

Problemy fałszywie dodatnich testów laboratoryjnych podczas kwalifikacji do programu „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” na podstawie dwóch przypadków

Problems of false positive laboratory tests during qualification to the “Program of severe plaque psoriasis treatment” on the basis of two cases

Dorota Jaśkiewicz-Nyckowska^{1,2}, Aneta Szczerkowska-Dobosz², Maria Czubek¹, Dorota Purzycka-Bohdan²

¹Oddział Dermatologii, Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o. w Gdańsku

²Katedra i Klinika Dermatologii, Wenerologii i Alergologii Gdańskiego Uniwersytetu Medycznego

Przeegl Dermatol 2015, 102, 33–36

DOI: 10.5114/dr.2015.49198

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

łuszczycy, leczenie biologiczne, wyniki fałszywie dodatnie.

KEY WORDS:

psoriasis, biologic therapy, false positive reactions.

Wprowadzenie. Podczas kwalifikowania chorych do programu „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” należy wykonać szereg badań. Nieprawidłowe wyniki wymagają poszerzenia diagnostyki i bardzo często wdrożenia odpowiedniego leczenia. Fałszywie dodatnie wyniki testów laboratoryjnych wpływają na wydłużenie procesu kwalifikacyjnego i często wykluczenie z programu lekowego.

Cel pracy. Zwrócenie uwagi na potrzebę zachowania czujności podczas wykonywania badań przy kwalifikowaniu chorych do leczenia w ramach programu lekowego.

Opis przypadków. U 45-letniego mężczyzny podczas kwalifikacji do leczenia biologicznego wykonano badanie przesiewowe w kierunku boreliozy. Uzyskano wynik dodatni, ale po jego zweryfikowaniu metodą Western Blot, otrzymano wynik negatywny. Badania znacznie wydłużyły kwalifikację. Podczas kwalifikowania 26-letniego pacjenta do leczenia biologicznego wykonano test QuantiFERON i otrzymano wynik dodatni. Test powtórzono w innym laboratorium, gdzie uzyskano wynik ujemny.

Wnioski. Fałszywie dodatnie wyniki badań mogą skutkować pochopnym wykluczeniem z leczenia. Wymiana doświadczeń między lekarzami jest istotna w doskonaleniu kryteriów włączenia chorych do terapii biologicznej.

ABSTRACT

Introduction. Qualification of patients for the therapeutic program of severe plaque psoriasis should be preceded by many tests. Abnormal test results require further evaluation and possibly implementation of treatment. False positive results lead to prolongation of the qualification process and may cause disqualification of the patient.

Objective. To draw attention to qualification to a drug program.

Case reports. A screening test for Lyme disease performed in a 45-year-old man, during qualification for biological treatment, was positive, but verification by Western blot showed a negative result. It caused significant prolongation of the qualification process. In a 26-year-old

ADRES DO KORESPONDENCJI:

Dorota Jaśkiewicz-Nyckowska
Oddział Dermatologii
Copernicus Podmiot Leczniczy
Sp. z o.o.
ul. Focha 6/27
80-156 Gdańsk
tel.: +48 606 230 141
e-mail: dwjj@wp.pl

patient the QuantiFERON test gave a positive result. It was repeated in another laboratory and a negative result was established.

Conclusions. False-positive results may result in disqualification from biological treatment. Exchange of experience between doctors is essential for improving inclusion criteria of patients for biological therapy.

