

Skimun fyrir berklum meðal gigtar-sjúklinga sem hófu meðferð með TNF α -hemlum á Íslandi 1999-2014

Pórir Már Björgúlfsson¹ læknir, Gerður Gröndal¹ læknir, Þorsteinn Blöndal² læknir, Björn Guðbjörnsson^{3,4} læknir, fyrir hönd ICEBIO*

Á G R I P

Inngangur: Sjúklingar með liðbólgujúkdóma sem fá líftækniylfjameðferð eiga aukna hættu á endurvakningu dulinna berkla. Því ráðleggja klínískar leiðbeiningar berklaskimun áður en meðferð með TNF α -hemlum hefst. Hérlandis er berklasmít sjaldgæft og almennt ekki BCG-bólusett. Meginmarkmið þessarar rannsóknar var að fá yfirlit yfir berklaskimun þessa sjúklingahóps og kanna hvort breyta þurfi verkferlum.

Efniviður og aðferðir: Gögn allra sjúklinga með iktsýki, hrygggikt eða sóragigt, sem skráðir voru í ICEBIO (1999-2014) vegna fyrirhugaðrar meðferðar með TNF α -hemli voru skoðuð með tilliti til aldurs, kyns og húðprófs fyrir berklum (TST). Niðurstaða lungnamyndar var einnig skráð sem og hvenær TNF α -hemla meðferðin hófst. Þá voru niðurstöðurnar samkeyrðar við upplýsingar í Berkli, sem er landsskrá um berklasmít á Íslandi.

Niðurstöður: Alls voru skráðir 756 einstaklingar (meðalaldur 54 ár, 58%

konur) í ICEBIO. Húðpróf (TST) reyndist neikvætt hjá 614 einstaklingum (81%), 41 höfðu jákvætt TST-próf (5,4%), 9 voru með falskt jákvætt húðpróf (1,2%), ekki var unnt að finna niðurstöður á TST frá 92 einstaklingum (12%). Í Berkli reyndust 119 þessara 756 einstaklinga einnig vera skráðir; 72 með sögu um jákvætt húðpróf og 55 höfðu fengið bólusetningu, á meðan 14 sjúklingar höfðu verið greindir með berkla (þar af voru 7 með neikvætt TST við skimun). Þrír sjúklingar voru greindir með berklasýkingu eftir að TNF α -hemla meðferðin hófst.

Ályktun: Niðurstöður þessar endurspeglar mikilvægi berklaskimunar áður en meðferð með TNF α -hemlum er hafin. Mikilvægt er að skrá betur niðurstöður húðprófa við skimun og íhuga má í völdum tilfellum að framkvæma ítarlegri berklaskimun með IGRA.

Inngangur

Þegar TNF α -hemlar komu á markað rétt fyrir síðustu aldamót varð bylting í meðferð liðbólgujúkdóma svo sem iktsýki, hrygggiktur og sóragigtar og loksins raunhæft að stefna að sjúkdómshléi með meðferðinni. Strax frá upphafi var grunur um að aukin áhætta væri á tækifærissýkingum við meðferð með TNF α -hemlum þar sem meðferðin felur í sér ónæmisbælingu og fór fljótlega að bera á tilkynningum um berklatilfelli í meðferðarhópum.^{1,2} Það er umdeilt hvort iktsýki ein og sér auki hættuna á berklaveiki en rannsóknir hafa sýnt allt frá tvöfalt upp að tífalt aukinni hættu á berklaveiki meðal iktsýkisjúklinga samanborið við almennt þýði.³⁻⁵ Þessar tölur eiga þó við tímabilið fyrir tíma TNF α -hemlanna. Ekki hefur verið sýnt fram á að gigtarsjúklingar á Íslandi séu í aukinni hættu á að fá berkla, enda berklar tiltölulega sjaldgæfir á Íslandi. Það er þó óumdeilt að TNF α -hemlar auka hættu á endurvakningu dulinna berkla og hafa erlendar rannsóknir sýnt allt að áttafalda áhættu á berklum hjá iktsýkisjúklingum á TNF α -hemlum samanborið við ómeðhöndlaða iktsýkisjúklinga^{3,6} og einnig hefur verið sýnt fram á það að skimun fyrir berklum og varnandi

meðferð fækkar berklatilfellum verulega hjá þeim einstaklingum.³ Að lokum eru vísbendingar um að 55% berklatilfella komi fram á fyrstu 90 dögum infliximab-meðferðar en eftir eitt ár hefur hlutfallið hækkað upp í 80%.⁷

