

Anna Korzeniewska, Tomasz Dyla, Monika Kosacka, Renata Jankowska

Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc Akademii Medycznej we Wrocławiu
Kierownik: prof. dr hab. med. R. Jankowska

Gruźlica po przeszczepieniu nerki

Tuberculosis after renal transplantation

Abstract

Renal transplant recipients carry a relatively high risk of developing tuberculosis (TB). In most cases, active TB is the result of reactivation of a latent infection and is located in the lungs. In these patients, clinical presentation of TB can often be atypical and there is a high risk of dissemination and high mortality rates. Therefore, the use of invasive procedures for proper diagnosis is recommended, as well as anti-tuberculosis therapy instituted whenever there is a strong suspicion of TB on clinical grounds, even without microbiological evidence. The treatment of active TB in renal transplant recipients should be the same as in the general population. To avoid graft rejection, blood levels of calcineurin inhibitors should be monitored closely. Prophylaxis is recommended for high-risk patients.

Key words: tuberculosis, renal transplantation, immunosuppression

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 61–65

Streszczenie

Pacjentów po przeszczepieniu nerki cechuje względnie wysokie ryzyko zachorowania na gruźlicę. Najczęściej choroba jest wynikiem reaktywacji latentnego zakażenia i lokalizuje się w płucach. Ze względu na często nietypowe objawy, wysokie ryzyko uogólnienia choroby oraz znaczny odsetek zgonów zaleca się diagnostykę inwazyjną, a także włączenie terapii przeciwpłatkowej, opierając się na obrazie klinicznym, jeśli nie potwierdzono gruźlicy w wykonanych badaniach. Podczas leczenia należy uwzględnić między innymi stopień wydolności nerek oraz ściśle monitorować stężenia inhibitorów kalcyneuryny we krwi, aby uniknąć odrzucenia przeszczepionej nerki. U chorych z grupy wysokiego ryzyka należy włączyć leczenie profilaktyczne.

Słowa kluczowe: gruźlica, przeszczepienie nerki, immunosupresja

Pneumonol. Alergol. Pol. 2009; 77: 61–65

Wstęp

Pacjenci po przeszczepieniu nerki stanowią grupę wysokiego ryzyka zachorowania na gruźlicę. Stan przewlekłej immunosupresji ułatwia reaktywację latentnego zakażenia, zwiększa też tendencję do uogólnienia choroby, co się wiąże z wysoką śmiertelnością [1].

Wśród innych czynników ryzyka gruźlicy u biorców nerek wymienia się: pochodzenie chorego z terenów endemicznych, współistniejące infekcje wirusowe, nieaktywne zmiany o charakterze swo-

istym w badaniu RTG klatki piersiowej, niedożywienie i przewlekłą niewydolność nerek [2].

Poniżej przedstawiono dane uzyskane z przeglądu literatury dotyczące częstości zachorowań, objawów, diagnostyki oraz leczenia gruźlicy w grupie chorych po transplantacji nerki, z uwzględnieniem zaleceń dotyczących profilaktyki choroby.

Częstość zachorowań

Częstość zachorowań na gruźlicę wśród biorców nerek różni się w zależności od rejonu geo-

Adres do korespondencji: dr hab. med. Anna Korzeniewska, Klinika Pulmonologii i Nowotworów Płuc AM, ul. Grabiszyńska 105, 53–439 Wrocław, tel. (071) 334 95 59

Praca wpłynęła do Redakcji: 31.03.2008 r.
Copyright © 2009 Via Medica
ISSN 0867–7077

graficznego: w Europie wynosi 0,7–5%, w Ameryce Północnej 0,35–1,2%, w Indiach i Pakistanie osiąga 15% [1], co jest odzwierciedleniem częstości zachorowań na gruźlicę w populacji ogólnej danego kraju [3]. Ryzyko zachorowania pacjenta po przeszczepieniu nerki w Europie i Ameryce Północnej jest 20–50-krotnie wyższe w porównaniu z resztą populacji [4]. Chorobę częściej diagnozuje się u mężczyzn [1–3, 5, 6].

