



# **XIX Taller Internacional sobre TB. UITB-2015.**

---

## **Seguimiento y Prevención de TB en pacientes tratados con anti-TNF**

**Santiago Moreno  
Hospital U. Ramón y Cajal. IRYCS.  
Universidad de Alcalá. Madrid.**

---

¿Qué son los **agentes biológicos**?

¿Qué son los fármacos **anti-TNF**?

---

# Terapias biológicas

---

- Las terapias biológicas son aquellos productos utilizados en el tratamiento de enfermedades que se elaboran por **biotecnología**, a partir de células cultivadas de bancos celulares, con la excepción de metabolitos microbianos, como por ejemplo, los antibióticos, aminoácidos, hidratos de carbono, y otras sustancias de bajo peso molecular.
- Estas terapias han sido diseñadas de forma que actúan, de manera específica sobre una **diana terapéutica** considerada importante en el proceso **patogénico** de la enfermedad.

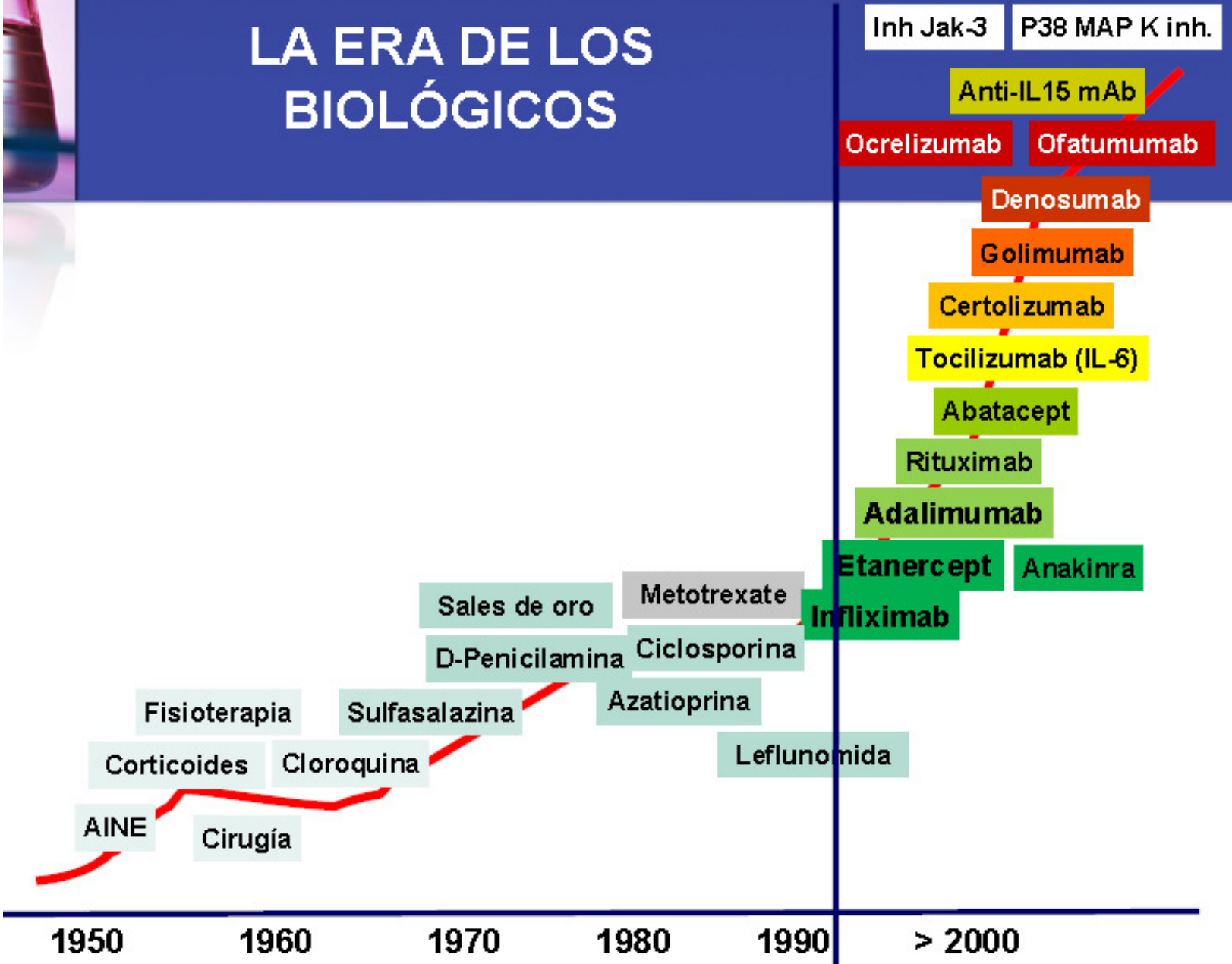
# Terapias biológicas

---

- Terapias que bloquean la acción de las citocinas:
  - **TNF-  $\alpha$**
  - Interleukinas: IL-1, IL-2, IL-6, IL-12/IL-23
  - B-LyS (BAFF)
  
- Terapias que actúan sobre receptores linfocitarios:
  - CD 20
  - CD 22
  - CD 80/86
  - LFA1



# LA ERA DE LOS BIOLÓGICOS



# Enfermedades inflamatorias mediadas inmunológicamente

---

## Dermatología

Psoriasis

Artritis  
Psoriásica

## Gastroenterología

Crohn

Colitis  
Ulcerosa

## Reumatología

A.Reumatoide

Uveítis

AR Juvenil

Espondilitis  
Anquilosante

# Infecciones asociadas al uso de biológicos

---

## Infecciones “comunes”

- Infecciones leves
- Infecciones graves
  - Infecciones de piel-partes blandas, infección osteoarticular, neumonía
  - Infecciones por microorganismos intracelulares: *Salmonella*, *Legionella*
  - Infecciones granulomatosas: *TB*, *Criptococo*, *Listeria*, *Hongos regionales*

## Infecciones “oportunistas”

# Terapias biológicas

---

- No todos los biológicos son iguales ni en su mecanismo de acción ni en su perfil de efectos adversos, ni en la frecuencia y tipo de complicaciones infecciosas relacionadas con su utilización.
- Los tratamientos biológicos se utilizan en segunda línea (tras fracaso de esteroides e inmunosupresores, a menudo en asociación con ellos): las infecciones oportunistas que se observan en las cohortes, o que se describen en forma de “case report” en la literatura no son necesariamente “atribuibles” al efecto del tratamiento biológico.

