

Препоруке за скрининг туберкулозе пре и током лечења инхибиторима фактора некрозе тумора алфа

Драгана Мандић¹, Радмила Ђурчић¹, Гордана Радосављевић², Немања Дамјанов³, Душан Стефановић⁴, Игор Митић⁵, Александар Димић⁶

¹Градски завод за плућне болести и туберкулозу, Београд, Србија;

²Институт за болести плућа и туберкулозу, Клинички центар Србије, Београд, Србија;

³Институт за реуматологију, Београд, Србија;

⁴Клиника за реуматологију, Војномедицинска академија, Београд, Србија;

⁵Клиника за нефрологију и клиничку имунологију, Клинички центар Војводине, Нови Сад, Србија;

⁶Институт за лечење и превенцију кардиоваскуларних и реуматских обољења „Нишка Бања“, Нишка Бања, Србија

КРАТАК САДРЖАЈ

Особе с аутоимуним болестима, као што су реуматоидни артритис, анкилозирајући спондилитис, псоријазни артритис, Кронова (*Crohn*) болест, улцерозни колитис, увеитис и псоријаза, током примене анти-*TNFα* (енгл. *tumor necrosis factor alpha*) лекова су под повећаним ризиком од појаве тешких инфекција, укључујући и туберкулозу. То је последица њиховог имунокомпромитованог стања услед примарне болести и претходног лечења имunosупресивним лековима. Да би се смањило ризик од појаве туберкулозе, све болеснике би пре примене анти-*TNFα* терапије требало подвргнути скринингу на ово обољење. Искуства из земаља у којима су претходних неколико година уведене препоруке за скрининг туберкулозе показала су значајно смањење појаве ове болести код особа лечених анти-*TNFα* лековима. Позитивним налазом *PPD* (енгл. *purified protein derivate*) кожног теста сматра се индурација пречника већа од 5 mm. *BCG* вакцина примљена на рођењу нема утицаја на интерпретацију резултата *PPD* теста код одраслих људи. Дијагностикована активна туберкулоза је контраиндикација за примену анти-*TNFα* лекова и такве болеснике треба упутити на лечење, а шест месеци по завршеном лечењу могу се размотрити могућности увођења поменуте терапије. Болесници са дијагностикованом латентном туберкулозном инфекцијом не могу одмах започети лечење са анти-*TNFα*, већ морају бити упућени на примену хемиопрофилактике туберкулозе и најраније један месец по отпочињању хемиопрофилактике може се укључити поменута терапија. Прва контрола на туберкулозу током примене анти-*TNFα* лекова препоручује се шест месеци од почетка лечења, а затим на годину дана.

Кључне речи: туберкулоза; скрининг; инхибитор фактора некрозе тумора (*TNF*); *PPD*

УВОД

Фактор некрозе тумора алфа (*TNFα*) је одговоран за патогенезу многих хроничних запаљењских болести, као што су реуматоидни артритис, анкилозирајући спондилитис, псоријазни артритис, Кронова (*Crohn*) болест, улцерозни колитис, увеитис и псоријаза [1]. *TNFα* је плурипотентни цитокин који се веже за два рецептора (*p55* и *p75*) на површини више врста ћелија, изазивајући апоптозу, односно пролиферацију ћелија [2]. Физиолошка улога *TNFα* је регулација имуног одговора, док је у запаљењским болестима одговоран за ширење обољења. Повећано стварање *TNFα* уочено је у бројним запаљењским болестима и туморима.

Биотехнолошки развој омогућио је доступност фармаколошких агенсâ (инфликсимаб, етанерцепт, адалимумаб) који делују тако што се везују за *TNFα*, блокирајући биолошке функције које има овај цитокин. То доводи до смањења нивоа С-реактивног протеина (*CRP*), брзине седиментације и нивоа цитокина у серуму (нпр. интерлеукина 6). Ови лекови, тзв. блокатори, инхибитори или антагонисти *TNFα*, имају значајно место у савременом лечењу одређених аутоимунних болести [3], јер доводе до значајног клиничког одговора и заустављања напредовања обољења, што их чиним супериорним у односу на постојећу тера-

пију. Када су у питању реуматске болести, анти-*TNFα* терапија, смањујући или прекидајући активност болести, обезбеђује одржање функционалности зглобова, односно очувану покретљивост.