Ef hefja á meðferð með TNF α -hemlum þarf að sækja um meðferðarleyfi til lyfjanefndar Landspítala eða Sjúkrahúss Akureyrar og er meðal annars sett sem skilyrði að búið sé að skima fyrir hugsanlegu berklasmíti áður en meðferð hefst. Í klínískum leiðbeiningum um meðferð með TNF α -hemlum við iktsýki, hrygggikt og sóragigt hér á landi og í nágrannalöndum kemur fram að skima eigi fyrir berklum áður en meðferð er hafin og er það venjulega gert með Mantoux-prófi og/eda blóðprófi (IGRA, *interferon gamma release assays*) og myndgreiningu af lungum.⁸⁻¹¹ Hætta er á falskt jákvæðum húðprófum vegna fyrri berklabólusetningar (BCG) og fyrri sýkingar af öðrum mýkóbakteríum. Þá er hættu á falskt neikvæðu prófi vegna dvínandi svörunar við prófinu með hækkandi aldri, ónæmisbælingar og meðferðar með sterum, og ef ekki er rétt staðið að framkvæmd prófsins og/eda aflestri. Hér á landi

<https://doi.org/10.17992/ibl.2018.05.184>

¹Gigtarlækningar Landspítala, ²göngudeild sóttvarna, Heilsugæslu höfuðborgarsvæðisins, ³læknadeild Háskóla Íslands, ⁴rannsóknastofu í gigtarsjúkdómum.

*ICEBIO: Arnór Víkingsson, Árni Jón Geirsson, Björn Rúnar Lúðvíksson, Guðrún Björk Reynisdóttir, Gunnar Tómasson, Helgi Jónsson, Kristján Erlendsson, Kristján Steinsson, Ragnar Freyr Ingvarsson, Sigríður Valtýsdóttir, Þorvarður Jón Löve, Þórunn Jónsdóttir.

Fyrirspurnum svarar Pórir Már Björgúlfsson, Thb1@hi.is

var hætt að bólusetja gegn berklum með BCG- bóluefni árið 1949 nema í undantekningartilfellum,¹² en í öðrum löndum eins og Póllandi er þátttaka við BCG-bólusetningu yfir 90% samkvæmt tölum frá WHO.¹³ Til samanburðar eru 15.897 einstaklingar skráðir BCG-bólusettir í gagnagrunni Heilsugæslu höfuðborgarsvæðisins, einnig nefndur Berkil, en það eru aðeins 4,8% þjóðarinnar. Þetta auðveldar til muna skimun fyrir berklum hér á landi þar sem minni hætta er á falskt jákvæðum húðprófum vegna fyrri BCG-bólusetningar. Sjúklingar með gigtarsjúkdóma sem eru að hefja meðferð með TNF α -hemlum eru þó sérstakur undirhópur þegar kemur að berklaskimun þar sem töluverð hætta er á falskt neikvæðum húðprófum. Til dæmis er stór hluti þeirra þegar á ónæmisbælandi meðferð, svo sem langtímameðferð með sykursterum auk þess að sjúkdómurinn sjálfur felur í sér vissa ónæmisröskun. Eins er þekkt að svörun við Mantoux-prófi dvínar með hækkingu aldri og að einstaklingar með virka berklaveiki eiga það til að svara ekki berklaprófi og því er mikilvægt að einnig sé gerð myndgreining af lungum til að útiloka virka berkla áður en meðferð hefst.¹⁴

Hérlandis eru yfir 95% allra sem fengið hafa TNF α -hemla meðferð vegna gigtarsjúkdóma skráðir í ICEBIO. Þetta er stöðluð skráning þar sem skráðar eru viðtækar upplýsingar eins og fyrri lyfjameðferð, ýmsir lífsstílsþættir og rannsóknarniðurstöður, svo sem CRP-mælingar, færni og fjöldi bólgna og aumra liða. Þessar upplýsingar eru uppfærðar árlega. Eins eru öll berklatilfelli tilkynningarskyld og færð í berklaskrá söttvornalæknis hjá Embætti landlæknis og hjá göngudeild söttvarna hjá Heilsugæslu höfuðborgarsvæðisins.