Gruźlica wśród chorych po przeszczepieniu nerki jest najczęściej wynikiem reaktywacji zakażenia, do którego doszło w przeszłości, jakkolwiek może być również skutkiem świeżej infekcji [7]. Istnieją także doniesienia o transmisji prątków gruźlicy poprzez przeszczepioną nerkę, jednak częstość tego typu zachorowań ocenia się na mniej niż 5% [8].

Czas zdiagnozowania choroby

Czas, jaki upływa od transplantacji nerki do zdiagnozowania gruźlicy, wynosi średnio 11,5 miesiąca i jest dłuższy w porównaniu z ujawnianiem się tej choroby po przeszczepieniu innych narządów, na przykład serca (4 miesiące), wątroby (4 miesiące) czy płuca (3,5 miesiąca). Prawdopodobnie jest to skutek mniej intensywnej terapii immunosupresyjnej oraz dłuższego czasu przeżycia chorych po transplantacji.

Do czynników ryzyka wczesnego ujawnienia się choroby (poniżej 12 miesięcy od transplantacji) należą: epizod odrzucenia przeszczepu w czasie krótszym niż 6 miesięcy przed zdiagnozowaniem gruźlicy, kontakt z gruźlicą w przeszłości (dodatni odczyn tuberkulinowy, obraz nieaktywnych zmian swoistych w badaniu radiologicznym klatki piersiowej) oraz zastosowanie w leczeniu przeciwciał anti-CD3 lub przeciw limfocytom T [1].

Leczenie immunosupresyjne

W leczeniu pacjentów po przeszczepieniu nerki stosuje się obecnie dwu- lub trzylekowe protokoły immunosupresji, z indywidualną modyfikacją. Typowy schemat leczenia to: inhibitor kalcyneuryny (cyklosporyna, takrolimus) + lek antyproliferacyjny (mykofenolan mofetylu) + glikokortykosteroid. W epizodach ostrego odrzucania lekami z wyboru są glikokortykosteroidy. Indukcję immunosupresji przeprowadza się z użyciem przeciwciał monoklonalnych (anty-CD25, anti-CD3), z kolei w odrzucaniu przeszczepu opornym na glikokortykosteroidy oraz w indukcji immunosupresji w specjalnych przypadkach zastosowanie mają przeciwciała poliklonalne (globulina antytymocytarna) [9].

Wprowadzone w latach 90. XX wieku leki, takie jak takrolimus, mykofenolan mofetylu czy przeciwciała anti-CD25, nie powodują wzrostu częstości zachorowań na gruźlicę wśród biorców nerek [10–13]. Są natomiast dowody na częstsze oraz wcześniejsze ujawnianie się choroby związane z terapią cyklosporyną [2, 14]. Bezspornie ryzyko zachorowania na gruźlicę wzrasta u tych pacjentów, którzy byli leczeni przeciwciałami anti-CD3 oraz dużymi dawkami glikokortykosteroidów (prednizon powyżej 10–20 mg/d.) [3, 10, 11, 15, 16].

Manifestacje kliniczne

Najczęstszą postacią choroby jest gruźlica płuc (40–75%), z typowym radiologicznym obrazem nacieków miąższowych w płatach górnych. Inne nieprawidłowości stwierdzane w badaniu RTG klatki piersiowej to (z malejącą częstością): obraz prosówki, zmiany guzkowe, wysięk w jamie opłucnej, zmiany śródmiąższowe, obecność jam oraz poszerzenie węzłów.

Najczęściej opisywanym i — co warto podkreślić — nierzadko jedynym objawem choroby jest gorączka, szczególnie częsta (91%) u pacjentów z gruźlicą rozsianą. Innymi istotnymi objawami są: kaszel, postępujące osłabienie, poty nocne oraz spadek masy ciała [1–3, 5, 6, 10, 11, 14, 17, 18].