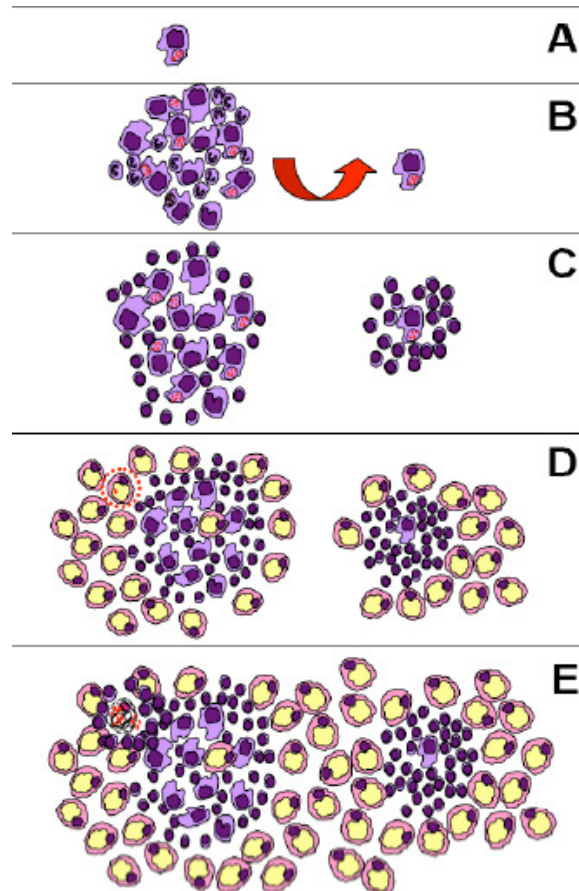


---

¿Hay realmente asociación entre  
**agentes biológicos**  
**(anti-TNF) y TB?**

---

# Inmunopatogenia de la Tuberculosis

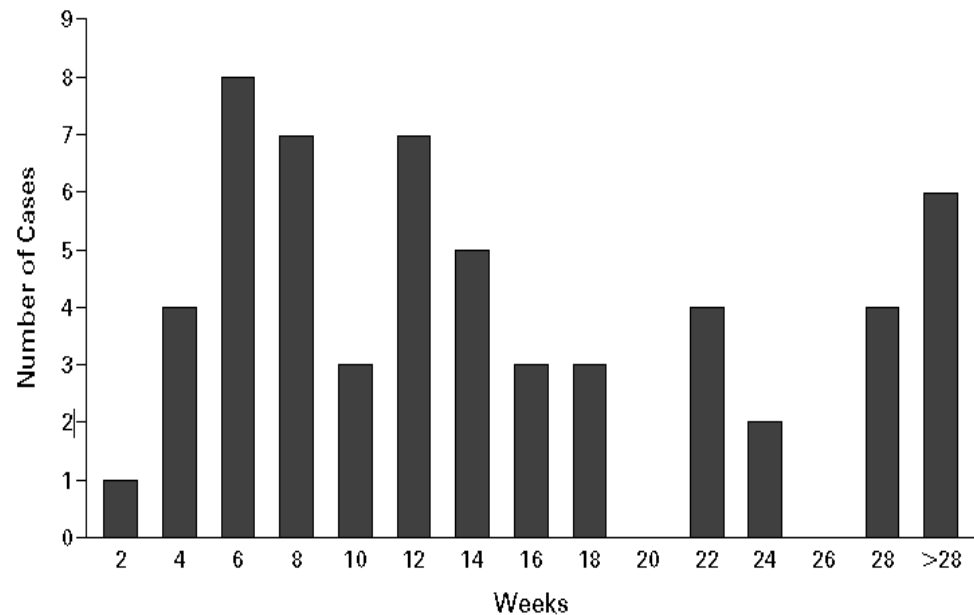


- Inhalación del bacilo y fagocitosis por los macrófagos pulmonares
- Inmunidad celular (Linfocitos T helper CD4<sup>+</sup>)
- Reclutamiento y Activación de los macrófagos mediada por citocinas (TNF-  $\alpha$  , IFN  $\gamma$  , IL-12 )
- Formación de los Granulomas que contienen al microorganismo y previenen su diseminación

# Tuberculosis Associated With Infliximab, a Tumor Necrosis Factor $\alpha$ -neutralizing Agent

- Notificaciones de TB asociada a tratamiento con Infliximab al registro MedWatch de la FDA (hasta el 29/05/2001)

- n=70
- mediana 12 semanas
- 40/70 extrapulmonares
- 64/70 países con baja prevalencia de TB



## Granulomatous Infectious Diseases Associated with Tumor Necrosis Factor Antagonists

Adverse Event Reporting System (AERS) de la FDA, 1988-2002:  
>233.000 IFX; > 113,000 ETA

Pathogen	Infliximab	Etanercept	Ratio	P
<i>M. tuberculosis</i>	144	34.5	4.17	<.001
<i>H. capsulatum</i>	17	3	6.30	<.001
<i>Listeria</i> sp.	15.5	2	8.73	<.001
<i>Mycobacterium</i> sp.	13	6	2.08	.023
<i>Nocardia</i> sp.	4	1	4.85	.046
<i>Cryptococcus</i> sp.	5	7	0.67	.91
<i>Aspergillus</i> sp.	12	9	1.41	.17
<i>Salmonella</i> sp.	3	3.5	0.85	.75
Overall	(239)	(73.5)	(3.25)	(<.001)

# Riesgo de tuberculosis en estudios de cohortes

País	Incidencia TB en población general	Incidencia TB en pacientes con AR (por 100.000 pac-año)			Referencia
		Sin anti-TNF	Infliximab	Etanercept	
USA	6.4	6.2	61.9	NA	<i>Wolfe F 2004</i>
USA	6.4	NA	144	35	<i>Wallis RS 2004</i>
España año 2000 año 2001	21	95	1893	0	<i>Gomez-Reino JJ 2003</i>
	21	95	1113	0	
Suecia	10	20	145	80	<i>Askling J 2005</i>
Corea	67.2	257	2558	0	<i>Seong SS 2007</i>
Japón	24.8	42.4	325	NA	<i>Watanabe A 2005</i>