Nýgengi berklaveiki og árangur af berklasmitsskimun í hópi gigtarsjúklinga á TNF α -hemlum hér á landi er óþekkt. Sérstaða landsins vegna lágs nýgengnis berklaveiki hér á landi og vísbendingar um að skimun fyrir berklasmiti gæti verið skilvirkari en í nágrannalöndunum vegna minni hættu á falskt jákvæðum prófum hafa vakið upp spurningar um hvort yfirleitt sé þörf á að skima fyrir berklum áður en meðferð er hafin. Þessi rannsókn mun leitast við að svara þessum spurningum.

Efniviður og aðferðir

Þetta er afturskyggn rannsókn þar sem allir einstaklingar sem meðhöndlaðir hafa verið með TNF α -hemlum vegna iktsýki, hrygggiktar eða sóragigtar hérlandis frá upphafi meðferðar árið 1999 fram til 1. desember 2014 voru þátttakendur. Staðlaðar heilbrigðisupplýsingar voru sóttar í ICEBIO-gagnasafnið, Sögukerfi Landspítalans, pappírssjúkraskrár Landspítalans og sjúkraskrár á heilsugæslum og í Læknasetrinu. ICEBIO er rafræn sjúkraskrá gigtarlækna, hvort sem þeir starfa á Landspítala eða á sjálfstæðum stofum, sem notuð er til að skrá staðlaðar heilsufarsupplýsingar með tilliti til alvarleika gigtarsjúkdómsins og meðferðar þar sem markmiðið er að tryggja öryggi og gæði lyfjameðferðarinnar.

Skráðar breytur voru aldur við upphaf meðferðar, kyn, ábending fyrir meðferð, lyfjameðferð þegar berklapróf var framkvæmt, tegund TNF α -hemils, upphafsdagsetning meðferðar með TNF α -hemli, niðurstöður berklaprófs og niðurstöður myndgreiningar af lungum. Þessar upplýsingar voru í framhaldinu samkeyrðar við Berkil, sem er berklagagnagrunnur og hýstur hjá

Tafla 1. Sýnir sjúkdómsgreiningar rannsóknarhópsins sundurliðaðar eftir kyni og meðalaldri við upphaf meðferðar með TNF α -hemli.

Greining:	Hrygggikt	Sóragigt	Iktsýki	Alls
Karlar (n)	138	90	89	317
Konur (n)	62	123	254	439
Alls (n)	200	213	343	756
Meðalaldur $\pm$ SD				
Karlar	48,9 $\pm$ 12,1	53,9 $\pm$ 13,7	57,9 $\pm$ 15,0	52,9 $\pm$ 13,9
Konur	50,2 $\pm$ 13,3	53,1 $\pm$ 13,7	56,8 $\pm$ 15,1	54,8 $\pm$ 14,7
Alls	49,3 $\pm$ 12,5	53,5 $\pm$ 13,7	57,1 $\pm$ 15,1	54,0 $\pm$ 14,5

göngudeild söttvarna hjá Heilsugæslu höfuðborgarsvæðisins í samvinnu og samráði við söttvornalækni. Þar eru skráðar niðurstöður úr berklaprófum á síðustu öld, BCG-bólusetningar og öll þekkt berklatilfelli á landinu öllu frá opnun Vífilsstaðaspítala haustið 1910 fram til dagsins í dag. Þannig fékkst betri mynd af því hversu skilvirk berklaskimun í rannsóknarhópnum hafði verið og eins var hægt að bera kennsl á öll berklatilfelli í hópnum á rannsóknartímabilinu.

Öll skráning og úrvinnsla gagna fór fram í Microsoft Excel, þar sem gögnin voru ópersónugreinanleg eftir að gagnasöfnun lauk. Rannsóknin var unnin með leyfi Persónuverndar og Vísindasíðanefndar (14-134). Verkefnið var styrkt af vísindasjóði Félags íslenskra gigtarlækna.

Niðurstöður

Þátttakendur voru alls 756, en þar af voru 439 (58,1%) konur, meðalaldur allra þátttakenda var 54 $\pm$ 14,5 ár, sá yngsti 13 ára og elsti 81 árs. Tafla I sýnir meðalaldur og kynjahlutföll í þessum þremur sjúklingahópum, það er iktsýki, hrygggikt og sóragigt.