Код болесника с аутоимуним болестима повећан је ризик од инфекције, укључујући и туберкулозу, због имунокомпромитованог стања које настаје као последица аутоимуне болести и примене имunosупресивних лекова као што су кортикостероиди и антиреуматски лекови који модификују ток болести (енгл. *disease modifying antirheumatic drugs – DMARDs*), у које се убрајају метотрексат, азатиоприн, циклофосфамид и циклоспорин [4, 5].

Развој туберкулозе је једна од нежељених последица која се може јавити током лечења анти-*TNFα* лековима, што је и наведено у упутствима о примени поменутих лекова. Стварање гранулома, који се састоји од макрофага и лимфоцита, суштински је значајно за контролу туберкулозне инфекције. Инхибитори *TNFα* могу низом сложених механизма довести до нарушавања хомеостазе туберкулозног гранулома и активације латентне туберкулозе [6-8]. Активна туберкулоза је апсолутна контраиндикација за примену анти-*TNFα* лекова. Код латентне туберкулозне инфекције болесник мора прво започети хемиопрофилактику, а затим лечење анти-*TNFα* лековима. Из-

останак скрининга на туберкулозу пре почетка примене анти-*TNF α* лекова може имати тешке последице како по здравље самог болесника, тако и по здравље опште популације [8].

Чињеница је да се у свету сваке године региструје више од осам милиона новооболелих особа, а око два милиона умре од туберкулозе [9]. Светска здравствена организација је 1993. године увела нову стратегију контроле овог обољења познату као *DOTS* стратегија (*Directly Observed Treatment, Short-course*) [10].

СКРИНИНГ ТУБЕРКУЛОЗЕ И АНТИ-*TNF α* ТЕРАПИЈА

Да би се спречила примена анти-*TNF α* лекова код болесника са латентном туберкулозном инфекцијом, неопходно је применити одговарајуће мере ради њеног откривања. Како у земљама високе, тако и у земљама ниске инциденције туберкулозе, постоје упутства за скрининг туберкулозе пре почетка примене анти-*TNF α* терапије у виду препорука, водича или смерница које су припремиле медицинске организације или групе експерата, а чији је циљ смањење ризика од развоја активне туберкулозе [11-20]. У великом броју земаља у којима се примењују ове препоруке уочено је значајно смањење појаве туберкулозе код болесника на анти-*TNF α* терапији. Према анализи резултата из регистра *BIOBADASER* болесника лечених овом терапијом у Шпанији, стопа појаве активне туберкулозе код болесника с реуматоидним артритисом смањена је за 83% [21].

Израда и примена препорука намеће се као неопходност и у земљама у којима препоруке као такве не постоје. С обзиром на чињеницу да у Србији није постојао писани водич за скрининг туберкулозе код кандидата за анти-*TNF α* терапију, а имајући у виду објективан ризик од појаве овог обољења код тих болесника, група стручњака (пнеумофтизиолога и реуматолога) из центара који лече реуматске болести биолошком терапијом (Института за реуматологију у Београду, Клинике за реуматологију Војномедицинске академије у Београду, Клинике за нефрологију и клиничку имунологију Клиничког центра Војводине у Новом Саду и Института за реуматологију у Нишкој Бањи) постигла је консензус за наведене локалне препоруке.

Наш консензус је сачињен на основу препорука Центара за контролу и превенцију болести (*Centers for Disease Control and Prevention – CDC*) *Guide for Primary Health Care Providers: Targeting Tuberculin Testing and Treatment of Latent Tuberculosis Infection* из 2005. године [11] и пробне верзије консензус-документа са Волфхезе (*Wolffhese*) конференције одржане 29. октобра 2008. године под називом *Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries* [22], а у складу са Законом о заштити становништва од заразних болести (Сл. гласник РС, бр. 125/2004) [23] и Правилником о имунизацији и начину заштите лековима (Сл. гласник РС, бр. 11/06) [24], у којем се у одељку *IX* Хемиопротекција одређених заразних болести, члан 55, наводи: „Одлука о хемиопротекцији туберкулозе доноси се уз консултацију са ле-

каром пнеумофтизиологом. Између осталог, хемиопротекција туберкулозе спроводи се код ХИВ позитивних особа и других стања имunosупресије.”