# Treatment of Rheumatoid Arthritis With Tumor Necrosis Factor Inhibitors May Predispose to Significant Increase in Tuberculosis Risk

---

- Registro BIOBADASER
  - 1540 pacientes (años 2000-2002) tratados con infliximab (83%) y etanercept.
- 118 infecciones
  - Respiratorias bajas 21%
  - Piel 13%
  - Urinaria 11%
  - Respiratorias altas 9%
  - SEPSIS: 10 pacientes (*Salmonella spp*: 4)
  - TUBERCULOSIS: 17 pacientes (todos con IFX)

## Treatment of Rheumatoid Arthritis With Tumor Necrosis Factor Inhibitors May Predispose to Significant Increase in Tuberculosis Risk

Age/sex	Diagnosis	Location of TB	PPD test result†	Chest radiograph‡	Prophylaxis	Evidence of previous TB‡	Months to active TB§	Concomitant medication
61/F	PsA	Lymph node	–	Normal	ND	–	3	MTX, CS
58/F¶	RA	Disseminated	–	Normal	ND	A	3	MTX, CS
70/F	RA	Lymph node	ND	Normal	ND	–	1	MTX, CS
54/F	RA	Lymph node	ND	ND	?	B	2	MTX, CS
52/M	RA	Pulmonary	ND	ND	ND	–	6	MTX
61/M	RA	Liver-spleen	–	Apical thickening	ND	–	4	MTX
56/F	RA	Pulmonary	ND	Normal	ND	–	12	MTX, CS, warfarin sodium
74/M	RA	Disseminated	–	Normal	?	–	3	MTX, CS
41/F	PsA	Pulmonary	?	?	?	–	4	MTX
56/F	RA	Lymph node	ND	Normal	ND	–	16	MTX
65/F	RA	Pulmonary	ND	Atelectasy	ND	–	17	MTX, CS, paroxetine
78/F¶	RA	Disseminated	?	?	?	–	2	MTX, CS
81/F	RA	Pulmonary	ND	ND	ND	C	3	MTX, CS
51/F	RA	Pulmonary	+	Apical granuloma	ND	D	7	MTX
60/F	RA	Lymph node	ND	ND	?	E	1	MTX
71/F	RA	Disseminated	ND	Normal	ND	–	3	MTX, CS
71/F	RA	Disseminated	–	Normal	ND	–	3	MTX, CS

### Incidencia estimada de TB:

- 1,893 casos/100,000 pac. → año 2000
- 1,113 casos/100,000 pac. → año 2001

## 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)

---

### Registro británico BSRBR

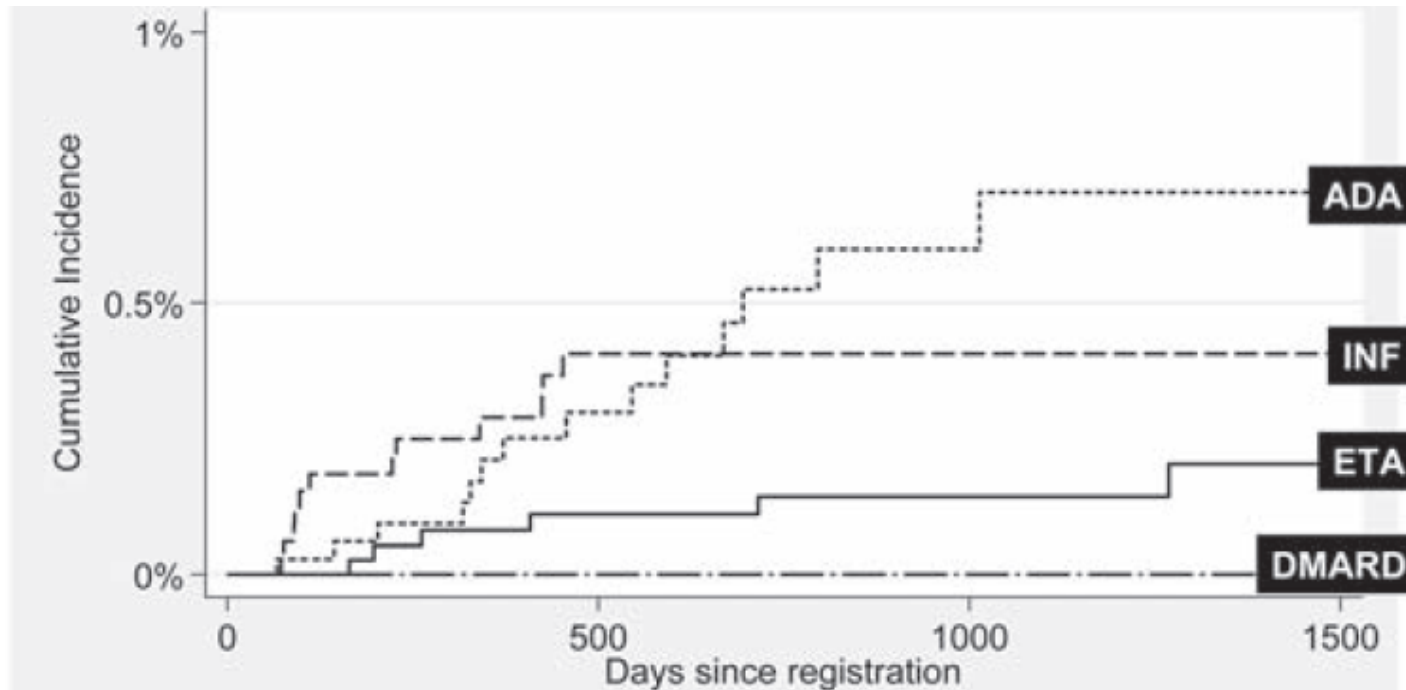
- Cohorte
  - 10 712 pacientes tratados con anti-TNF
  - 3232 pacientes tratados con fármacos modificadores tradicionales
- 40 casos de TB: todos entre los que reciben anti-TNF; 25/40 (62%) extrapulmonares (11 casos TB-diseminada)
  - 3913 ETA → 39/100 000 personas-año
  - 3295 INF → 136/100 000 personas-año
  - 3504 ADA → 144/100.000 personas-año