Algengasti fyrsti TNF α -hemill var infliximab en 483 einstaklingar byrjuðu á því lyfi. Þar á eftir koma etanercept með 183, golimumab með 53 og loks adalimumab með 37 einstaklinga. Í töflu II má sjá hvernig val á ákveðnum TNF α -hemli sem fyrstu meðferð skiptist á milli ára, en lyfjaútboð og læknisfræðilegir þættir hafa áhrif á hvaða TNF α -hemill er notaður hverju sinni. Notkun líftæknilyfjahliðstæðna eða „biosimilars“ var ekki hafin hérlandis á rannsóknartímabilinu.

Niðurstöður úr berklaprófum fundust í 87,8% tilvika en þar af var 41 túlkað sem jákvætt próf eða 5,4% allra sem meðhöndla átti. Algengast var að skimun gæfi neikvæða niðurstöðu en 614 einstaklingar, eða 81,2%, voru með skráð neikvætt húðpróf. Hjá 9 einstaklingum voru niðurstöðurnar túlkaðar sem falskt jákvætt próf en 7 þeirra voru talin jákvæð vegna fyrri BCG-bólusetningar og tvö túlkuð sem ofnæmissvörun.

Niðurstöður úr berklaprófi fundust ekki hjá 92 einstaklingum. Í þeim hópi eru einhverjir einstaklingar þar sem berklaprófi var sleppt vegna fyrri sögu um BCG eða svörun við fyrri Mantoux-prófun, en í miklum meirihluta þessara tilfella vantaði upplýsingar um niðurstöðu berklaprófs. Á mynd 1 má sjá niðurstöður berklaskimunar sundurliðaða fyrir hvert ár á rannsóknartímabilinu. Hlutfall þeirra sem voru á sykursterum þegar Mantoux-prófið var framkvæmt var 24,6% er litið var á allan rannsóknarhópinn.

Tafla II. Sýnir fjölda þeirra einstaklinga sem hófu meðferð á hverju ári flokkaða eftir TNFα-hemlum.

	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	Alls
Infliximab	0	4	5	16	31	37	46	39	39	34	35	42	75	42	29	9	483
Etanercept	8	4	0	0	5	7	14	18	19	21	4	9	21	34	14	5	183
Golimumab	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	31	22	53
Adalimumab	0	0	0	0	0	0	1	6	18	6	2	0	0	2	0	2	37
Alls	8	8	5	16	36	44	61	63	76	61	41	51	96	78	74	38	756

Þegar jákvæðu berklaprófin eru sundurliðuð eftir sjúklingahópum kemur í ljós að 5,2% sóragigtarsjúklinganna voru með jákvætt próf, 5,8% iktsýkisjúklinganna og 5,0% hrygggigtarsjúklinganna, þannig var ekki marktækur munur á jákvæðri svörun á milli einstaka sjúklingahópa.

Alls voru 119 af þátttakendum rannsóknarinnar skráðir í Berkil. Fjórtán þeirra höfðu fyrri sögu um berklaveiki en þrír þeirra veiktust á rannsóknartímabilinu. Jákvætt berklapróf var skráð hjá 72 einstaklingum, en þar af höfðu 38 einnig sögu um BCG-bólusetningu. Alls höfðu 55 einstaklingar úr rannsóknarhópnum fyrri sögu um BCG-bólusetningu samkvæmt Berkli. Efst í töflu III má sjá hversu margir úr rannsóknarhópnum voru taldir vera með jákvætt berklapróf, jákvæða svörun vegna BCG-bólusetningar og hversu margir voru greindir með berkla samkvæmt upplýsingum úr sjúkraskrá. Samhliða kemur fram hversu margir hafa sögu um jákvætt berklapróf, BCG-bólusetningu og berklagreiningu í Berkli. Neðar í töflunni eru síðan þeir sem voru skráðir bólusettir og verið greindir með berkla í Berkli sundurliðuðir eftir svörun á berklaprófi þegar skimað var fyrir upphaf meðferðar með TNFα-hemil annars vegar og fyrri svörun á berklaprófi samkvæmt Berkli hins vegar.

