikoszteroidok, azathioprin. Zavaró lehet még az ún. booster hatás is, amikor a néhány héten belül megismételt tuberkulin teszt fokozott reakciója figyelhető meg anélkül, hogy bármi változás történt volna az egyén állapotában. A felsoroltak mind zavart okozhatnak a LTBI diagnózisában.

Az IGRA során a *Mycobacterium tuberculosis* által aktivált specifikus T-sejtek IFN- γ termelő képességét határozzák meg *in vitro*. Erre jelenleg két módszer áll rendelkezésünkre. A T spot Elispot és a Quantiferon módszer. Mindkét teszt az említett elv alapján működik, de eltérő módon határozza meg a termelt IFN- γ mennyiségét. A tuberkulin teszt és a Quantiferon módszer összehasonlítását az 1. táblázat mutatja.

Pontosan még nem ismertek a fals pozitív és fals negatív eredmények okai. Fals negatív IGRA eredményt okozhat immundeficiencia (HIV-fertőzés, immunszuppresszív szerekkel történő

1. táblázat

A tuberkulin teszt és a Quantiferon módszer összehasonlítása

(DTH: késői hiperszenzitivitási reakció, MTB: *Mycobacterium tuberculosis*, NTM: nem-tuberkulotikus *Mycobacterium* fertőzés)

	Quantiferon	tuberkulin teszt
Hogyan végzik el?	IFN- γ mérése vérből	PPD i.d injekció, majd az induráció mérése
Mit mér a vizsgálat?	<i>in vitro</i> IFN- γ felszabadulás specifikus MTB antigén hatására	<i>in vivo</i> i.d hiperszenzitivitás (DTH) nem specifikus MTB antigénnel szemben
Alkalmas-e a tbc infekció kimutatására?	igen	igen
Alkalmas-e a LTBI és az aktív tbc elkülönítésére?	nem	nem
Fals pozitív eredmények	igen, de nem a BCG-oltásra	igen, NTM és BCG-oltás esetén
Fals negatív eredmények	immunszuppresszió esetén	immunszuppresszió esetén
A BCG-oltás hatása	nincs hatás	fals pozitív eredményt adhat
Második vizit	nem kell	kell, a leolvasáshoz
Szükséges infrastruktúra	speciális laborfelszerelés	nem kell, könnyű elvégezni
Az eredmények értékelése	objektív	szubjektív, a leolvasó tapasztalatától függ
Költségek	drága	olcsó
Szükséges idő	legfeljebb 24 óra	minimum 42 óra
Ismétlés esetén booster hatás	nincs	van

kezelés, diabetes mellitus, reumatoid arthritis, malignus betegségek, szervtranszplantáció), túl fiatal vagy előrehaladott kor, extrapulmonális vagy disszeminált tuberkulózis. Ezenfelül fals negatív eredményt okozhat még a megkezdett antituberkulotikus kezelés és a dohányzás is. A felsorolt lehetőségek kis számú beteganyagban végzett megfigyeléseken alapulnak, ezért korlátozott értékűek⁵.

A TBNET (*Tuberculosis Network European Trials Group*) által 25 centrumban végzett vizsgálatban az aktív tuberkulózis esetén észlelt fals negatív IGRA értékek okait dolgozták fel, és arra a következtetésre jutottak, hogy az előbb felsoroltak közül *nem okozhat* fals negatív IGRA eredményt az immundeficiencia, az egyidejűleg zajló antituberkulotikus kezelés, a disszeminált vagy extrapulmonális tuberkulózis és a dohányzás¹⁵.

A tuberkulózis folyamán a citokinek egyensúlya megváltozik, míg a bakteriális terhelés nő, ami potenciálisan befolyásolhatja az IGRA tesztet^{6,7}. A *Mycobacterium tuberculosis*-ra adott csökkent specifikus immunválaszt, főleg az IFN- γ termelést a CD4+CD25+FoxP3+ regulatorikus T-sejtek (Treg) immunmoduláns hatásának tulajdonítják, ami aktív tuberkulózisban erősödik^{8,9}. Ezt a hipotézist látszik alátámasztani, hogy a tuberkulin teszt intenzitása fordítottan arányos a perifériás vérben mért Treg sejtek előfordulásával¹⁰.

