

Özel Konakta Latent Tüberküloz Tanı ve Tedavi Prensipleri

Nevin Sarıgüzel

Acıbadem Sağlık Grubu

- Gelişmiş ülkelerde,

TB hastalığının hızının azalmasıyla birlikte, LTBi için yüksek risk altında olan kişilerin bulunması ve tedavi edilmesi öncelik kazanmıştır

- Ülkemizde,

Verem Savaşı'nın amacına ulaşmada; temaslılara, yeni enfekte olanlara ve hastalık gelişme riski yüksek olan diğer topluluk ve kişilere koruyucu ilaç tedavisi verilmesi yapılması gereken ana faaliyetlerden biri olarak belirlenmiştir.

Shea KM, et al. Estimated rate of reactivation of latent tuberculosis infection in the United States, overall and by population subgroup. Am J Epidemiol 2014;179:216-25

GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2016

VISION	A WORLD FREE OF TB — zero deaths, disease and suffering due to TB			
GOAL	END THE GLOBAL TB EPIDEMIC			
INDICATORS	MILESTONES		TARGETS	
	2020	2025	SDG 2030 ^a	END TB 2035
Percentage reduction in the absolute number of TB deaths <i>(compared with 2015 baseline)</i>	35%	75%	90%	95%
Percentage reduction in the TB incidence rate <i>(compared with 2015 baseline)</i>	20%	50%	80%	90% (approximately 10 per 100 000 population)
Percentage of TB-affected households experiencing catastrophic costs due to TB <i>(level in 2015 unknown)</i>	0%	0%	0%	0%

- LTBI klinik olarak belirgin aktif tüberküloz kanıtı olmaksızın *Mycobacterium tuberculosis* antijeninin stimülasyonuna karşı devam eden immün cevap durumudur.
- Küresel olarak dünyada, 10 kişiden 3'ü LTBI'a sahiptir.



Latent TB Infection



TB Disease

Mack U, et al and TBNET. LTBI: latent tuberculosis infection or lasting immune responses to *M. tuberculosis*? A TBNET consensus statement. Eur Respir J 2009;33:956–73.

Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization; 2015.

Getahun H, Matteelli A, Chaisson RE, et al. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. N Engl J Med 2015; 372: 2127–2135.

- LTBI' lu bir kişide,
yaşam boyu TB reaktivasyonu riski % 5-15
çoğunluğunda ilk beş yıl içinde
- LTBI tedavi etkinliği, % 60-90
koruyuculuğu 19 yıl

Getahun H, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. Eur Respir J 2015; 46: 1563–1576

Lobue P, Menzies D. Treatment of latent tuberculosis infection: an update. Respirology 2010;15:603–22

Belli grup kişilerde aktif hastalık gelişme riski artmaktadır;

- HIV pozitifliği,
- 5 yaş altı,
- düzenli alkol tüketimi,
- intravenöz ilaç bağımlılığı,
- solid organ nakli,
- hemotolojik malignensi,
- kemoterapi,
- jejunoileal bypass,
- diabet,
- kronik böbrek hastalığı veya hemodiyaliz,
- gastrektomi,
- antitümör nekroz faktör-alfa veya diğer biyolojik ajanlar,
- silikozis

Tüberküloz enfeksiyonunun tüberküloz hastalığına dönüşmesini artıran durumlar:

- HIV enfeksiyonu olan kişiler (11),
- 5 yaş altındaki çocuklar (12),
- Bağışıklığı baskılayan tedavi alan kişiler [tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) antagonistleri (13), bir aydan uzun süreyle günlük ≥ 15 mg prednizona eşdeğer sistemik kortikosteroid (14) ya da organ naklini izleyerek bağışıklığı baskılayıcı tedavi kullananlar (15)],
- Son 2 yıl içinde *M. tuberculosis* ile enfekte olan kişiler (16),
- Önceki aktif TB'yi düşündüren fibrotik akciğer filmi bulguları olan kişiler (17, 18),
- Silikoz (19, 20), diabetes mellitus (17), kronik böbrek yetmezliği (21), lösemi, lenfoma ya da baş, boyun, akciğer kanseri olanlar (16),
- Gastrektomi ya da jejunioileal köprüleme ameliyatı (by-pass) olanlar,
- İdeal vücut ağırlığının %90'ından daha az kiloda olanlar (22),
- Sigara içenler (23), ilaç bağımlılığı olanlar ya da alkol kullananlar,
- Aktif tüberküloz insidansı yüksek topluluklar.