ОПШТЕ ПРЕПОРУКЕ ЗА СКРИНИНГ ТУБЕРКУЛОЗЕ ПРЕ ЛЕЧЕЊА ИНХИБИТОРИМА *TNF α*

- Сви болесници који су кандидати за анти-*TNF α* терапију морају проћи скрининг на туберкулозу [25].

У свим постојећим доступним водичима (препоручавајућим), без обзира на то да ли се анти-*TNF α* лек користи у оквиру свакодневне праксе или у клиничким студијама, став је да болесници кандидати за ову врсту терапије морају проћи скрининг на туберкулозу.

- Дефиниција позитивног *PPD* теста: индурација већа од 5 mm 72 сата после примене *PPD* [25-27].

С обзиром на чињеницу да су болесници с реуматоидним артритисом већ имунокомпромитовани због природе болести и раније примењене терапије против овог обољења која делује имunosупресивно, те чињеницу да сама анти-*TNF* терапија повећава ризик од активације латентне туберкулозе, ови болесници се сврставају у категорију високог ризика према препоруци *CDC* за тумачење резултата *PPD* теста. Стога је прихваћено да се индурација већа од 5 mm сматра позитивним одговором на *PPD* тесту [25-27].

- Болесницима који су иницијално постигли негативан налаз *PPD* теста треба поновити овај тест [27, 28].

На основу препорука *CDC*, уколико је резултат првог теста негативан, након једне до три недеље требало би поновити тест. Циљ је открити лажно негативан резултат, јер реактивност на туберкулин временом може да ослаби. Поновљени тест открио би већи број особа са латентном туберкулозом (смањен број лажно негативних тестова) [23].

- *BCG* вакцинација на рођењу није релевантна за интерпретацију резултата *PPD* теста [29].

Познато је да *PPD* одговор на *BCG* вакцину временом слаби, тако да већ после 15 година од примене вакцине постаје незнатан. У Србији је законом регулисано да се *BCG* вакцина обавезно да само на рођењу. Стога је у овом случају за интерпретацију резултата *PPD* теста код болесника старијих од 18 година *BCG* вакцина добијена на рођењу ирелевантна.

ПРЕПОРУКЕ ЗА СКРИНИНГ ТУБЕРКУЛОЗЕ ТОКОМ ЛЕЧЕЊА ИНХИБИТОРИМА *TNF α*

Током примене анти-*TNF α* терапије болесника треба контролисати на евентуално постојање латентне туберкулозне инфекције [30]. Док болесник прима анти-*TNF α* лекове, могу се јавити следећа стања: 1) ако је резултат *PPD* теста био негативан пре почетка примене ових лекова, постоји ризик од лажно негативног налаза због анергије; 2) постоји ризик да се болесник инфицира бацилом туберкулозе током лечења анти-*TNF α* лековима, нарочито у земљама с повећаном инциденцијом туберкулозе.

ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ АКТИВНЕ ТУБЕРКУЛОЗЕ КОД ОДРАСЛИХ БОЛЕСНИКА ПРЕ ПОЧЕТКА ЛЕЧЕЊА ИНХИБИТОРИМА *TNF α*

Алгоритам за постављање дијагнозе активне туберкулозе (Схема 1) приказује поступке обраде сваког болесника у оквиру фазе скрининга, пре почетка примене анти-*TNF α* лека. *PPD* кожни тест није неопходан за постављање дијагнозе активне туберкулозе. У случају потврде дијагнозе овог обољења, контраиндикована је примена анти-*TNF α* терапије, а болесника треба упутити на лечење туберкулозе у референтни здравствени центар. Тек шест месеци по завршетку тог лечења може се размотрити могућност увођења анти-*TNF α* терапије.