Þeir þrír sem veiktust af berklaveiki eftir að lyfja meðferð hófst voru allir með sóragigt. Allir voru með neikvætt Mantoux-próf og hreina lungnamynd við skimun í upphafi TNFα- hemla meðferðinnar. Fyrsta tilfellið var 45 ára karlmaður sem var settur á infliximab í október 2003 og greindist með lungnaberkla í júlí 2007. Hann fór í framhaldinu aftur á etanercept eftir að hafa lokið

lyfjameðferð við berklaveikinni í janúar 2008. Annað tilfellið var 51 árs karlmaður sem hóf meðferð með infliximab í september 2008. Hann greindist með lungnaberkla í maí 2009 og fór á etanercept í október 2013. Þriðja tilfellið var 46 ára kona sem hóf adalimumab meðferð í nóvember 2007 og greinist með lungnaberkla í júlí 2012. Meðferð með TNFα-hemlum hefur ekki verið hafin á ný.

Alls náðust 4524,7 persónuár í eftirfylgd en miðað við þrjú berklatilfelli í hópnum gefur það uppreiknað nýgengi berklaveiki í þýðinu upp á 66,3/100.000 persónuár. Var þá miðað við tímabilið frá fyrsta degi meðferðar með TNFα-hemli hjá hverjum sjúklingi fram til loka rannsóknartímabilsins.

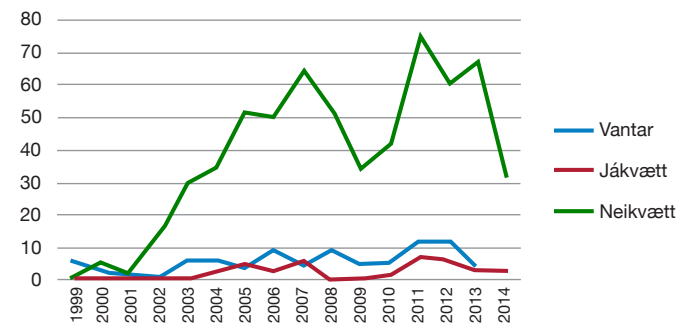
Umræða

Nýgengi berklaveiki á Íslandi í almennu þýði frá 2000-2014 var á bilinu 2,0-7,9/100.000 íbúa á ári samkvæmt tölum frá Alþjóðlegu heilbrigðisstofnuninni^{15,16} en nýgengi berklaveiki í rannsóknarhóp okkar var 66,3/100.000 persónuár. Þessi hópur er því í verulega aukinni hættu á berklaveiki og því mikilvægt að skimað sé fyrir berklasmiti hjá öllum þeim sem meðhöndla á með líftæknilyfjum. Þessi lyf hafa gjörbreytt lífi gigtarsjúklinga til hins betra sem þýðir að þeir geta til dæmis ferðast mun meira en áður og dvalið lengri tímabil erlendis á svæðum með mun hærri tíðni berkla en þekkist hér á landi þar sem hægt er að ferðast með lyfin og voru dæmi um þetta innan rannsóknarhópsins.

Tafla III. Taflan sýnir fjölda einstaklinga með jákvætt húðpróf, húðprófssvörun vegna BCG-bólusetningar og virka berkla í rannsóknarhópnum og fjölda einstaklinga með sögu um jákvætt húðpróf, BCG-bólusetningu eða berkla í Berkli. BCG og berklatilfelli úr Berkli eru síðan flokkuð niður eftir svörun við húðprófi samkvæmt sjúkraskrá og Berkli.

	ICEBIO	Berkil
TST +	41	72
BCG	8	55
Berklar	3	14
BCG og TST +	15	38
BCG og TST -	29	5
BCG og TST ?	11	12
Berklar og TST +	5	10
Berklar og TST -	8	0
Berklar og TST ?	1	4

Mantoux-niðurstöður á tímabilinu



Mynd 1. Sýnir fjölda berklaprófa hvert ár (jákvæð eða neikvæð svörun) á rannsóknartímabilinu. Einnig sýnir myndin fjölda einstaklinga þar sem skráning um berklaprófið vantaði í sjúkraskrá.