WPROWADZENIE

Leki biologiczne to grupa czynnych biologicznie substancji, głównie peptydów i białek, uzyskiwanych za pomocą metod inżynierii genetycznej, których działanie polega na modyfikowaniu reakcji immunologicznych. Leki te od wielu lat są z powodzeniem stosowane w różnorodnych schorzeniach z zakresu onkologii, endokrynologii, gastroenterologii i reumatologii, a w 2003 r. zostały po raz pierwszy wykorzystane w terapii łuszczycy. Obecnie w Unii Europejskiej, w tym w Polsce, do leczenia tego schorzenia zarejestrowane zostały cztery leki biologiczne: adalimumab (Humira), etanercept (Enbrel), infliksymab (Remicade) oraz ustekinumab (Stelara). Zmniejszają one aktywność oraz liczbę komórek odpowiadających za procesy immunologiczne i związane z nimi stan zapalny, m.in. czynnika martwicy nowotworów (ang. *tumor necrosis factor α* – TNF- α), i dzięki temu wpływają zarówno na łagodzenie objawów, jak i na hamowanie powstawania zmian skórnych oraz stawowych w przebiegu łuszczycy [1, 2]. Infliksymab oraz adalimumab hamują TNF- α , podczas gdy etanercept ma zdolność łączenia się zarówno z TNF- α , jak i TNF- β . Ustekinumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym, którego działanie polega na zablokowaniu interleukiny 12 (IL-12) oraz interleukiny 23 (IL-23). Grupa tych leków charakteryzuje się unikalną swoistością działania oraz szybkim i długotrwałym efektem. Wciąż brakuje danych dotyczących długotrwałych działań niepożądanych związanych z leczeniem biologicznym, natomiast dotychczas wydaje się, że mają one wysoki profil bezpieczeństwa.

W Polsce długo oczekiwany program leczenia ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej został wprowadzony 19 lutego 2013 r. na podstawie rozporządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia. Program umożliwił zastosowanie nowoczesnej terapii biologicznej u chorych z najcięższymi postaciami łuszczycy. Kryteria kwalifikacyjne do leczenia biologicznego zostały ściśle określone. Warunkiem włączenia do programu jest ciężka postać choroby: PASI (ang. *Psoriatic Area and Severity Index*) powyżej 18, powierzchnia ciała (ang. *body surface area* – BSA) powyżej 10% oraz DLQI (ang. *Dermatology Life Qu-*

ality Index) większe niż 10. Niezbędny jest ponadto potwierdzony brak skuteczności co najmniej dwóch różnych metod klasycznej terapii ogólnej łuszczycy (metotreksatu, cyklosporyny, retinoidów, fototerapii PUVA) lub występowanie przeciwwskazań do ich stosowania, opartych na charakterystyce produktu leczniczego lub aktualnej wiedzy lekarskiej. Warunkiem zakwalifikowania do leczenia biologicznego w ramach programu jest potwierdzony brak skuteczności metotreksatu w dawce 15 mg/tydzień podawanego przez co najmniej 3 miesiące, cyklosporyny w dawce 3–5 mg/kg m.c./dzień stosowanej przez 3 miesiące, retinoidów w dawce 0,5 mg/kg m.c./dzień stosowanych przez 2 miesiące lub metody PUVA stosowanej przez co najmniej 3 miesiące. Zgodnie z wymogami programu leczenia biologicznego łuszczycy przed włączeniem terapii niezbędne jest wykonanie licznych badań laboratoryjnych i obrazowych, które pozwalają na wykluczenie schorzeń współistniejących, w szczególności chorób rozrostowych, boreliozy, gruźlicy, zakażeń HIV, HBV i HCV. Ze względu na działanie leków biologicznych polegające na obniżaniu odporności komórkowej współwystępowanie tych schorzeń u chorych na łuszczycę leczonych biologicznie mogłoby nieść ryzyko progresji i poważnych powikłań podczas terapii.

CEL PRACY

Celem pracy jest zwrócenie uwagi na potrzebę zachowania szczególnej czujności podczas kwalifikowania chorych na łuszczycę do leczenia w ramach programu lekowego. Fałszywie dodatni wynik badania może prowadzić do znacznego wydłużenia procesu kwalifikacyjnego, a niekiedy także do niepotrzebnego wykluczenia z terapii biologicznej.

OPIS PRZYPADKÓW

Przypadek I.