W grupie pacjentów po przeszczepieniu również gruźlica pozapłucna jest rozpoznawana częściej niż w populacji ogólnej [10]. Do jej najczęstszych lokalizacji należy przewód pokarmowy (wśród objawów tej postaci choroby najistotniejsze są wzrost temperatury ciała i krwawienia do światła jelita o różnym stopniu nasilenia) oraz układ moczowy (często z leukocyturią jako jedynym objawem). Rzadziej diagnozowane są zachorowania na gruźlicę skóry, kości, węzłów, krtani, migdałków i inne [1, 3, 6].

Zwraca uwagę duża częstość postaci rozsianej, szacowana na około 40% [1], a w niektórych badaniach osiągająca nawet 64% [14], podczas gdy dla reszty populacji ocenia się ją na 0,6–1,4% [6]. Pacjentów po przeszczepieniu nerki do rozsiewu zakażenia predysponuje obniżona odporność, będąca skutkiem zarówno leczenia, jak i przewlekłej niewydolności nerek, zwłaszcza przy stężeniu mocznika powyżej 90 mg% [19, 20]. Gruźlicę rozsianą częściej diagnozuje się w ciągu pierwszego roku po transplantacji [5] i jest ona obciążona wysokim, 37-procentowym odsetkiem zgonów [6]. Czynnikiem ryzyka tej postaci choroby jest zastosowanie w leczeniu przeciwciał anti-CD3 (OKT3) [21], nie udało się jednak ustalić jednoznacznej korelacji między rozsianiem gruźlicy a czynnikami, takimi jak wiek, podstawowe leczenie immunosu-

presyjne, epizody odrzucania przeszczepu czy zachorowanie na gruźlicę w przeszłości [1].

Z badań ukierunkowanych na ocenę częstości zajęcia przez gruźlicę przeszczepionej nerki wynika, że obecność ziarniników gruźliczych w próbkach otrzymanych w wyniku wykonanej biopsji funkcjonującego narządu, po nefrektomii odrzuconego przeszczepu lub w badaniu autopsyjnym, wynosi około 40% i najczęściej jest wynikiem rozsiaśnięcia zakażenia. Ogółem, przed włączeniem leków przeciwgruźliczych ziarniniki były obecne aż w 72% badanych narządów [1].

Diagnostyka

Biorąc pod uwagę częstość zachorowań na gruźlicę wśród biorców nerek, możliwość wystąpienia nietypowego obrazu chorobowego oraz zwiększoną predyspozycję do uogólnienia zakażenia, liczni autorzy zalecają diagnostykę inwazyjną, w tym bronchoskopię (z badaniem popłuczyn oskrzelowo-pęcherzykowych i transbronchialną biopsją węzłów), biopsję opłucnej, torakoskopię, a także biopsję innych narządów, jeśli istnieje podejrzenie ich zajęcia [1, 3, 5, 11, 14, 17, 18]. W jednym z ośrodków badanie bezpośrednie materiałów pobranych od chorych na gruźlicę pozwoliło na rozpoznanie choroby u 25% pacjentów, hodowle zaś okazały się dodatnie tylko w 43% przypadków. Z tego względu, jeśli w okresie obserwacji pacjenta po przeszczepieniu nerki stwierdza się zmiany w badaniu RTG płuc sugerujące gruźlicę, gorączkę o nieznanej przyczynie lub inne niespecyficzne objawy (spadek masy ciała, osłabienie), dodatkowo brak reakcji na standardową antybiotykoterapię, a w toku diagnostyki nie udaje się szybko ustalić rozpoznania, należy rozważyć rozpoczęcie terapii lekami przeciwgruźliczymi [17].

Leczenie

Jakkolwiek przytaczane w piśmiennictwie schematy leczenia gruźlicy u pacjentów po przeszczepieniu nerki różnią się zarówno liczbą stosowanych leków, jak i czasem ich leczenia, zalecany protokół leczniczy obejmuje rifampicynę, izoniazyd oraz pyrazinamid przez 2 miesiące, a następnie kontynuację leczenia izoniazydem i rifampicyną przez kolejne 4 miesiące. Dawki izoniazydu i pyrazinamidu należy zredukować, jeśli klirens kreatyniny jest mniejszy niż 10 ml/min [22].