Kimler Tedavi Edilmeli???

- ❑ Toplumda TB basili ile enfekte olmuş herkese koruyucu ilaç tedavisi verilmesi mümkün değildir.
- ❑ Bu nedenle, **TB hastalığı gelişme riski yüksek olan gruplara** önerilmektedir.
- ❑ Koruyucu ilaç tedavisi ile, latent enfeksiyonu olanlarda hastalık gelişimi önlenerek yeni bir basil kaynağının ortaya çıkması önlendiği için epidemiyolojik olarak da TB kontrolünde önemi vardır

Kimler Tedavi Edilmeli???

- ❑ TC Sağlık Bakanlığı, Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Ankara 2011**
- ❑ CDC 2013 rehberi**
- ❑ WHO 2015 rehberi**
- ❑ NICE, UK 2016 rehberi**

Türkiye’de koruyucu ilaç tedavisi verilmesi gereken risk grupları

15 yaşından küçük TDT pozitif çocuklar	Çocuklarda genellikle yeni enfeksiyon söz konusudur ve yeni enfeksiyonda TB hastalığı gelişme riski yüksektir.
TDT konversiyonu	Son 2 yılda, bu arada BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla, daha önce negatif olan TDT’nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi.
TB riskini artıran bağışıklığı baskılanmış TDT pozitif kişiler*	Bu grup hastada TDT pozitifliği kriteri 5 mm ve üzeri değerlerdir.
Bulaştırıcı TB hastası temaslı ve 35 yaşından daha genç olanlar	Koruyucu tedavi 6 ay süreyle verilir. 6 yaşından küçük çocuklara koruyucu tedavinin sonunda TDT yapılır. Negatif bulunursa ve BCG aşısı yapılmamışsa bu aşı yapılır; pozitif bulunursa birşey yapılmaz.
* Bağışıklığı baskılanmış kişiler: HIV pozitifliği, AIDS, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid almış [2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir (72)] ve diğer bağışıklığı baskılayan tedavi verilen durumlar, retiküloendotelyal sistem malignitesi olanlar.	

Kimler Tedavi Edilmeli???

LTBİ tanısında riskli tanımlanan popülasyon taranmalıdır

❑ Yüksek ve üst-orta gelir düzeyi olan ülkelerde (bu
ülkelerde TB insidansı < 100/100.000 popülasyon)

IGST veya TDT ile şu kişiler taranmalıdır;

- akciğer TB olguları ile temas eden çocuk ve yetişkinler,
- HIV pozitif olan,
- anti-tümör nekroz faktör tedavisi başlanan,
- diyaliz uygulanan,
- organ veya kemik iliği nakli yapılan,
- silikozis tanısı alan kişiler

(kanıt düzeyi yüksek olarak önerilmektedir)

Kimler Tedavi Edilmeli???

❑ **Tarama ve tedavi için önerilen, kanıt düzeyi düşük** olarak belirlenen diğer gruplar;

- mahkumlar,
- sağlık çalışanları,
- TB insidansının yüksek olduğu ülkeden göçedenler,
- evsizler,
- ilaç bağımlılarıdır.

* Diyabet tanılı kişiler, alkol bağımlıları, sigara bağımlıları, aşırı zayıf kişilerde tarama testi önerilmemektedir

Kimler Tedavi Edilmeli???

**❑ Sınırlı kaynağı olan ve orta düşük geliri olan
ülkelerde,**

- HIV pozitif kişilerin ve
- Aktif TB hastalığı olan bir kişi ile temas eden veya onların ev halkından olan 5 yaş altı çocukların taranması ve tedavisi kanıt düzeyi yüksek olarak önerilmektedir