Rannsókn frá Svíþjóð sýnir að nýgengi berkla hjá iktsýkisjúklingum á TNF α -hemlum lækkaði um allt að 70% eftir að skimun var tekin upp og önnur rannsókn hefur sýnt að hættan á berklum er allt að sjöföld ef skimunar- og meðferðarráðleggingum er ekki fylgt í þessum sjúklingahópi.¹⁷ Því má áætla að nýgengi væri mun hærra í hópnum ef hann hefði ekki verið skimaður og fengið varnandi meðferð þegar þörf var á. Erlendar rannsóknir hafa sýnt að nýgengi berklaveiki hjá iktsýkisjúklingum sem eru á TNF α -hemlum í Svíþjóð var 37/100.000 og í Grikklandi var talan 449/100.000.¹⁸ Þessar tölur eru ekki fyllilega samanburðarhæfar við niðurstöður þessarar rannsóknar þar sem okkar niðurstöður ná yfir sjúklinga með iktsýki, hrygggikt og sóragigt, á meðan í þessum rannsóknunum eru iktsýkisjúklingar eingöngu viðfangsefnið en þær gefa þó vísbendingu um stöðuna hér á landi samanborið við önnur lönd. Í þessu sambandi er rétt að árétta að enginn sjúklingur með iktsýki greindist með berklaveiki eftir meðferð með TNF α -hemlum hér á landi á þessu 15 ára rannsóknartímabili.

Athygli vekur að allir þrír sem veiktust af berklum á rannsóknartímanum hafa greininguna sóragigt og vekur það spurningar um hvort þennan sjúklingahóp þurfi að skima sérstaklega. Þegar jákvæðu berklaprófin eru skoðuð kemur í ljós að sjúklingar með sóragigt voru ekki með hlutfallslegra hærra berklasmit miðað við iktsýki- eða hrygggiktarsjúklingana. Það kemur einnig í ljós að það er aðeins eitt tilfelli sem veikist innan 8 mánaða frá því að meðferð með TNF α -hemli hófst.

Ekki lágu fyrir öruggar upplýsingar um hversu mörg þeirra sem greind voru með dulda berkla, það er voru með jákvætt húðpróf við skimun, fengu varnandi lyfjameðferð eða hvernig þau voru meðhöndluð en þó er hægt að fullyrða að ekkert þeirra þróaði með sér berklaveiki eftir að líftæknilyfjameðferðin hófst. Í þessu sambandi er rétt að árétta að þeir þrír einstaklingar sem greindust með berklaveiki meðan á TNF α -meðferðinni stóð voru með neikvætt Mantoux-próf við upphaf meðferðar.

Sykursterar auka hættuna á falskt neikvæðu Mantoux-prófi þar sem starar bæla niður bólguviðbragðið sem kemur fram við prófið og ráðleggur Miðstöð sjúkdómavarna í Bandaríkjunum (Centers for Disease Control and Prevention) að tekið sé tillit til þessa við túlkun berklaprófa og að við þessar aðstæður sé unnt að túlka 5 millimetra þrota sem jákvætt próf.¹⁹ Þar kemur einnig fram að 5 mm þroti sé jákvætt próf hjá einstaklingum meðhöndluðum með TNF α -hemlum en í rannsóknarhópnum voru dæmi um að berklaskimun var framkvæmd eftir að meðferð var hafin. Sjaldnast var skráður aflestur berklaprófs í millimetrum í sjúkraskrá þessara einstaklinga, heldur aðeins túlkunin, það er jákvætt eða neikvætt. Á heimasíðu Embættis landlæknis koma fram tilmæli þar sem gert er ráð fyrir að þroti undir 10 millimetrum sé túlkadur sem neikvætt próf.²⁰ Það er óljóst hvaða viðmið voru notuð við túlkun prófanna hér á landi. Líklegt er að einhver þeirra sem skimuð voru séu með falskt neikvæð próf, það er þrota minni en 10 mm vegna meðferðar með sykurstera og eða TNF α -hemils þegar skimun var framkvæmd.

Í okkar rannsókn fundust ekki dæmi um að niðurstöður úr myndgreiningu leiddu til gruns um virka berkla, en í ljósi þess að hægt er að vera með falskt neikvætt Mantoux-próf er mikilvægt að allir séu einnig skimaðir með myndgreiningu af lungum áður en meðferð með TNF α -hemlum hefst.