Mężczyzna, lat 45, z ciężką łuszczycą plackowatą od 14. roku życia. W przeszłości chory był kilkakrotnie leczony metotreksatem, cyklosporyną A, retinoidami oraz fototerapią (UVB, PUVA). Leczenie

biologiczne (infliksymab w dawce 5 mg/kg m.c.) włączono po raz pierwszy w 2009 r. i uzyskano remisję zmian skórnych. Terapia ta została przerwana ze względu na brak możliwości dalszego finansowania. W 2011 r. z powodu ponownego nawrotu choroby zastosowano leczenie ustekinumabem w dawce 45 mg s.c. przez 10 miesięcy, jednak nie uzyskano poprawy. Od stycznia 2013 r. chory był leczony adalimumabem w dawce 40 mg s.c. co 2 tygodnie. W dniu wprowadzenia programu „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej” na Oddziale Dermatologii szpitala Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o. rozpoczęto kwalifikację chorego w ramach kontynuowania terapii. Wynik badania przesiewowego w kierunku boreliozy był dodatni. Miano przeciwciał w klasie IgM wynosiło 26,9. W badaniu klinicznym nie stwierdzono cech rumienia wędrującego, chory nie zgłaszał żadnych dolegliwości, negował kontakt z kleszczem i ekspozycję na infekcję. Zgodnie z zaleceniami Komisji ds. Leczenia Biologicznego wykonano badanie weryfikujące metodą Western Blot, w którym uzyskano wynik negatywny. Proces kwalifikacyjny wydłużył się o 4 tygodnie. Obecnie chory zakończył 48. tydzień leczenia adalimumabem. Stwierdzono remisję zmian skórnych, definiowaną jako obniżenie PASI z 19 do 5,4 oraz BSA z 28% do 13%.

Przypadek 2.

Mężczyzna, lat 26, został przyjęty na Oddział Dermatologii szpitala Copernicus Podmiot Leczniczy Sp. z o.o. z powodu ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej. Przy przyjęciu stwierdzono rozległe zmiany skórne zlokalizowane w obrębie tułowia oraz kończyn górnych i dolnych (PASI 21,5, BSA 38%, DLQI 18). Łuszczycę rozpoznano u chorego w 2008 r. Mężczyzna był w przeszłości leczony cyklosporyną A w początkowej dawce 3,5 mg/kg m.c. Po miesiącu terapii chory zgłosił znaczne dolegliwości bólowe brzucha, które nasilały się po wieczornej dawce leku i nie ustępowały przy próbie zmniejszenia dawki. Stan miejscowy skóry nie ulegał poprawie. Ze względu na wymienione objawy oraz wyniki badań dodatkowych (wzrost stężenia kreatyniny powyżej 30% wartości przed leczeniem) cyklosporynę odstawiono i włączono terapię metodą PUVA. W trakcie ponad 3-miesięcznego leczenia nie obserwowano poprawy stanu miejscowego. Z uwagi na powyższy wywiad zdecydowano o kwalifikacji chorego do leczenia biologicznego w ramach programu „Leczenie ciężkiej postaci łuszczycy plackowatej”. Zgodnie z wymaganiami programu wykonano szereg badań, w tym test QuantiFERON, i uzyskano wynik dodatni. Ze względu na takie czynniki, jak młody wiek chorego, prawidłowy obraz radiologiczny płuc oraz brak narażenia na zakażenie gruźli-

cze, wiarygodność otrzymanego wyniku wzbudziła wątpliwości. Zdecydowano o powtórzeniu badania w innym laboratorium, w którym uzyskano wynik ujemny. Po akceptacji Komisji ds. Leczenia Biologicznego rozpoczęto terapię ustekinumabem i na podstawie konsultacji pulmonologicznej odstąpiono od profilaktycznej terapii przeciwprątkowej.