ДИЈАГНОСТИКОВАЊЕ ЛАТЕНТНЕ ТУБЕРКУЛОЗНЕ ИНФЕКЦИЈЕ КОД ОДРАСЛИХ БОЛЕСНИКА ПРЕ ПОЧЕТКА ЛЕЧЕЊА ИНХИБИТОРИМА *TNF α*

На схеми 2 приказан је алгоритам за скрининг латентне туберкулозе код болесника пре примене анти-*TNF α* терапије. Осим позитивне личне анамнезе, позитивна породична анамнеза на туберкулозу је важан фактор који се мора узети у обзир приликом процене болесника. Индурација већа од 5 *mm* после иницијалног *PPD* теста сматра се позитивним налазом. Ако је резултат првог *PPD* теста негативан, тј. индурација мања од 5 *mm*, неопходно је поновити овај тест после једне до три недеље. Ако је и овај налаз негативан, резултат се сматра заиста негативним, односно искључено је посто-

јање латентне туберкулозе и болеснику се одмах може преписати анти-*TNF α* терапија. Уколико је резултат поновљеног *PPD* теста позитиван, значи да постоји латентна туберкулозна инфекција. Тада болеснику треба укључити хемиофилактику под контролом лекара у референтној здравственој установи за лечење туберкулозе. Најчешће се примењује хемофилактика са изонијазидом у трајању од шест месеци. Већ после месец дана од почетка хемофилактике болеснику се може увести анти-*TNF α* терапија.

КОНТРОЛА ТУБЕРКУЛОЗЕ ТОКОМ ЛЕЧЕЊА ИНХИБИТОРИМА *TNF α*

Алгоритам контроле туберкулозе (Схема 3) приказује препоручене процедуре током анти-*TNF α* терапије. Прву контролу на туберкулозу треба обавити шест месеци од почетка примене анти-*TNF α* лека, а затим након годину дана од почетка лечења. Контролни преглед подразумева и радиографију и *PPD* тест, јер се поред плућне, код ових болесника јавља и ванплућна туберкулоза у много већем проценту него у општој популацији (око 50% у односу на 15%). Лечење болесника с активном туберкулозом и хемиофилактику болесника с латентном туберкулозном инфекцијом треба да спроведе пнеумофизиолог, односно пулмолог, у оквиру установе специјализоване за лечење овог обољења у Србији, а према усвојеном стручнометодолошком упутству. Скрининг се такође врши у специјализованим здравственим установама.