Helsti styrkur rannsóknarinnar er að notast er við gagnagrunna sem ná yfir heila þjóð. Áætlað hefur verið að yfir 95% allra þeirra einstaklinga sem fengið hafa TNF α -hemlameðferð vegna gigtarsjúkdóma hér á landi séu skráðir í ICEBIO. Þá eru berklatilfelli tilkynningarskyld og ætla má að flestir eða allir sem eru á meðferð með TNF α -hemlum og andast vegna skyndilegra veikinda séu krufðir en ógreind berklatilfelli ættu því að koma fram þar. Við teljum okkur því hafa náð öllum berklatilfellum inn í rannsóknarhópinn.

Helstu annmarkar rannsóknarinnar eru að ekki var leitast við að skilgreina nákvæmlega hversu lengi einstaklingar voru á TNF α -hemla meðferðinni. Þetta þýðir að nýgengi berkla í rannsóknarhópnum gæti í raun verið hærra þar sem þessi aðferðafræði býður upp á að lengd tímabils sem sjúklingum er fylgt eftir sé ofmetin. Ekki var heldur leitast við að útiloka aðra áhættuþætti sem aukið geta hættuna á berklaveiki. Rannsóknarhópurinn er einnig lítill, þó að hann nái yfir allt landið, sem þýðir að hvert berklatilfelli veldur miklum sveiflum í niðurstöðum.

Nýgengi berkla í rannsóknarhóp okkar er hærra en rannsóknir frá Svíþjóð hafa sýnt.³ Það verður að túlka þennan mun mjög varlega vegna þeirra takmarkana á rannsókninni sem rædd eru hér að framan. Hins vegar vekur samanburður á niðurstöðum frá berklaskimun fyrir meðferð og skráningu í Berkli spurningar um hvort ástæða sé til að endurskoða skimunarferlið á Íslandi. Klínískar leiðbeiningar fyrir meðferð iktsýki í Noregi¹⁰ mæla með skimun fyrir berklum með blóðprufum, til dæmis með QuantiFERON®-TB gold In-Tube-prófinu, og notast við þau í stað Mantoux-prófa. Þessi próf minnka líkurnar á falskt jákvæðum prófum þar sem þau svara neikvætt við ódæmigerðum berklabakteríum og BCG-bólusetningum. Eins gætu þessi próf hugsanlega minnkað líkurnar á falskt neikvæðum prófum þar sem bólguvar er skert vegna undirliggjandi sjúkdóms og lyfjameðferðar. Það virðist því auka gæði skimunarinnar til muna að taka upp notkun á þessu prófi.

Mikilvægt er að skráning á niðurstöðum berklaprófa og framkvæmd þeirra sé stöðluð og því er ef til vill nauðsynlegt að einn eða fáir aðilar hér á landi sjái um framkvæmd skimunnar til að auka gæði þjónustunnar. Ennfremur mæla höfundar með að IGRA verði tekið upp við skimun í völdum tilfellum fyrir meðferð með TNF α -hemlum samhliða Mantoux-prófun. Hins vegar er óljóst um ávinning samhliða skimun, en það gæti mögulega minnkað líkur á falskt neikvæðum prófum, ef skilyrt er að svörum við báðum prófum sé neikvæð.