Sarrazin és munkatársai szerint a HLA-DRB1*0701 előfordulása gyengítheti a *Mycobacterium tuberculosis* specifikus antigénjeinek (ESAT-6,

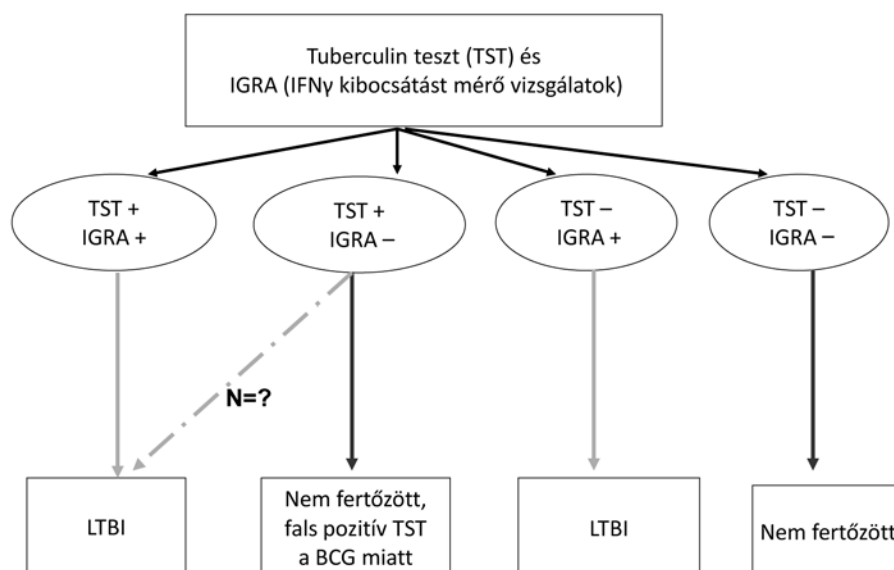
CFP-10) kötődését, így kevesebb antigén-prezentáció történik a T-sejtek felé, ami csökkent immunválaszhoz vezethet¹¹. Másik magyarázata az aktív tuberkulózisban megfigyelt fals negatív IGRA eredménynek a T-sejtek kompartmentálódása, elvándorlása és a szövetekben való megjelenése, aminek következtében az IGRA teszt során használt perifériás vérből hiányozhatnak¹².

Az időskoron kívül más fals negatív IGRA reakciót kiváltó okot egyelőre nem tudunk megnevezni. Ebben az irányban még javítani kell az immundiagnosztikai vizsgálatok pontosságát¹³.

Az IGRA teszt segítséget nyújt az aktív tuberkulózis diagnózisában. A tuberkulin teszttel összevetve az LTBI kimutatására is alkalmazzuk, amennyiben nem egyértelmű a beteg állapota. Ezt nálunk főként biológiai terápia előtt vizsgálják, más országokban pedig LTBI esetén, magas incidenciájú területekről érkező bevándorlók profilaktikus antituberkulotikus kezelésének elbírálására. Az 1. ábra az LTBI diagnosztikus algoritmusát mutatja¹⁴.

Anti-TNF- α hatású biológiai szerek

Amikor először állították elő a gyulladásban kulcsszerepet játszó TNF- α citokinre ható molekulát, eredetileg szepszis kezelésére szánták, de kiderült, hogy reumatoid arthritisben (RA) és Crohn-betegségben kiváló a terápiás hatása. Azóta számos más kórkép kezelésére is alkalmazzák. Jelenleg több molekula van használat-



1. ábra: A látens tuberkulózis infekció diagnosztikus algoritmus

ban: etanercept, infliximab, adalimumab, certolizumab pegol, golimumab.