## 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)

	FARME n=3232	Anti-TNF n=10 712	ETA n=3913	INF n=3295	ADA n=3504
<b><i>En tratamiento</i></b>					
Personas-año	7345	23 286	10 111	7459	5716
Casos de TB		24	4	11	9
Tasa TB /100.000 personas-año		103 (66 - 153)	40 (11 - 101)	147 (74 - 264)	157 (72 - 299)
RR-I (ajustado por edad, sexo, año inclusión)			Referencia	3.7 (1.1 - 12.7)	4.4 (1.3 - 15.2)
<b><i>Tratamiento más reciente</i></b>					
Personas-año	7345	27 624	11 926	8963	6735
Casos de TB		33	6	12	15
Tasa TB /100.000 personas-año		119 (82 - 168)	50 (18 - 110)	134 (69 - 234)	223 (125 - 367)
RR-I (ajustado por edad, sexo, año inclusión)			Referencia	2.7 (0.9 - 7.8)	4.4 (1.6 - 12.1)

## 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)



Drug	Registration (entry to study)	1 year (365 days)	2 years (730 days)	3 years (1095 days)	4 years (1460 days)
DMARD	3232	2652	1839	742	213
ETA	3913	3474	3051	2363	1020
INF	3295	2694	1918	1392	918
ADA	3504	2457	1531	729	247

---

¿Puede **prevenirse** la **TB** en  
pacientes que reciben terapia  
**biológica?**

¿Hay **recomendaciones?**

---

ACADIA TRUSTING CO.

# TUBERCULOSIS

IS CURABLE AND  
PREVENTABLE

*If You are Quonoma or have a Cough get a Medical Examination*

Maritime Tuberculosis Educational Committee.



# Antes de iniciar el tratamiento con terapia biológica

---

- Excluir TB activa o contacto reciente con pacientes con TB
- Investigar la posibilidad de infección tuberculosis latente
- Instruir del riesgo de la exposición a pacientes con TB activa
  - Historia clínica (antecedentes de TB, contactos recientes con pacientes con TB)
  - Rx Tórax
  - Prueba cutánea de la tuberculina o IGRA

# TB risk during anti-Tumor Necrosis Factor (TNF) therapy

Country	Incidence (x100,000)	TB general population	TB in Rheumatoid Arthritis	TB in Rheumatoid Arthritis with anti-TNF
USA		5.8	6.2	52.5
Spain		21	95	1,113
Korea		67.2	257	2,558
Peru		122	216	

*Wolfe et al. A&R, 2004; Gomez-Reino et al, A&R, 2003; Seong et al, J Rheum, 2005; Gamboa, et al A&R, 2007*

# Ponce De Leon: Objectives and Methods

---

## Objectives:

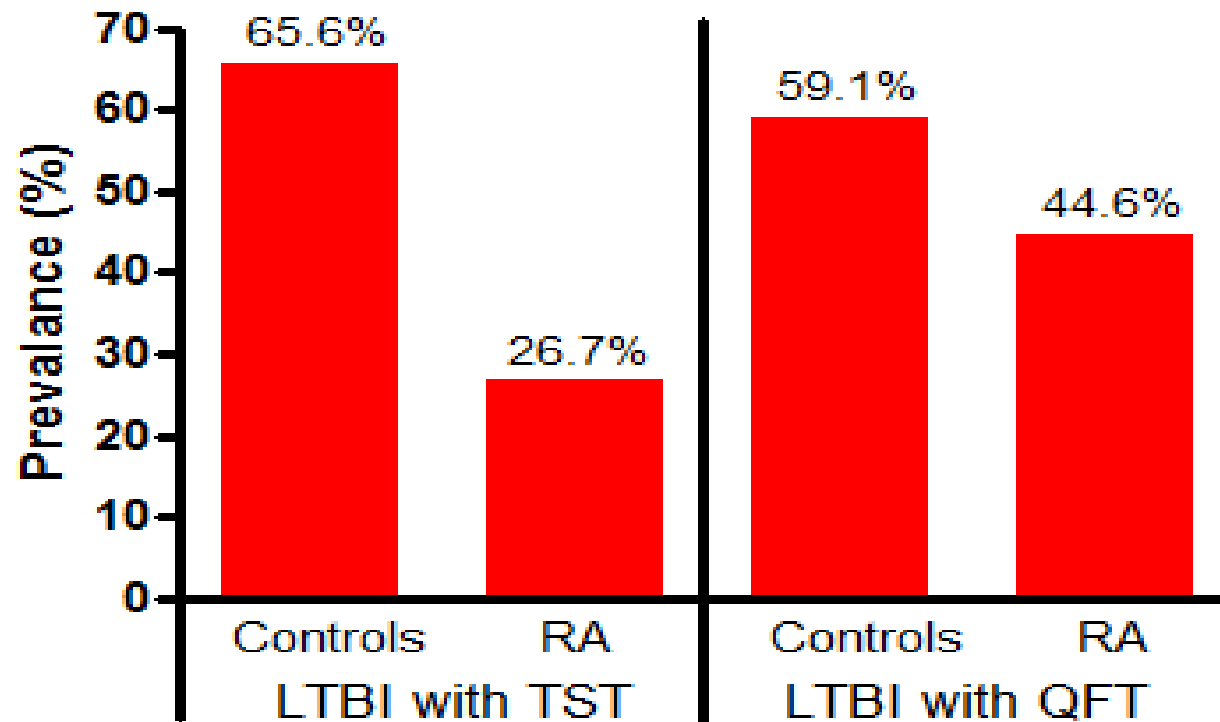
- Compare TST and QFT positivity in RA patients with matched controls
- Determine the level of agreement between these tests
- Determine the performance of both tests by age groups

## Methods:

- 101 outpatients with Rheumatoid Arthritis
- 93 immunocompetent controls
  - Matched by age, gender
  - Osteoporosis, osteoarthritis, mechanic lumbar pain and tendinitis
- Positive TST  $\geq 5$ mm for RA patients and  $\geq 10$  mm for Controls
- QFT performed as per manufacturer's instructions