Heimildir

- Dimakou K, Papaioannides D, Latsi P, Katsimboula S, Korantzopoulos P, Orphanidou D. Disseminated tuberculosis complicating anti-TNF-alpha treatment. *Int J Clin Pract* 2004; 58: 1052-5.
- Mayordomo L, Marenco JL, Mateos JC, Rejon E. Pulmonarymiliary tuberculosis in a patient with anti-TNF-alpha treatment. *Scand J Rheumatol* 2002; 31: 44-5.
- Arkema EV, Jonsson J, Baecklund E, Bruchfeld J, Feltelius, N Askling J. Are patients with rheumatoid arthritis still at an increased risk of tuberculosis and what is the role of biological treatments? *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1212-7.
- Yamada T, Nakajima A, Inoue E, Tanaka E, Hara M, Tomatsu T, et al. Increased risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in Japan. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1661-3.
- Askling J, Forel CM, Brandt L, Baecklund E, Bertilsson L, Cöster L, et al. Risk and case characteristics of tuberculosis in rheumatoid arthritis associated with tumor necrosis factor antagonists in Sweden. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 1986-92.
- 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.
- Wallis RS, Broder M, Wong J, Beenhouwer D. Granulomatous infections due to tumor necrosis factor blockade: Correction. *Clin Inf Dis* 2004; 39: 1254-5.
- landspitali.is/library/Sameiginlegar-skrar/Gagnasafn/BRUNNURINN/Kliniskar-leidbeiningar/Soragigt/Soragigt%20-%20Copy%20(2).pdf - febrúar 2018.
- landspitali.is/library/Sameiginlegar-skrar/Gagnasafn/BRUNNURINN/Kliniskar-leidbeiningar/S-merkt_lyf/TNF-a_iktsyki_stills.pdf - febrúar 2018.
- legeforeningen.no/PageFiles/229641/Revmatoid%20art-ritt%202017.pdf - febrúar 2018.
- http://svenskeumatologi.se/wp-content/uploads/2017/03/rek_tbc_2017.pdf - febrúar 2018.
- Sigurðsson S. Um berklaveiki á Íslandi. *Læknablaðið* 1976; 62: 3-50.
- http://apps.who.int/gho/data/view.main.80500?lang=en - febrúar 2018.
- Hansdóttir H, Þorsteinsson H, Blöndal Þ, Jónsson A. Berklapróf meðal aldraðra. *Læknablaðið* 1992; 78: 186-9.
- extranet.who.int/sree/Reports?op=Replet&name=/WHO_HQ_Reports/G2/PROD/EXT/TBCountryProfile&ISO2=IS&outtype=html - febrúar 2018.
- data.worldbank.org/indicator/SH.TBS.INCD?locations=IS - febrúar 2018.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Descalzo MA. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonist due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 756-61.
- Sichletidis L, Settas L, Spyrtas D, Chloros D, Patakas D. Tuberculosis in patients receiving anti-TNF agents despite chemoprophylaxis. *Int J Tuberc Lung Dis* 2006; 10: 1127-32.
- cdc.gov/tb/publications/factsheets/testing/skintesting.htm - febrúar 2018.
- landlaeknir.is/gaedi-og-eftirlit/heilbrigdisstarfsfolk/dreifibref/nanar/item15459/Dreifibref--nr--6/2000--Berklaskodun - febrúar 2018.

ENGLISH SUMMARY

Screening for tuberculosis before TNFa treatment in routine rheumatic care in Iceland. Result from the nationwide ICEBIO registry

Þórir Már Björgúlfsson¹, Gerður Gröndal¹, Þorsteinn Blöndal², Björn Guðbjörnsson^{3,4}

Introduction: Treatment with TNFa inhibitors (TNFai) greatly increases the risk of reactivation of tuberculosis in rheumatic patients. Therefore, it is recommended to screen patients for tuberculosis before initiating TNFai treatment. Iceland has a low prevalence of tuberculosis and BCG vaccination is not routine praxis. The purpose of this study was to review the results from TB-screening in routine praxis and to analyze whether changes in the screening process are to be recommended.

Material and methods: All patients with RA, PsA and AS who were registered in ICEBIO (1999-2014) due to TNFai treatment were included. Data collection consisted of age, sex, start date of TNFai treatment and results from a tuberculin skin test (TST) and chest x-ray. The data were then crosschecked with the Berkill registry, a nationwide database for TB.

Results: 756 individuals (58% female, mean-age of 54 years) were included. TST was negative in 614 cases (81%), 41 positive (5.4%), 9 false positives (1.2%) and 92 were missing (12%). 119 patients were registered in Berkill whereof 72 had a history of positive TST and 55 had been vaccinated, while 14 patients had been diagnosed with tuberculosis (where of 7 had negative TST on screening). Three patients were diagnosed with tuberculosis after the TNFi treatment.

Conclusion: These results illustrate the importance of tuberculosis screening before initiating TNFai treatment. Improvement in registration of TST results is necessary and whether interferon gamma release assays (IGRA) should be added to the screening process remains to be discussed.

¹Department of rheumatology, University Hospital, Iceland, ²Centre for Communicable Disease Prevention and Control, Iceland, ³Centre for Rheumatology Research, University Hospital, Iceland, ⁴The Faculty of Medicine, University of Iceland.

Key words: ankylosing spondylitis, ICEBIO, psoriatic arthritis, rheumatoid arthritis, TNFa inhibitors, tuberculosis.

Correspondence: Þórir Már Björgúlfsson, Thb1@hi.is