Jeśli chodzi o stosowanie etambutolu, zalecenia *World Health Organization* z 2003 roku dotyczą rezygnacji z tego leku w wypadku pacjentów z gruźlicą bez tworzących się jam, HIV-negatyw-

nych, z ujemnym rozmazem płwociny oraz pełną wrażliwością prątków na leki przeciwgruźlicze. Jeżeli włączenie etambutolu jest konieczne, należy pamiętać o monitorowaniu jego stężenia we krwi u chorych z niewydolnością nerek [23].

Interakcje lekowe

Najistotniejszym problemem związanym z leczeniem gruźlicy u biorców nerek jest wpływ rifampicyny — jako induktora cytochromu P450 3A — na obniżenie we krwi stężenia inhibitorów kalcyneuryny [24] i glikokortykosteroidów [25], co może skutkować epizodem odrzucenia lub całkowitą utratą przeszczepionej nerki [11, 18]. W jednym z badań wśród chorych, u których nastąpiło ostre odrzucenie przeszczepu z powodu interakcji rifampicyny z lekami immunosupresyjnymi, stwierdzono istotny wzrost ryzyka zgonu [26]. Z tego względu włączenie do leczenia rifampicyny musi się wiązać z regularnym monitorowaniem stężenia leków immunosupresyjnych we krwi i odpowiednią korekcją ich dawek [4]. Zgodnie z piśmiennictwem, zwiększenie dawkowania, średnio 3–5-krotne, dotyczyło najczęściej cyklosporyny A [1].

Jeśli u danego pacjenta nie można kontynuować leczenia rifampicyną z uwagi na możliwość odrzucenia przeszczepu, zaleca się zastosowanie rifabutyny, ze względu na jej mniejszy potencjał indukujący cytochrom P450 [4, 27].

Działania niepożądane

Hepatotoksyczność, związana głównie z podaniem izoniazydu, notowana jest w grupie pacjentów leczonych przeciwprątkowo po transplantacjach narządowych z częstością 9–18% (w ogólnej populacji chorych na gruźlicę odsetek ten wynosi 0,1% [28]), przy czym w 6,8% przypadków jest to ciężkie uszkodzenie wątroby. W grupie biorców nerek wzrost enzymów wątrobowych obserwuje się u około 9% chorych, najczęściej od 7 dni do 6 tygodni od rozpoczęcia leczenia, z koniecznością przerwania terapii w 2,5% przypadków.

Pacjenci po przeszczepieniu nerki stanowią grupę zwiększonego ryzyka wystąpienia przewlekłego zapalenia wątroby typu B i C, co wiąże się głównie z postępowaniem przed przeszczepieniem narządu — hemodializą i transfuzjami krwi; odnotowuje się również transmisje wirusa zapalenia wątroby typu C (HCV, *hepatitis C virus*) z nerki dawcy [29, 30]. Dlatego istotne stało się zagadnienie korelacji między uszkodzeniem wątroby w przebiegu infekcji wirusowej a leczeniem przeciwprątkowym. Okazuje się, że zarówno zapalenie

wątroby typu C, jak i przewlekła infekcja wirusem zapalenia wątroby typu B (HBV, *hepatitis B virus*), nie zwiększają ryzyka uszkodzenia wątroby po podaniu izoniazydu, jednak niewątpliwie utrudniają ustalenie przyczyny wzrostu enzymów wątrobowych [1, 4, 5, 10, 31].

Często w toku terapii przeciwpłatkowej obserwuje się również wzrost stężenia kreatyniny we krwi, spowodowany nefrotoksycznością zastosowanego leczenia, interakcją leków ułatwiającą odrzucenie przeszczepionej nerki, a niekiedy nawrotem pierwotnej choroby nerek [1–3, 5, 6].

Utrata przeszczepu w grupie chorych na gruźlicę po transplantacji nerki dotyczy 27% pacjentów, czego głównym powodem jest proces przewlekłego odrzucania. Wyższe ryzyko utraty przeszczepu przypisuje się chorym z nieprawidłową funkcją nerek stwierdzaną jeszcze przed włączeniem leków przeciwgruźliczych [1, 2, 3, 5].