## Responses in Controls vs RA patients

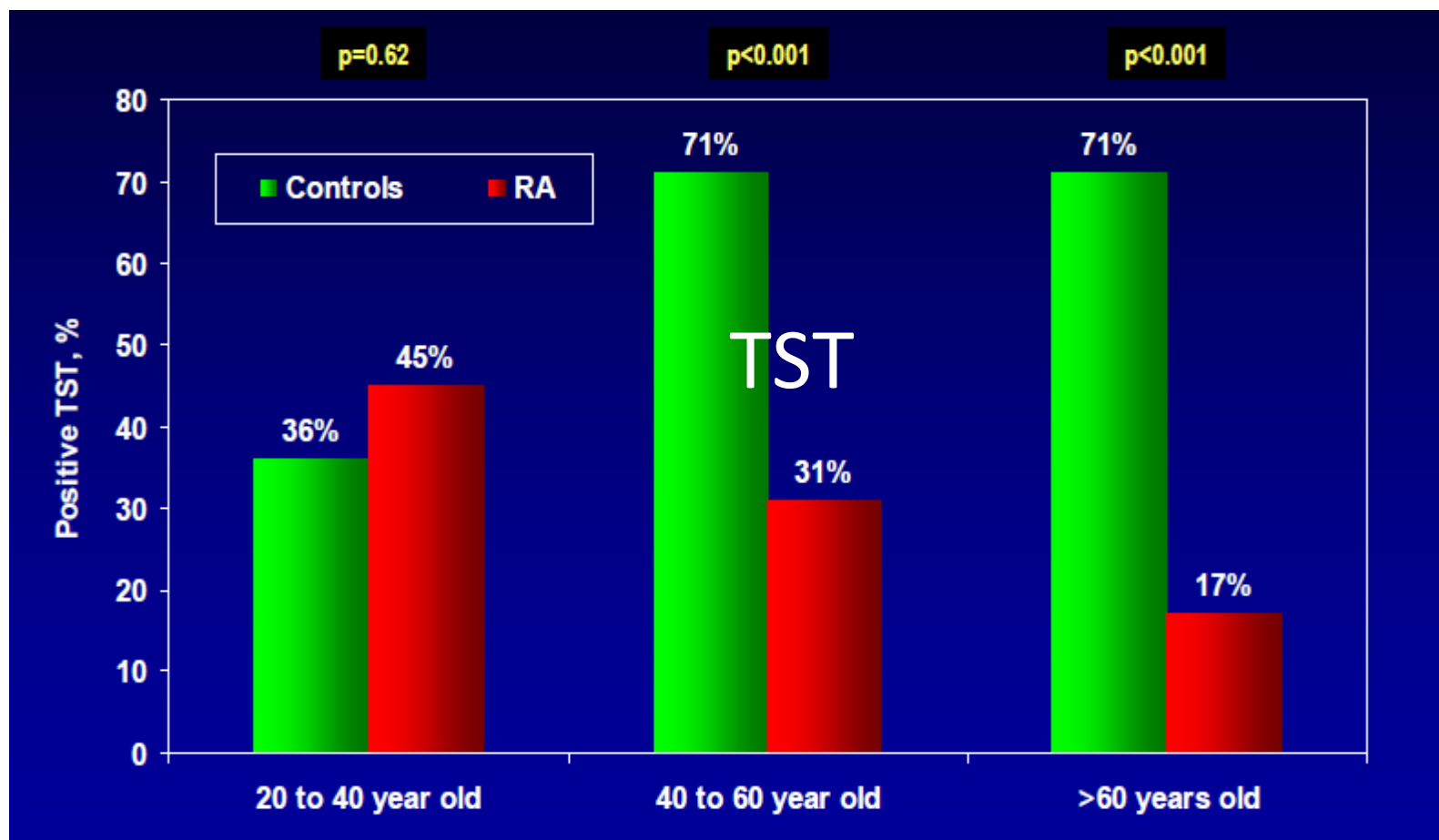
---



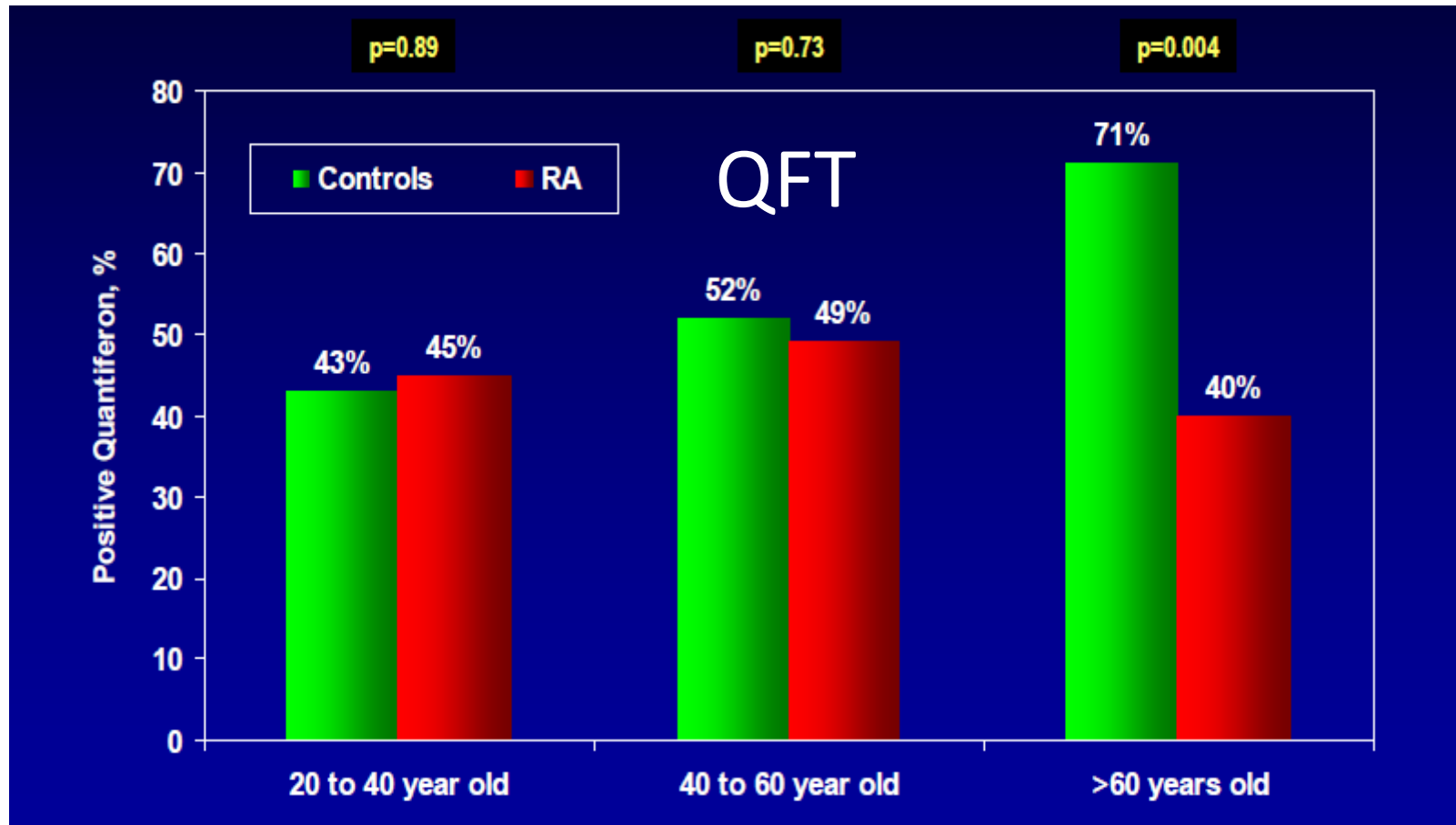
- Highly significant drop in TST sensitivity for RA patients
- Less effect for QFT