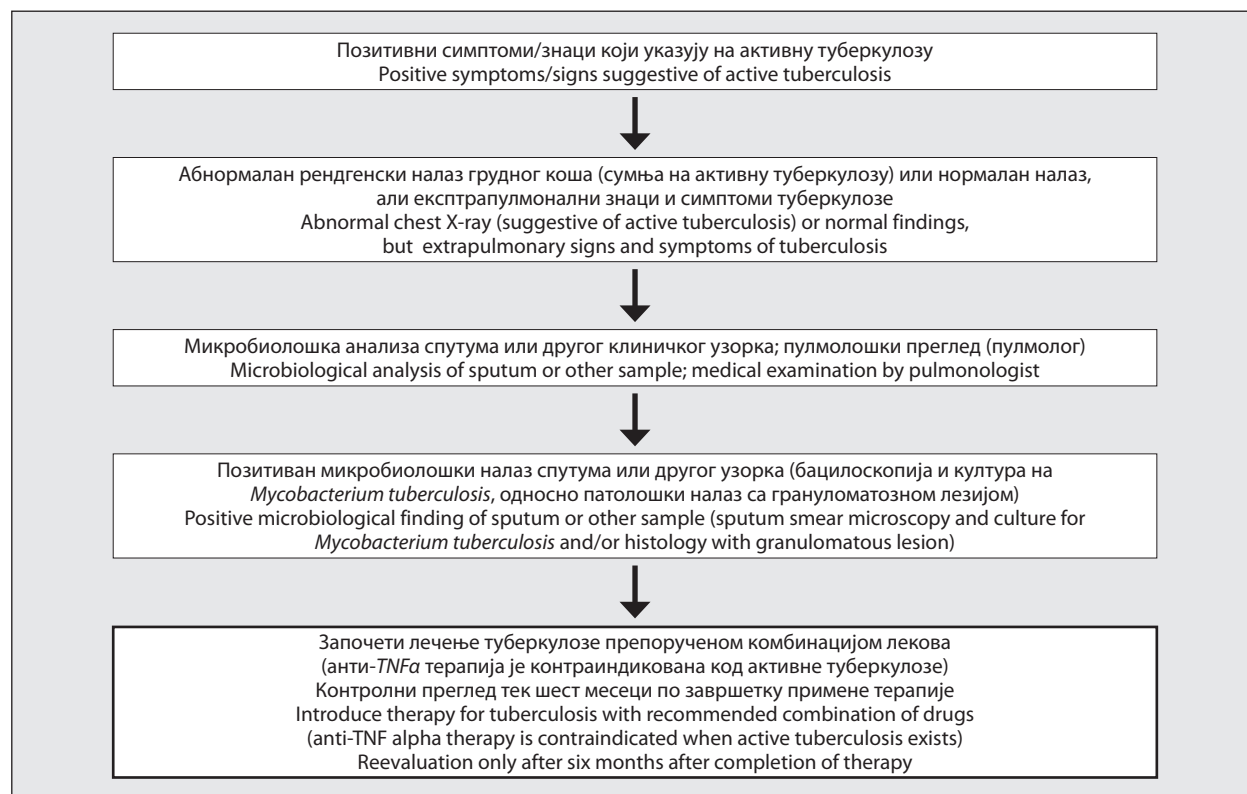


Схема 1. Препоруке за дијагностиковање активне туберкулозе код одраслих болесника пре увођења анти-*TNF α* терапије
Scheme 1. Recommendations for diagnostics of active tuberculosis in adult patients before introduction of anti-TNF alpha therapy