Śmiertelność

Odsetek zgonów wśród pacjentów po przeszczepieniu nerki chorych na gruźlicę ocenia się na 20–30% (jest około 10-krotnie wyższy w porównaniu z chorymi na gruźlicę w populacji ogólnej), z czego do 57% stanowią zgony z powodu gruźlicy. W pozostałych przypadkach przyczyną śmierci są schorzenia współistniejące [1, 4]. Do czynników zwiększonego ryzyka zgonu należą:

- gruźlica rozsiana,
- epizod odrzucenia przeszczepu przed rozpoznaniem gruźlicy,
- terapia OKT3 lub przeciwciałami przeciw limfocytom T,
- współistniejące zakażenia,
- współistniejąca hiperglikemia,
- przewlekłe choroby wątroby [1, 31].

Profilaktyczna terapia izoniazydem

Udokumentowano skuteczność prewencyjnej monoterapii izoniazydem w populacji ogólnej zakażonej *Mycobacterium tuberculosis* — zmniejsza ona ryzyko zachorowania na gruźlicę popierwotną nawet o 90% [32]. Przeprowadzono także badania dowodzące skuteczności takiej profilaktyki w grupie pacjentów zarażonych wirusem HIV [33, 34]. W randomizowanym badaniu, w którym u pacjentów po przeszczepieniu nerki oceniano efekt rocznej terapii izoniazydem w dawce 300 mg/d., również wykazano mniejszą częstość reaktywacji gruźlicy u chorych objętych profilaktyką (11,1% vs. 25,8% w grupie kontrolnej), jednak różnica ta nie była istotna statystycznie [35].

Zalecenia dotyczące profilaktyki

Zgodnie z rekomendacjami *American Thoracic Society* (ATS), każdy pacjent po przeszczepieniu nerki powinien mieć założony odczyn tuberkulinowy, a jeśli średnica nacieku wynosi co najmniej 5 mm, należy rozpocząć profilaktyczną terapię izoniazydem [36]. Ponadto profilaktyką powinni zostać objęci chorzy ze starymi zmianami swoistymi w badaniu RTG klatki piersiowej, pacjenci po niekompletnym leczeniu gruźlicy w przeszłości oraz chorzy pozostający w bliskim kontakcie z osobą zarażoną. Preferowana dawka izoniazydu to 300 mg/d. przez 12 miesięcy. Nie ma potrzeby redukcji dawki w przypadku niewydolności nerek. W indywidualnych przypadkach terapię można skrócić do 6 miesięcy [4]. Stosuje się również schematy dwulekowe, na przykład izoniazyd z rifampicyną [37].

Odczyn tuberkulinowy. *Interferon Gamma Release Assay*

Zgodnie ze wspomnianymi wyżej rekomendacjami ATS, odczyn tuberkulinowy powinien być założony u wszystkich pacjentów po transplantacji nerek, jednak jego przydatność w diagnostyce zakażenia prątkami gruźlicy w tej grupie chorych pozostaje dyskusyjna: u pacjentów po przeszczepieniu, ze względu na stan immunosupresji, obserwuje się wysoką częstość występowania anergii, sięgającą 70%, należy się zatem liczyć z dużym prawdopodobieństwem otrzymania wyniku fałszywie ujemnego [3]. Natomiast odczyn dodatni może być wynikiem komórkowej odpowiedzi na zawarte w tuberkulinie (PPD-S) antygeny podobne do antygenów BCG lub prątków niegruźliczych.

Nowym sposobem wykrywania zakażenia prątkiem gruźlicy są testy *Interferon Gamma Release Assay* (IGRA), polegające na stymulacji limfocytów krwi obwodowej do produkcji interferonu gamma po kontakcie z antygenami wysoce specyficznymi dla *Mycobacterium tuberculosis complex*. Jest to metoda o znacząco mniejszej liczbie wyników fałszywie dodatnich, co jest szczególnie istotne w populacjach, w których stosuje się szczepienia BCG. Problemem pozostają jednak niejednoznaczne wyniki u pacjentów pozostających w immunosupresji, ze znacznie osłabioną odpowiedzią typu komórkowego [38].