# TST responses drop markedly with age > 40 years in RA patients



## QFT response less affected by ↑ age



## Ponce de Leon: Conclusions

---

- QuantiFERON TB Gold In Tube test identified significantly more patients as being latently infected with *Mycobacterium tuberculosis* than did the skin test, enabling the identification of more candidates for LTBI prophylaxis
- The diagnostic tests to detect LTBI in elderly RA patients do not have an adequate sensitivity (TST, and also QFT) compared to control patients, therefore the onset of anti-TNF therapy in this group, particularly in areas highly endemic for TB, must be done very carefully

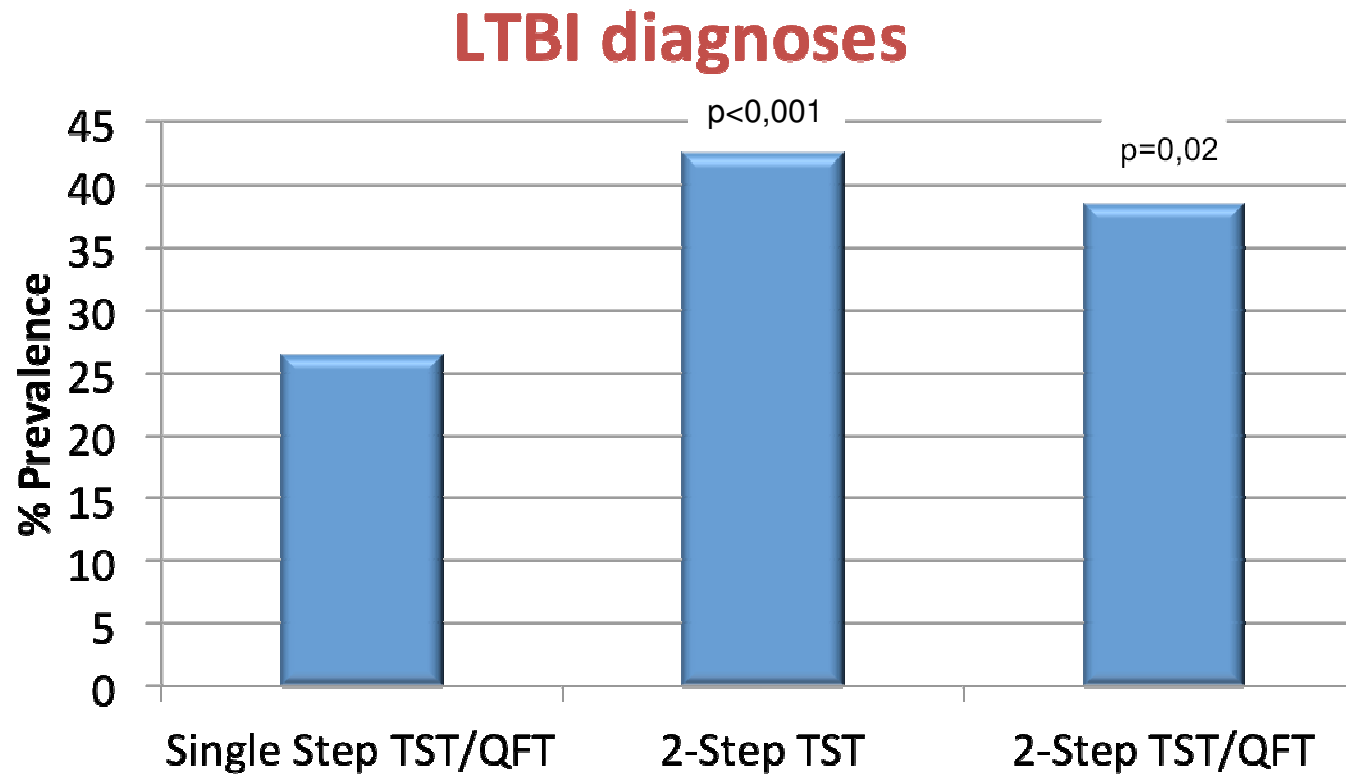
# Prevention of anti-TNF-associated TB: a 10-year longitudinal cohort study

- Prospective study of patients candidates to anti-TNF therapy (n=727)
- Comparison of three strategies
  - 2 step TST
  - 2 step TST plus QFT-GIT
  - Single step TST plus QFT-GIT
- Infected patients were offered preventive therapy

	Anti-TNF exposed	Anti-TNF non-exposed
Patient-years	1,052	566
TB cases (n)	3	1
Incidence (per 100 000)	285	177