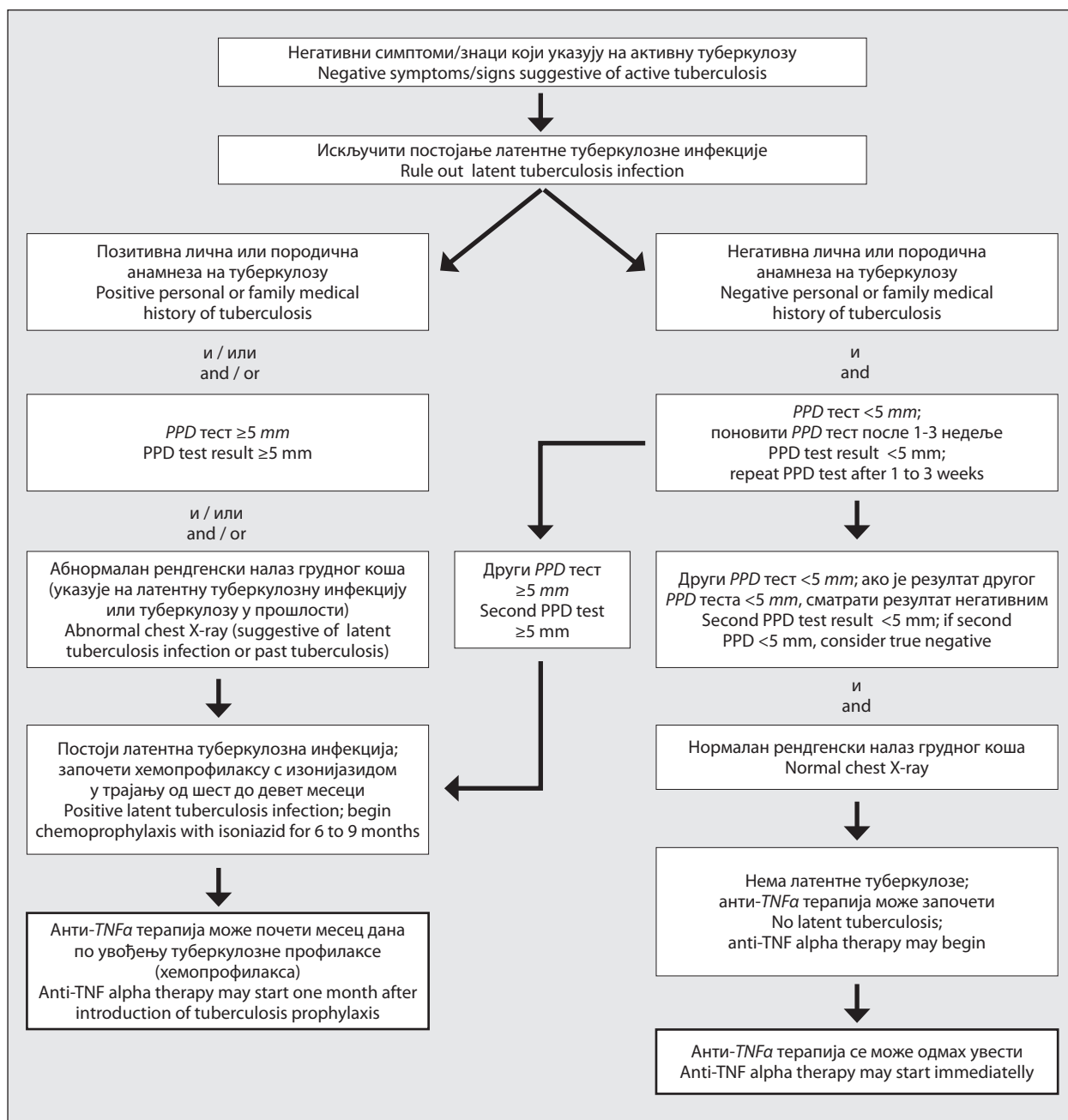


Схема 2. Препоруке за дијагностиковање латентне туберкулозе код одраслих болесника пре увођења анти-*TNFα* терапије
Scheme 2. Recommendations for diagnostics of latent tuberculosis in adult patients before the introduction of anti-TNF alpha therapy

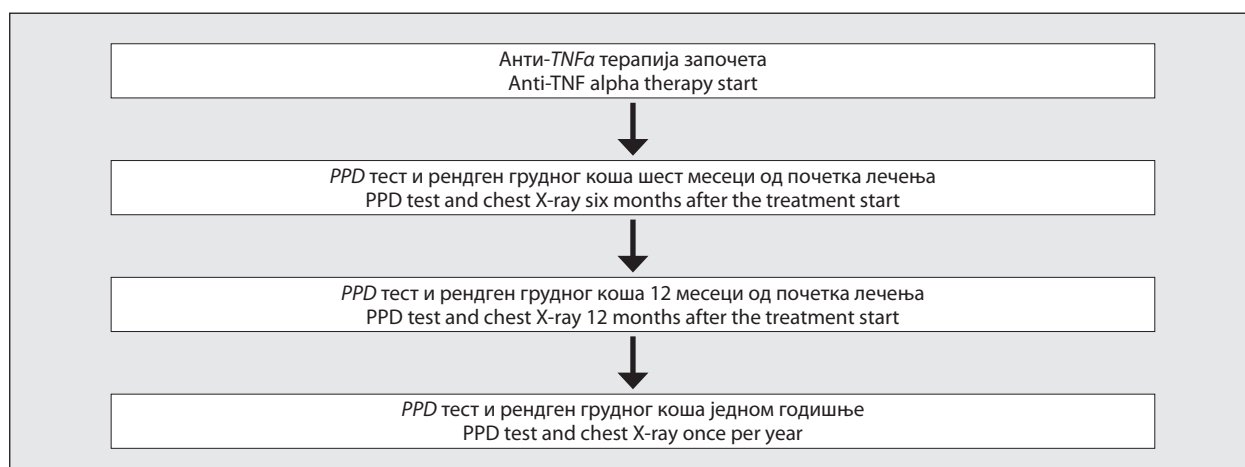


Схема 3. Препоруке за контролу туберкулозе током анти-*TNFα* терапије
Scheme 3. Recommendations for monitoring of patients on anti-TNF alpha therapy