Hatásukat a TNF- α által közvetített szignálok semlegesítésével érik el, de a TNF- α -t termelő immunsejtek apoptózisát is előidézik. Csökkentik a gyulladásos kaskád proinflammációs citokinjeinek termelését. A TNF- α gátlók semlegesítik a transzmembrán TNF- α és a szolubilis TNF- α receptorokat, így ezekhez nem képes kötődni a TNF- α és jelentősen csökken a gyulladás. Az infliximabot intravénásan adagoljuk, míg a többi szubkután. Ezért a vizsgálatok során észlelt nagyobb mértékű tuberkulózis aktiváció az infliximab használatával hozható összefüggésbe¹⁵. Több retrospektív vizsgálat szerint is az infliximab esetén fordulnak elő gyakrabban aktív tuberkulózis reaktivációk. Ezt követi sorrendben az adalimumab, míg a többiek csak elenyésző gyakorisággal okoznak tuberkulózis reaktivációt az eddigi adatok alapján.

Yung-Wan Yoo és munkatársai nemrég közölt cikkükben 1161 TNF- α kezelésben részesült beteg adatait dolgozták fel, követve a kezelés során kialakult tuberkulózist és a nem-tuberkulotikus *Mycobacterium* fertőzést (NTM)¹⁶. A kezelés során 6 betegnél alakult ki NTM és 19 esetben tuberkulózis, az NTM esetekben az átlagéletkor 62 év volt, míg a tuberkulózis 40 éves kor körül jelentkezett. Ez a 20 év korkülönbség felhívja a figyelmet arra, hogy a tuberkulózis reaktivációja a fiatalabb pácienseket érinti, míg az NTM in-

kább 60 év felett jelentkezik. Az NTM csak nőknél fordult elő, a tuberkulózis reaktivációja viszont fele fele arányban érintette a nemeket. Az átlag testsúlyt illetően nem volt különbség, így a BMI nem képez külön rizikót az NTM vagy tbc megjelenésében. Míg az NTM csoportban a megbetegedettek közül senki sem dohányzott és korábban nem volt tbc-s anamnézise, addig a tbc-s 21,4%-a dohányzott és 15,8%-uknak az anamnézisében szerepelt a tbc. NTM esetében a páciensek 50%-a, míg a tbc-s reaktivációt mutatóknak 72,2%-a kapott korábban BCG oltást. Az NTM megjelenésével egy időben a betegek 33,3%-ánál intersticiális tüdőbetegség megjelenését is észlelték, míg tuberkulózis esetén csak 5,3%-uknál.

A megfigyelt csoport betegek az anti-TNF- α kezelést főleg RA, spondylitis ankylopoetica (SA) és gyulladásos bélbetegség (IBD) miatt kapták. Az RA kezelése során NTM 83,3%-ban jelent meg, míg tbc csak 15,8%-ban. SA kezelése esetén aktív tbc 52,6%-ban jelentkezett, az IBD kezelése során NTM 16,7%-ban, tbc pedig 26,3%-ban volt észlelhető. Ha NTM jelent meg, ezt átlagosan két év után észlelték, míg a tbc-t egyéves kezelést követően diagnosztizálták. Az NTM megbetegedettek 50%-a kapott infliximabot, a másik 50% pedig etanerceptet, más anti-TNF- α nem váltott ki NTM megbetegedést. Tuberkulózis esetén az infliximab 63,2%-ban, az etanercept 26,3%-ban és az adalimumab pedig 10,5%-ban szerepelt kiváltó okként. A HIV-szerológia egyetlen NTM vagy tbc miatt kiemelt betegnél sem volt pozitív. Tuberkulin tesztet is végeztek, de ez csak a tbc-s csoportban volt 16,8%-ban pozitív, NTM-ben negatív volt. Az IGRA NTM-ben minden esetben negatív volt, tbc-ben 43,8%-ban volt pozitív. A páciensek 60%-a végigcsinálta a megkezdett kezelést, 40%-uk megszakította a kezelést.

A hat NTM beteg közül kettőnél üreges elváltozás, kettőnél lépesméz-tüdő és mind a hat esetben konzolidációval járó röntgenelváltozás volt. Két betegnek volt saválló pozitív köpete, identifikációt követően két *M. avium*, három *M. intracellulare* és egy *M. abscessus*. A tbc-s csoportban nem volt sem üreges, sem lépesméz-tüdő elváltozás, ellenben a 19-ből kilenc esetben volt radiológiai konzolidáció. Öt esetben a köpet direktben pozitív volt és 15 esetben a tenyésztés is pozitív lett (2. táblázat).