**Although anti-TNF-associated tuberculosis can be reduced,  
some risk remains during the first year of therapy**

# Prevention of anti-TNF-associated TB: a 10-year longitudinal cohort study



**Neither the 2-step TST nor systematic retesting  
after negative baseline testing is justified.**

## ¿Quién debe recibir tratamiento para ITBL antes de iniciar el tratamiento con terapia biológica?

---

- Prueba de la tuberculina/IGRA positiva
- Antecedentes de TBC parcialmente tratada
- Lesiones residuales en la radiografía de tórax
- Contacto reciente con paciente con TBC documentada

**La pauta de elección es isoniazida, durante 9 meses.  
En caso de intolerancia, rifampicina durante 4 meses.**

# Tratamiento de la ITbL

## Recomendaciones (CDC-ATS)

Fármaco	Duración	Intervalo	Recomendación (Evidencia)	
			VIH-	VIH+
<b>Isoniacida</b>	<b>9</b>	<b>Diaria</b>	A (II)	A (II)
Isoniacida	9	Intermitente	B (II)	B (II)
Isoniacida	6	Diaria	B (I)	C (I)
Isoniacida	6	Intermitente	B (II)	C (I)
Rif + Pz	2	Diaria	C (II)	A (I)
INH + RF	3	Diaria	B (III)	B (I)
<b>Rifampicin</b>	<b>4</b>	<b>Diaria</b>	B (II)	B (III)

a

A: preferida; B: alternativa aceptable; C: ofrecer si A y B no posibles  
 I: ensayos clínicos randomizados; II: datos de ensayos clínicos no randomizados o realizados en otras poblaciones; III: opinión de expertos

# Guías Nacionales para el cribado de TB en pacientes candidatos a biológicos

País	Evaluación de riesgo y Rx tórax	PPD	Retest	PPD (+)	Tratamiento	Referencia
UK	Todos	No si en tratamiento inmunosupresor	No	5mm (15 mm si BCG+)	INH 6 meses	BTS
USA	Todos Rx tórax si PPD+	Todos	No	5 mm (ignorar BCG)	INH 9 meses	MMWR
España	Todos	Todos	Sí	5 mm	INH 9 meses	<i>Gómez-Reino</i>
Francia	Todos	Todos	No	10 mm	RIF-PZA 2 meses	<i>Mariette and Salmon</i>
Irlanda	Todos	Todos	No	5 mm (ignorar BCG)	INH 9 meses	<i>Kavanagh et al</i>
Suiza	Todos	Mejor IGRA	Mejor IGRA	IGRA	INH 9 meses	<i>Beglinger et al</i>

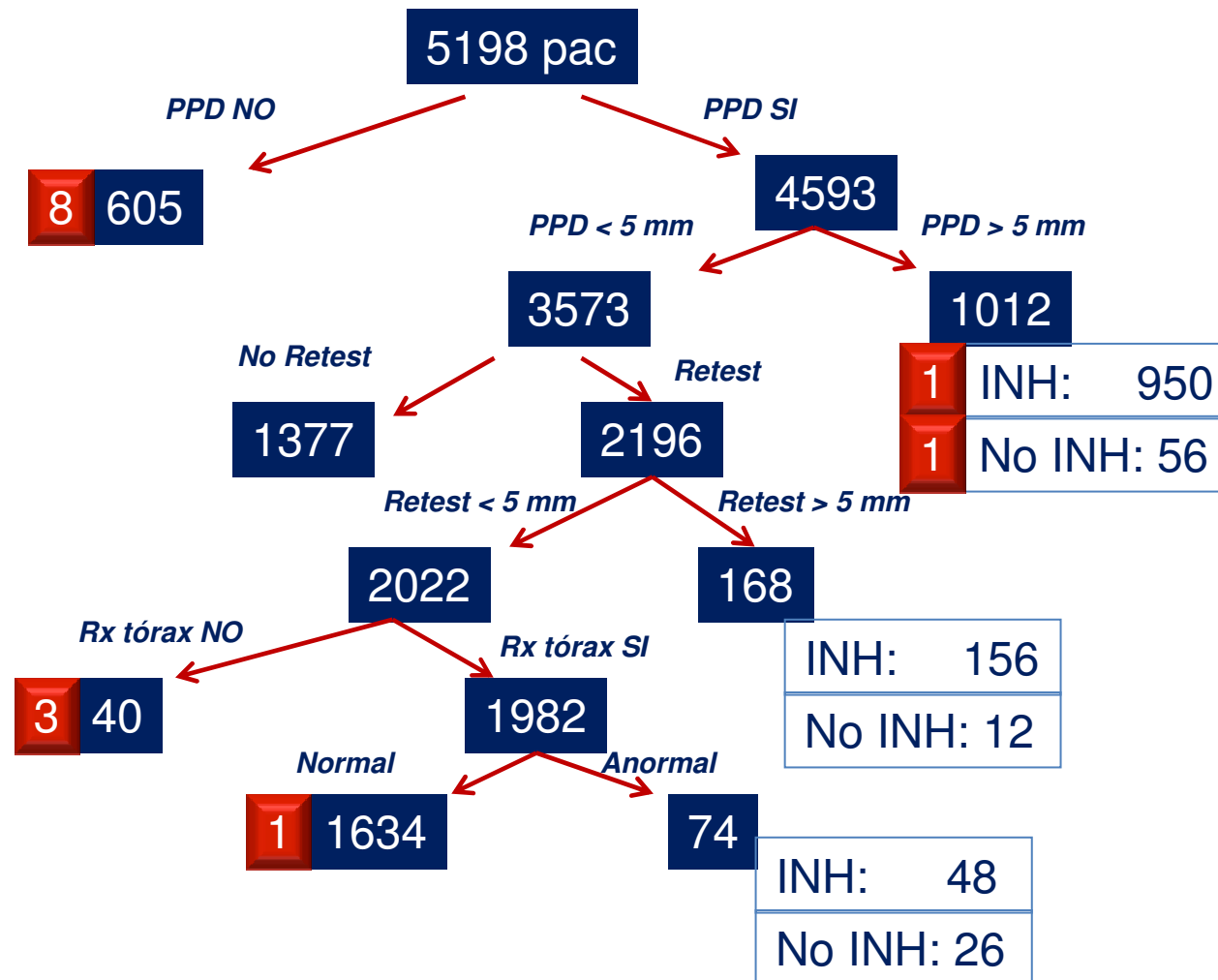


## Effectiveness of Recommendations to Prevent Reactivation of Latent Tuberculosis Infection in Patients Treated With Tumor Necrosis Factor Antagonists