ЗАКЉУЧАК

Анти-*TNF α* лекови имају значајно место као савремена биолошка терапија одређених аутоимуних болести. Код болесника с аутоимуним обољењима повећан је ризик од развоја тешких инфекција, укључујући и туберкулозу. Стога је неопходно пре почетка примене анти-*TNF α* лека обавити одговарајуће дијагностичке поступке како би се открила активна или латентна туберкулоза. Код болесника с активним обликом овог

обољења контраиндикована је примена анти-*TNF α* лекова и они се морају упутити на лечење у одговарајући здравствени центар. Болесницима са дијагностикованом латентном туберкулозном инфекцијом мора се преписати примена хемопротекције. На основу искустава земаља у свету у којима постоје слични водичи или смернице, очекује се да ће поступање у складу с препорукама за скрининг туберкулозе значајно смањити ризик од појаве активне туберкулозе код болесника у Србији који примају анти-*TNF α* терапију.

ЛИТЕРАТУРА

- Valesini G, Iannuccelli C, Marocchi E, Pascoli L, Scalzi V, Di Franco M. Biological and clinical effects of anti-TNF alpha treatment. *Autoimmun Rev.* 2007;7(1):35-41.
- Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, Salfeld JG, Tak PP. Tumor necrosis factor antagonist mechanism of action: a comprehensive review. *Pharmacology & Therapeutics.* 2008;117:244-79.
- Lin J, Ziring D, Desai S, Kim S, Wong M, Korin Y, et al. TNF alpha blockade in human diseases: an overview of efficacy and safety. *Clin Immunol.* 2008;126(1):13-30.
- Patkar NM, Teng GG, Curtis JR, Saag K. Association of infections and tuberculosis with antitumor necrosis factor alpha therapy. *Curr Opin Rheumatol.* 2008;20(3):320-6.
- Winthrop KL. Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006;2(11):602-10.
- Ehlers S. Why does tumor necrosis factor targeted therapy reactivate tuberculosis. *J Rheumatol.* 2005;32(Suppl 74):35-9.
- Jacobs M, Togbe D, Fremont C, Samarina A, Allie N, Botha T, et al. Tumor necrosis factor is critical to control tuberculosis infection. *Microbes Infect.* 2007;9(5):623-8.
- Hernandez C, Cetner AS, Jordan JE, Puanqsuvan SN, Robinson JK. Tuberculosis in the age of biologic therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:363-80.
- World Health Organization. Global tuberculosis control. WHO report: Communicable diseases. Geneva: WHO; 2000.
- Resolution WHA44.8 Tuberculosis control programme. In: Handbook of resolution and decisions of the World Health Assembly and the Executive Board. Volume III. 3rd ed. (1985-1992). Geneva: World Health Organization; 1993. (WHA44/1919/REC1).
- CDC. Guide for primary health care providers. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. Available at: www.cdc.gov.
- Furst DE, Cush J, Kaufmann S, Stegel J, Kurth R. Preliminary guidelines for diagnosing and treating tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis in immunosuppressive trials or being treated with biological agents. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:62-3.
- Doherty SD, Van Voorhees AV, Lebwohl MG, Korman NJ, Young MS, Hsu S. National psoriasis foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59:209-17.
- Elkayam O, Balbir-Gurman A, Lidgi M, Rahav G, Weiler-Rauel D. Guidelines of the Israeli association of rheumatology for the prevention of tuberculosis in patients treated with TNF alpha blockers. *Herefuah.* 2007;146(3):235-7.
- Fonseca JE, Lucas H, Canhao C, Duarte R, Santos MJ, Villar M, et al. Recommendations for the diagnosis and treatment of latent and active tuberculosis in patients with inflammatory joint diseases treated with tumor necrosis factor inhibitors. *Acta Reum Port.* 2006;31:237-45.
- Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N; Japan College of Rheumatology. Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol.* 2007;17(6):451-8.
- Salmon-Ceron D. Recommendations for the prevention and management of tuberculosis in patients taking infliximab. *Ann Med Interne.* 2002;153(7):429-31.
- Popović-Grle S, Babić-Naglić S. Diagnostics of latent tuberculosis (TB) in adult vaccinated patients (BCG) in Croatia before introduction of tumor necrosis factor antagonist therapy. *Reumatizam.* 2008;55(1):31-5.
- Maritte X, Salmon D, and the group RATIO. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:62-3.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multi-center active surveillance report. *Arthritis Rheum.* 2003;48:2122-7.
- Carmona L, Gomez-Reino JJ, Rodriguez-Valverde V, Montero D, Pascual-Gomez E, Mola EM, et al; BIOBADASER Group. Effectiveness of recommendations to prevent reactivation of latent tuberculosis infection in patients treated with tumor necrosis factor antagonists. *Arthritis Rheum.* 2005;52(6):1766-72.
- Tuberculosis contact investigation in low prevalence countries. Draft version. Wolfheze Conference 2008.
- Zakon o zaštiti stanovništva od zaraznih bolesti. Službeni glasnik RS br. 125/04.
- Pravilnik o imunizaciji i načinu zaštite lekovima. Službeni glasnik RS br. 11/06.
- Perez JL, Kupper H, Spencer-Green GT. Impact of screening for latent TB prior to initiating anti-TNF therapy in North America and Europe. *Annals of the Rheumatic Diseases.* 2005;64(Suppl 3):265.
- Tuberculin Skin Testing. CDC Division of Tuberculosis Elimination. Fact Sheet 2006. Available at: <http://www.cdc.gov/tb/pubs/tbfactsheets/skintesting.htm>.
- American Thoracic Society. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:S221-47.
- Gomez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M; BIOBADASER Group. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum.* 2007;57(5):756-61.
- Wang L, Turner MO, Elwood RK, Schulzer M, Fitzgerald JM. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax.* 2002;57:804-9.
- Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA.* 2006;295:2275-85.