2. táblázat

Anti-TNF- α terápia alatt kialakult nem-tuberkulotikus Mycobacterium fertőzés (NTM) és tbc klinikai, röntgen és mikrobiológiai jellemzői

	NTM	tbc
esetek száma	6	19
tünetek		
láz	0	9
köhögés	3	11
köpet	1	9
nehézlégzés	1	3
tünetmentes	3	3
megjelenési formák		
csak pulmonális	6	5
csak extrapulmonális	0	5
pulmonális+extrapulmonális	0	9

Mire figyeljünk anti-TNF- α kezelés során?

Mivel az alkalmazott terápia interferál a beteg immunstátuszával, oda kell figyelni a nem megfelelő módon kontrollált infekciókra (HBV, HCV, tbc). Ajánlott lenne, hogy a betegek a kezelés megkezdése előtt kapjanak pneumococcus, influenza és HPV elleni védőoltást. Fontos, hogy kezelés alatt csak inaktivált vakcinát használjunk, mivel az élő vakcinák alkalmazása a kezelés alatt és legalább 3 hónapig a kezelés befejezése után nem ajánlott. Szintén nem ajánlott a NYHA III. és IV. stádiumba sorolt szív-élégtelenségben szenvedő betegeknél alkalmazni a biológiai terápiát. Hiperszenzitív reakció az összetevőkre előfordulhat. Elővigyázatosan kell alkalmazni daganatos betegségekben és demielinizációt okozó kórképekben is, mivel rekurrenciát okozhat¹⁷.

A kezelés alatt folyamatosan figyeljük a felső légúti infekciók tüneteit és a bőrtüneteket (pl. ulceráció). Az elvégzendő laboratóriumi vizsgálatok: vizeletvizsgálat, a májenzimek és a CRP követése. Fontos lehet és figyelemre méltó, ha a szívélégtelenség, a diabetes vagy a daganatos betegség addig stabil állapota romlik.

Ha megszakításokkal adagolják a TNF- α gátló kezelést, nagyobb az esély az antitestek kialakulásra, ami a hatékonyságot csökkenti és adverz reakciókat okozhat.

Összefoglalás

A TNF- α gátló kezelés (biológiai terápia) esetén fokozott az esélye az aktív tbc kialakulásának. A kezelés előtt fontos az anamnézis, a fizikális vizsgálat, a mellkasröntgen és a tuberkulin teszt. Ha a mellkasröntgen nem negatív, vagy korábbi tbc maradványt észlelünk, esetleg a beteget korábban tbc miatt kezelték, akkor történjen tüdőgyógyászati konzílium (D evidencia). Ha kóros a mellkasröntgen és a páciens tünetes, ki kell zárni az aktív tbc-t (D evidencia).

Aktív pulmonális vagy extrapulmonális tbc esetén standard gátlószeres kezelést alkalmazunk (A evidencia). Az aktív tbc-s betegek legalább két hónapig részesüljenek teljes kemoterápiában, tüdőgyógyász által ellenőrizve, mielőtt a TNF- α gátló kezelés elindulna (D eviden-

cia). Aktív tbc-ben biológiai terápia lehetőleg ne induljon, csakis nagyon indokolt esetben és maximális ellenőrzés mellett. Ismert tbc-s eredetű röntgen maradványtünet vagy extrapulmonális tbc miatt kezelt betegeket rendszeresen ellenőrizni kell (D evidencia).

Amennyiben kóros a röntgen, vagy az anamnézisben pulmonális és/vagy extrapulmonális tbc szerepel, mely nem volt megfelelően kezelve, akkor az aktív tbc-t ki kell zárni. A TNF- α gátló kezelés előtt kemoprofilaxist kell alkalmazni (A evidencia). Negatív röntgennel rendelkező, nem immunszupprimált pácienseknél a tuberkulin teszt elvégzése javasolt (D evidencia).