- Cohorte española BIOBADASER.
- Riesgo de TB antes vs después de las recomendaciones de cribado y tratamiento de la ILTB

	PRE-Cribado y Tto ILTB	Post-Cribado y Tto ILTB
<b>Nº pacientes</b>	<b>1690</b>	<b>1143</b>
<b>% Infliximab</b>	<b>87,6%</b>	<b>46,7%</b>
<b>Nº casos de TB</b>	<b>32</b>	<b>2</b>
<b>Tasa TB /100.000 pac (IC95%)</b>	<b>522 (369-738)</b>	<b>117 (29-470)</b>

# Risk of Tuberculosis in Patients Treated With TNF Antagonists Due to Incomplete Prevention of Reactivation of Latent Infection

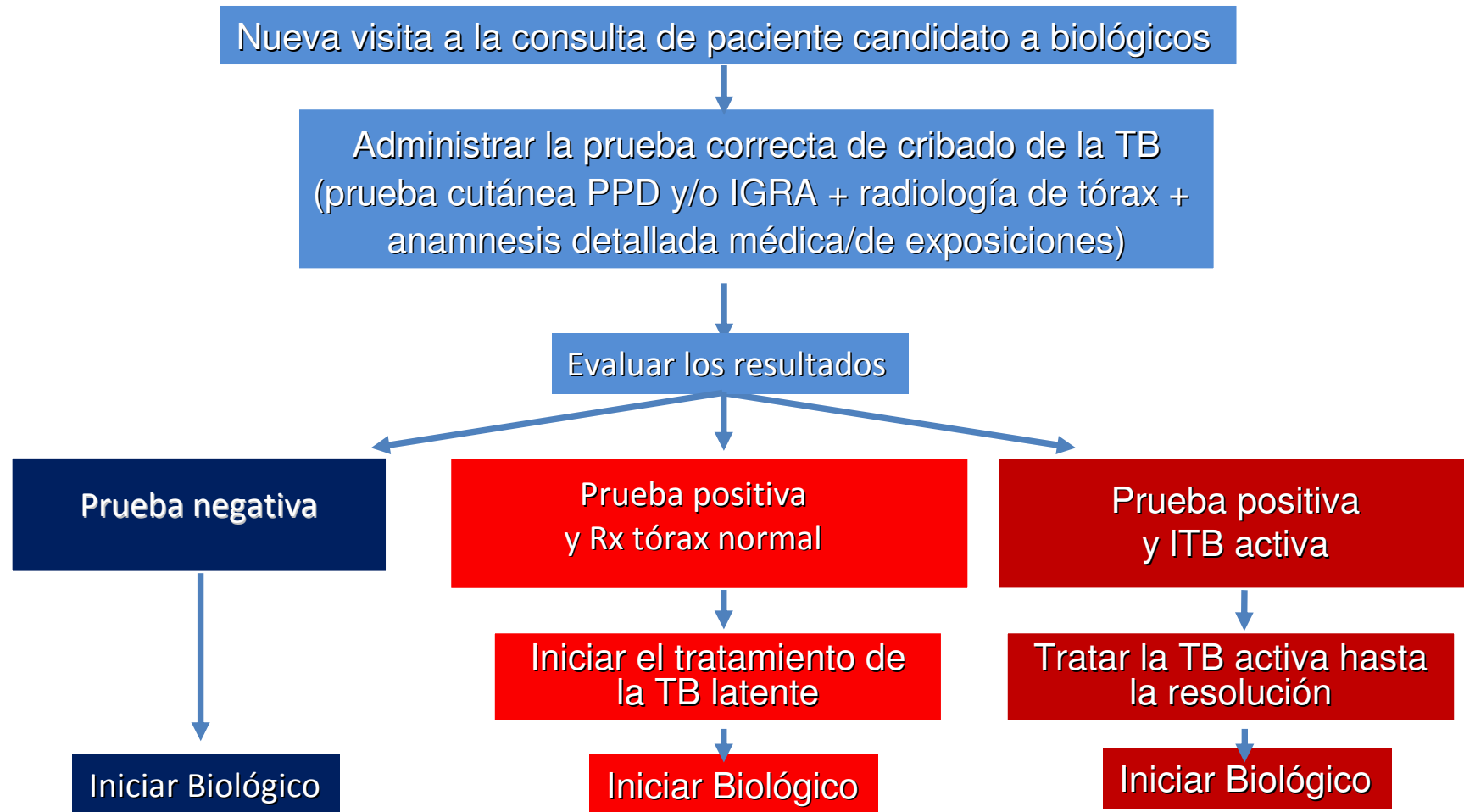


# Durante el tratamiento con terapia biológica

---

- Debe mantenerse la sospecha de desarrollo de TB activa y evaluar la posibilidad de contacto con pacientes con TB. En caso positivo o dudoso, se debe repetir la prueba cutánea de tuberculosis o tratar la exposición con isoniazida.
- En pacientes que desarrollen tuberculosis, no existe consenso respecto al tiempo mínimo necesario de tratamiento de la tuberculosis para poder iniciar o seguir la terapia biológica. La experiencia clínica hace aconsejable la mayor duración posible de éste, siempre manteniendo al paciente en una actividad de la enfermedad de base razonable.

# Algoritmo de cribado de la TB: recomendaciones europeas



# Conclusiones

---

- El antagonismo de TNF-  $\alpha$  se asocia invariablemente a un aumento de riesgo de reactivación tuberculosa
- Ocurre habitualmente de forma precoz y con formas clínicas extrapulmonares y/o diseminadas en más de la mitad de los casos.
- El cribado de infección latente y su tratamiento reducen significativamente su incidencia.
- Las pruebas IGRA pudieran ser una alternativa en el cribado para reducir el número de falsos positivos de la tuberculina asociados a la vacunación con BCG, y mejorar quizás la sensibilidad de la prueba en los pacientes más inmunodeprimidos.