Piśmiennictwo

1. Singh N., Paterson D. *Mycobacterium tuberculosis* infection in solid-organ transplant recipients: impact and implications for management. *Clin. Infect. Dis.* 1998; 27: 1266–1277.
2. Vandermarliere A., Van Audenhove A., Peetermans W.E., Vankerterghem Y., Maes B. *Mycobacterial infection after renal transplantation in a Western population. Transplant. Infect. Dis.* 2003; 5: 9–15.

3. Lezaic V., Radivojevic R., Radosavljevic G. i wsp. Does tuberculosis after kidney transplantation follow the trend of tuberculosis in general population? *Renal Failure* 2001; 1: 97–106.
4. European best practice guidelines for renal transplantation. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. IV.7.2. Late infections. *Tuberculosis. Nephrol. Dial. Transplant.* 2002; 17: 39–43.
5. Sayiner A., Ece T., Duman S. i wsp. Tuberculosis in renal transplant recipients. *Transplantation* 1999; 9: 1268–1271.
6. Queipo J.A., Broseta E., Santos M., Sanchez-Plumed J., Budia A., Jimenez-Cruz F. Mycobacterial infection in a series of 1261 transplant recipients. *Clin. Microbiol. Infect.* 2003; 9: 518–525.
7. Jereb J.A., Burwen D.R., Dooley S.W. Nosocomial outbreak of tuberculosis in a renal transplant unit: application of a new technique for restriction fragment length polymorphism analysis of *Mycobacterium tuberculosis* isolates. *J. Infect. Dis.* 1993; 168: 1219–1224.
8. Peters T.G., Reiter C.G., Boswell R.L. Transmission of tuberculosis by kidney transplantation. *Transplantation* 1984; 38: 514–516.
9. Durlík M., Klinger M., Lao M., Więcek A., Rowiński W. Zalecenia dotyczące leczenia immunosupresyjnego po przeszczepieniu narządów unaczynionych. W: Rowiński W., Durlík M. (red.). *Fundacja Zjednoczeni dla Transplantacji*, Warszawa 2006; 13–47.
10. Chen C.H., Lian J.D., Cheng C.H., Wu M.J., Lee W.C., Shu K.H. Mycobacterium tuberculosis infection following renal transplantation in Taiwan. *Transpl. Infect. Dis.* 2006; 8: 148–156.
11. Higgins R.M., Cahn A.P., Porter D. i wsp. Mycobacterial infections after renal transplantation. *Q. J. Med.* 1991; 78: 145–153.
12. Kircher B., Latzer K., Gastl G., Nachbaur D. Comparative in vitro study of the immunomodulatory activity of humanized and chimeric anti-CD25 monoclonal antibodies. *Clin. Exp. Immunol.* 2003; 134: 426–430.
13. Van Gelder T., Warle M., Ter Meulen R.G. Anti-interleukin-2 receptor antibodies in transplantation: what is the basis for choice. *Drugs* 2004; 64: 1737–1741.
14. Qunibi W.Y., Al-Sibai B., Taher S. i wsp. Mycobacterial infections after renal transplantation-report of 14 cases and review of the literature. *Q. J. Med.* 1990; 77: 1039–1060.
15. Drobniński F.A., Ferguson J. Tuberculosis in renal transplant units. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1996; 11: 768–770.
16. Rowińska D., Durlík M., Gradowska L. i wsp. Gruźlica u chorych po przeszczepieniu nerki. *Pneumonol. Alergol. Pol.* 1994; 62: 272–279.
17. Apaydin S., Altıparmak M.R., Serdengeçti K., Ataman R., Öztürk R., Ereğ E. Mycobacterium tuberculosis infections after renal transplantation. *Scand. J. Infect. Dis.* 2000; 32: 501–505.
18. Hall C.M., Willcox P.A., Swanepoel C.R., Kahn D., van Zyl Smit R. Mycobacterial infection in renal transplant recipients. *Chest* 1994; 2: 435–439.
19. Chou K.J., Fang H.C., Bai K.J., Hwang S.J., Yang W.C., Chung H.M. Tuberculosis in maintenance dialysis patients. *Nephron* 2001; 88: 138–143.