Recommendations for Tuberculosis Screening Before and During Treatment with Tumour Necrosis Factor Inhibitors

Dragana Mandić¹, Radmila Ćurčić¹, Gordana Radosavljević², Nemanja Damjanov³, Dušan Stefanović⁴, Igor Mitić⁵, Aleksandar Dimić⁶

¹Municipal Institute for Lung Diseases and Tuberculosis, Belgrade, Serbia;

²Institute for Lung Diseases and Tuberculosis, Clinical Centre of Serbia, Belgrade, Serbia;

³Institute of Rheumatology, Belgrade, Serbia;

⁴Rheumatology Clinic, Military Medical Academy, Belgrade, Serbia;

⁵Clinic for Nephrology and Clinical Immunology, Clinical Centre of Vojvodina, Novi Sad, Serbia;

⁶Institute of Rheumatology, Niška Banja, Serbia

SUMMARY

Patients with an autoimmune disease, such as rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, psoriatic arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, uveitis or psoriasis, and treated with the anti-tumour necrosis factor (TNF) alpha inhibitors are at high risk of developing various infections including tuberculosis (TB). Serious infections are the result of the patients' immunocompromised status that is caused by the primary disease itself, as well as by previous immunosuppressive therapy. In order to decrease the risk of developing TB, prior to the introduction of the anti-TNF alpha therapy, all patients should undergo screening for TB. Experiences from the countries that have already implemented recommendations for TB screening show a significant decrease in TB occurrence in the anti-TNF alpha treated patients. The PPD skin test result is considered positive if induration is of size ≥ 5 mm. The BCG vaccine

applied at birth has no effect on interpretation of PPD test results in adults. The diagnosis of active TB is contraindicated for the introduction of the anti-TNF alpha therapy; first, such patients should receive the TB treatment; and 6 months after the completion of the TB treatment, the introduction of the anti-TNF alpha therapy may be considered. The patients with the diagnosis of the latent TB infection (LTBI) should not immediately start with the anti-TNF alpha therapy, but they should first receive the TB chemoprophylaxis; not earlier than a month upon the introduction of the TB chemoprophylaxis, the anti-TNF alpha therapy may be introduced. The first TB follow-up screening during the anti-TNF alpha therapy is recommended 6 months after the anti-TNF alpha therapy has been introduced and the next one should be scheduled after 12 months.

Keywords: tuberculosis; screening; tumour necrosis factor; PPD