Negatív röntgen és immunszuppresszív kezelésben részesülő beteg esetén a tuberkulin teszt nem elegendő. Ha az egyéni rizikófelmérés során a tbc rizikója nagyobb, mint a hepatotoxicitás rizikója, akkor induljon kemoprofilaxis (C evidencia). Ha a hepatotoxicitás veszélye nagyobb, akkor rendszeres monitorozás szükséges és ha tünetes, akkor korai diagnózisra kell törekedni (C evidencia). Szoros együttműködésre van szükség a TNF- α gátló kezelést felíró orvos és a tüdőgyógyász között (D evidencia).

A felsoroltakból kitűnik, hogy ezen a területen kevés az A evidencia, főként tapasztalaton, egyéni megfontolásokon alapuló javaslatok léteznek. Hazánkban a tbc felderítésében és gyógyításában bizonyítottan jeleskedő tüdőgondozói hálózat szakembereinek tapasztalata biztos szűrést és követést nyújt az egyre gyakrabban alkalmazott biológiai terápiában részesülő betegek számára. ■

Irodalom

1. Woodfield G, Passey-Heaton B, et al. An evaluation of the use of a negative interferon- γ release assay for tuberculosis screening before TNF antagonist therapy. *Eur Respir J* 2014; 44(5): 1369-72.
2. Dheda K, Schwander SK, Zhu B, et al. The immunology of tuberculosis: from bench to bedside. *Respirology* 2010; 15(3): 433-450.
3. Cooper AM, Dalton DK, et al. Disseminated tuberculosis in interferon gamma gene-disrupted mice. *J Exp Med* 1993; 178(6): 2243-47.

4. Bean AGD, Roach DR, Briscoe H, et al. Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene-targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection, which is not compensated for by lymphotoxin. *J Immunol* 1999; 162: 3504-11.
5. Sester M, Sotgiu G, et al. Interferon- γ release assays for the diagnosis of active tuberculosis: a systemic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2011; 37: 100-111.
6. Kobashi Y, Mouri K. Clinical utility of the QuantiFERON TB-2G test for elderly patients with active tuberculosis. *Chest* 2008; 133: 1196-1202.
7. Vanham G, Toossi Z, Hirsch CS. Examining a paradox in the pathogenesis of human pulmonary tuberculosis: immun activation and suppression/anergy. *Tuber Lung Dis* 1997; 78: 145-68.
8. Sodhi A, Gong J, Silva C. Clinical correlates of interferon gamma production in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 617-20.
9. Li L, Lao SH, Wu CY. Increased frequency of CD4+CD25 high Treg cells inhibit BCG specific induction of IFN-gamma by CD4+ cells from TB patients. *Tuberculosis (Edinb)* 2007; 87: 526-34.
10. Ribeiro-Rodrigues R, Resende CT. A role for CD4+CD25+ T cells in regulation of the immune response during human tuberculosis. *Clin Exp Immunol* 2006; 144: 25-34.
11. Sarrazin H, Wilkinson KA, Andersson J, et al. Association between tuberculin skin test reactivity, the memory CD4 cell subset, and circulating FoxP3-expressing cells in HIV-infected persons. *J Infect Dis* 2009; 199: 702-710.
12. Losi M, Bossink A, et al. Use of a T-cell interferon-c release assay for the diagnosis of tuberculous pleurisy. *Eur Respir J* 2007; 30: 1173-79.
13. Chegou NN, Heyckendorf J, Walzl G, et al. Beyond the IFN- γ horizon: biomarkers for immunodiagnosis of infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Eur Respir J* 2014; 43: 1472-86.
14. Lalvani A, Thillai M. Diagnosis of tuberculosis: principles and practice of using interferon- γ release assays (IGRAs). *Breathe* 2009; 5: 302-9.
15. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J* 2010; 36(5): 1185-1206.
16. Yoo JW, Jo KW, Kang BH, et al. Mycobacterial diseases developed during anti TNF α therapy. *Eur Respir J* 2014; 44: 1289-95.
17. Nielsen OH, Ainsworth MA. Tumor necrosis factor inhibitors for inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* 2013; 369: 754-62.