20. Fang H.C., Lee P.T., Chen C.L., Wu M.J., Chou K.J., Chung H.M. Tuberculosis in patients with end-stage renal disease. *Int. J. Tuberc. Lung Dis.* 2004; 8: 92–97.
21. Choong-San O., Stratta R.J., Fox B.C., Sollinger H.W., Belzer F.O., Maki D.G. Increased infections associated with the use of OKT3 for treatment of steroid-resistant rejection in renal transplantation. *Transplantation* 1988; 45: 68–73.
22. Green M., Avery R.K. Mycobacterium tuberculosis. *Am. J. Transpl.* 2004; 4 (supl. 10): 37–41.
23. Rowińska-Zakrzewska E., Kuś J. *Choroby układu oddechowego*. Wydawnictwo PZWL, Warszawa 2004; 548–551.
24. Cassidy M.J., Van Zyl-Smit R., Pascoe M.D., Swanepoel C.R., Jacobson J.E. Effect of rifampin on cyclosporin A blood levels in a renal transplant recipient. *Nephron* 1985; 41: 207–208.
25. Buffington G.A., Dominguez J.H., Piering W.F., Hebert L.A., Kaufmann H.M. Jr, Lemann J. Jr. Interaction of rifampin and glucocorticoids. Advers effect on renal allograft function. *J. Am. Med. Assoc.* 1976; 236: 1958–1960.
26. Aguado J.M., Herrero J.A., Gavalda J. i wsp. Clinical presentation and outcome of tuberculosis in kidney, liver and heart transplant recipients in Spain. *Transplantation* 1997; 63: 1278–1286.
27. Lopez-Montes A., Gallego E., Lopez E. i wsp. Treatment of tuberculosis with rifabutin in a renal transplant recipient. *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 4: 59–63.
28. Nolan C.M., Goldberg S.V., Buskin S.E. Hepatotoxicity associated with isoniazid preventive therapy: a 7-year survey from a public health tuberculosis clinic. *J. Am. Med. Assoc.* 1999; 281: 1014–1018.
29. Periera B.J., Wright T.L., Schmidt C.H., Levey A.S. The impact pretransplantation of hepatitis C infection on the outcome of renal transplantation. *Transplantation* 1995; 60: 799.
30. Genesca J., Vila J., Cordoba J. i wsp. Hepatitis C virus infection in renal transplant recipients: epidemiology, clinical impact, serological confirmation and viral replication. *J. Hepatol.* 1995; 22: 272.
31. John G.T., Shankar V., Abraham A.M., Mukundan U., Punna-kuzhat P., Jacob C.K. Risk factors for post-transplant tuberculosis. *Kidney International* 2001; 60: 1148–1153.
32. International Union Against Tuberculosis committee on prophylaxis efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: 5 years of follow up in the IUAT trial. *Bull. WHO* 1982; 60: 555–564.
33. Pape J.W., Jean S.S., Ho J.L. i wsp. Effect of isoniazid prophylaxis on incidence of active TB and progression of HIV infection. *Lancet* 1993; 342: 268–272.
34. Whalen C.C., Johnson J.L., Okwera A. i wsp. A trial of three regimens to prevent tuberculosis in Ugandan adults infected with HIV. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 801–808.
35. Agarwal S.K., Gupta S., Dash S.C., Bhowmik D., Tiwari S.C. Prospective randomized trial of isoniazid prophylaxis in renal transplant recipient. *Int. Ur. Neph.* 2004; 36: 425–431.
36. Targeted tuberculin testing and treatment of latent tuberculosis infection. American Thoracic Society, *MMWR* 2000; 49: 1–51.
37. Rowińska-Zakrzewska E. Gruźlica w praktyce lekarskiej. Wydawnictwo PZWL, Warszawa 2000; 242–245.
38. Kobashi Y., Mouri K., Obase Y., Fukuda M., Miyashita N., Oka M. Clinical evaluation of Quantiferon TB-2G test for immunocompromised patients. *Eur. Respir. J.* 2007; 30: 945–950.