OMÓWIENIE

Kwalifikowanie chorych do leczenia biologicznego wymaga wykonania badań obrazowych i laboratoryjnych w celu wykluczenia aktywnych ognisk infekcji oraz chorób rozrostowych. Należy jednak podchodzić z ogromną ostrożnością do wyników badań laboratoryjnych, gdyż wbrew opisywanej wysokiej swoistości testów w praktyce klinicznej stosunkowo często obserwuje się wyniki fałszywie dodatnie, które skutkują włączeniem zbędnego leczenia lub pochopnym wykluczeniem chorego z terapii biologicznej. W pierwszym opisywanym przez nas przypadku zweryfikowano pozytywny wynik badania przesiewowego w kierunku boreliozy testem o większej swoistości i czułości, co pozwoliło na wykluczenie infekcji i rozpoczęcie terapii biologicznej. Ta sytuacja, częsta w praktyce klinicznej, rodzi szereg wątpliwości dotyczących zasadności wykonywania badania w kierunku boreliozy u chorych na łuszczycę, u których nie stwierdza się klinicznych objawów zakażenia i którzy negują narażenie na tę infekcję. Pomimo długiego, ponad 20-letniego okresu, jaki upłynął od identyfikacji krętka *Borrelia burgdorferi*, oraz rozwoju diagnostyki boreliozy – ta jednostka chorobowa wciąż przysparza wiele problemów, szczególnie w zakresie jej rozpoznania. Przesiewowym, rutynowo wykonywanym badaniem jest test pośredni, oparty na wykrywaniu swoistych przeciwciał w klasie IgM i IgG. Jest to test charakteryzujący się wysoką czułością i niską swoistością, co niesie ryzyko uzyskania wyników fałszywie dodatnich [3]. Błędna serodiagnostyka wynika przede wszystkim z reakcji krzyżowych, które są spowodowane inną infekcją lub chorobą autoimmunologiczną. Wśród najczęstszych czynników zakaźnych warunkujących wyniki fałszywie dodatnie testów w kierunku boreliozy należy wymienić zakażenia bakteryjne: *Treponema pallidum*, *Helicobacter pylori*, a także wirusowe, w szczególności wirusem Epsteina-Barr. Wyniki fałszywie dodatnie obserwuje się najczęściej w klasie przeciwciał IgM. Podobne zjawisko potwierdzono także wśród osób obciążonych chorobami autoimmunologicznymi z wysokim mianem autoprzeciwciał, m.in. w chorobie Hashimoto. W piśmiennictwie można znaleźć liczne doniesienia o niedoskonałości testu przesiewowego w kierunku boreliozy. W badaniu przeprowadzo-

nym przez Witecką-Knysz i wsp. [4] w grupie 202 leśniczych wykazano fałszywie dodatnie wyniki testu przesiewowego w kierunku boreliozy w klasie IgM w znamienym odsetku przypadków. W codziennej praktyce dermatologicznej obserwuje się jeszcze większy odsetek takich wyników u osób obciążonych chorobami autoimmunologicznymi, w tym łuszczycą [3–5].

Podczas kwalifikacji chorych do leczenia biologicznego niezwykle istotne jest wykrycie latentnego zakażenia gruźliczego, gdyż terapia biologiczna może wpływać na jego aktywację. Rutynowo wykonywanym badaniem jest test QuantiFERON. Badanie to ocenia wytwarzanie interferonu γ pod wpływem stymulacji antygenami prątka gruźlicy. Test ten ma na celu wykrywanie powszechnego, bezobjawowego zakażenia gruźliczego, a jego ogromną zaletą jest brak wpływu szczepienia BCG na otrzymany wynik. W przeszłości jedyną metodą rozpoznania zakażenia prątkiem gruźlicy była próba tuberkulinowa, która cechuje się niską specyficznością i może wykazywać wyniki fałszywie dodatnie u osób szczepionych BCG i zakażonych prątkami środowiskowymi MOTT (ang. *Mycobacteria other than tuberculosis*). Ze względu na obowiązkowe szczepienie BCG noworodków w Polsce skórnym odczyn tuberkulinowy ma obecnie małą wartość diagnostyczną. Zgodnie z większością źródeł testy oznaczające wydzielanie interferonu charakteryzują się wysoką swoistością, sięgającą 62–100%. Zgodnie z wynikami metaanalizy przeprowadzonej przez Pai i wsp. [6] swoistość testu QuantiFERON wśród osób nieszczepionych BCG wynosiła 99%, a wśród osób zaszczepionych 96%. Dane pochodzące z ośrodka japońskiego uzyskane po przebadaniu 168 ochotników także potwierdzają swoistość testu QuantiFERON, sięgającą 99%. W praktyce klinicznej obserwuje się wyniki fałszywie dodatnie, co znajduje odzwierciedlenie w piśmiennictwie i zazwyczaj wiąże się z nieprawidłowo przeprowadzonym badaniem. Ponadto test ten charakteryzuje się bardzo dużą zmiennością w trakcie terapii lekami biologicznymi, co jest szczególnie istotne podczas wykonywania badań kontrolnych już w trakcie leczenia. W badaniu przeprowadzonym u 58 chorych poddawanych terapii biologicznej z powodu łuszczycy przez 12 miesięcy wykazano konwersję wyniku ujemnego do dodatniego w 11,1% przypadków, natomiast w 6,9% przypadków sytuację odwrotną.

Otrzymano: 23 V 2014 r.

Zaakceptowano: 24 XI 2014 r.

U żadnego z badanych nie stwierdzono jednak wystąpienia aktywnego ogniska gruźliczego [7–11].

PODSUMOWANIE

Testy wykonywane w trakcie kwalifikowania chorych do terapii biologicznej wymagają bardzo indywidualnego podejścia i interpretacji, gdyż fałszywie dodatnie wyniki mogą skutkować pochopnym wykluczeniem z leczenia. Wymiana doświadczeń między lekarzami wielu specjalności jest niezwykle istotna w doskonaleniu kryteriów włączania chorych do terapii biologicznej.

Piśmiennictwo

1. Huryń A., Bielecka-Grzela S., Klimowicz A., Żejmo M.: Rola leków biologicznych w dermatologii. Roczniki Pomorskiej Akademii Medycznej w Szczecinie 2007, 53, 8-13.
2. Adamski Z., Linke K., Samborski W.: Leczenie biologiczne w dermatologii, gastroenterologii i reumatologii. Termedia, Poznań, 2010.
3. Gašiorowski J., Witecka-Knysz E., Knysz B., Gerber H., Gładysz A.: Diagnostyka boreliozy. Medycyna Pracy 2007, 58, 439-447.
4. Witecka-Knysz E., Klimczak M., Lakwa K., Żajkowska J., Pancewicz S., Kondrusik M. i inni: Borelioza: dlaczego diagnostyka jest tak trudna? Diagnosta Laboratoryjny 2007, 1-4.
5. Miyamoto S., Takemura Y., Hanba Y., Kitani A., Ishizuka T., Suzuki K. i inni: Comparable evaluation of serological diagnostic tests (ELISA, IFA) and PA methods for the detection of anti-Borrelia burgdorferi antibody. Rinso Byori 1992, 40, 1204-1209.
6. Pai M., Zwerling A., Menzies D.: T-Cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. Ann Intern Med 2008, 149, 177-184.
7. Slater M., Parsonnet J., Banaei N.: Investigation of false-positive Quantiferon results given by the Quantiferon-TB Gold in-tube assay. J Clin Microbiol 2012, 50, 3105-3107.
8. Harada N., Higuchi K., Yoshiyama T., Kawabe Y., Fujita A., Sasaki Y. i inni: Comparison of the sensitivity and specificity of two whole blood interferon-gamma assays for M. tuberculosis infection. J Infect 2008, 56, 348-353.
9. Drago L., Nicola L., Signori V., Palazzi E., Garutti C., Spandino S. i inni: Dynamic Quantiferon response in psoriasis patients taking long term biologic therapy. Dermatol Ther (Heidelb) 2013, 3, 73-81.
10. Kruczak K., Skucha W., Duplaga M., Sanak M., Niżankowska-Mogilnicka E.: Ocena stopnia zakażenia prątkiem gruźlicy (utajonej infekcji gruźliczej) przy pomocy testu QuantiFERON-GIT (QFT-GIT) w wybranych grupach ryzyka w populacji Krakowa. Nowa Medycyna 2009, 1, 37-42.
11. Diel R., Loddenkemper R., Nienhaus A.: Evidence-based comparison of commercial interferon release assay for detecting active Tb. Chest 2010, 137, 952-968.