LTBI yönetimi rehberinin primer hedef ülkeleri

EUR	AMR	WPR	EMR	SEAR and AFR
Albania	Antigua and Barbuda	American Samoa	Bahrain	Mauritius
Andorra	Argentina	Australia	Iran (Islamic Republic of)	Seychelles
Austria	Aruba	Brunei Darussalam	Iraq	Maldives
Azerbaijan	Bahamas	China	Jordan	Algeria
Belarus	Barbados	China, Hong Kong SAR	Kuwait	
Belgium	Belize	China, Macao SAR	Lebanon	
Bosnia and Herzegovina	Bermuda	Fiji	Libya	
Bulgaria	Brazil	French Polynesia	Oman	
Croatia	Canada	Guam	Qatar	
Cyprus	Cayman Islands	Japan	Saudi Arabia	
Czech Republic	Chile	Korea, Republic of	Tunisia	
Denmark	Colombia	Malaysia	United Arab Emirates	
Estonia	Costa Rica	New Caledonia		
Finland	Cuba	New Zealand		
France	Curaçao	North Mariana Islands		
Germany	Dominica	Palau		
Greece	Dominican Republic	Singapore		
Hungary	Ecuador	Tonga		
Iceland	Grenada			
Ireland	Jamaica			
Israel	Mexico			
Italy	Panama			
Latvia	Puerto Rico			
Lithuania	St. Kitts and Nevis			
Luxembourg	Saint Lucia			
Malta	Saint Vincent and the Grenadines			
Monaco	Sint Maarten			
Montenegro	Suriname			
The Netherlands	Trinidad and Tobago			
Norway	Turks and Caicos Islands			
Poland	Uruguay			
Portugal	US Virgin Islands			
Romania	Venezuela			
Russian Federation	(Bolivarian Republic of)			
San Marino	USA			
Serbia				
Slovakia				
Slovenia				
Spain				
Sweden				
Switzerland				
The former Yugoslav Republic of Macedonia				
Turkey				
Turkmenistan				
UK				

EUR: region of Europe; AMR: region for the Americas; WPR: region for Western Pacific; EMR: Eastern Mediterranean region; SEAR: South-East Asia region; AFR: Africa region. *: high income and upper middle income countries according to World Bank income classification (2013) with annual tuberculosis incidence of less than 100 cases per 100000 population (2013).

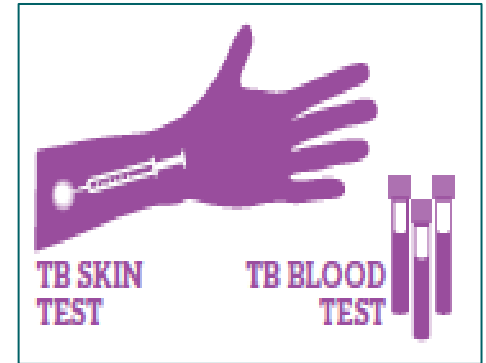
Risk factor	TB risk ^a	Reference(s)	WHO's recommendation for screening and treatment for LTBI ⁴¹	
			Country A ^b	Country B ^c
High-risk factors				
HIV/AIDS	10–100	Landry <i>et al.</i> , ⁴ Hourburgh <i>et al.</i> ⁹ and WHO ¹⁴	Required	Required
Close contacts	15	Landry <i>et al.</i> ⁴ and Sutherland <i>et al.</i> ¹⁵	Required	Required for close contacts (<five years old)
Organ-transplantation recipients	20–70	Aguado <i>et al.</i> ¹⁶ and Sakhuja <i>et al.</i> ¹⁷	Required	Not mentioned
Chronic renal failure requiring dialysis	6.9–52.5	Andrew <i>et al.</i> , ¹⁸ Lundin <i>et al.</i> , ¹⁹ Belcon <i>et al.</i> ²⁰ and Hussein <i>et al.</i> ²¹	Required	Not mentioned
TNF-alpha blockers	1.6–25.1	Solovic <i>et al.</i> ²²	Required	Not mentioned
Silicosis	2.8	Cowie <i>et al.</i> ²³	Required	Not mentioned
Moderate-risk factors				
Fibronodular disease on chest x-ray	6–19	Grzybowski <i>et al.</i> ²⁴	Not mentioned	Not mentioned
Immigrants from high-TB-prevalence countries	2.9–5.3	Baussano <i>et al.</i> ²⁵	Options to be considered	Not mentioned
Health-care workers	2.55	Chu <i>et al.</i> ²⁶	Options to be considered	Not mentioned
Prisoners, homeless persons, illicit drug users	–	–	Options to be considered	Not mentioned
Low-risk factors				
Diabetes mellitus	1.6–7.83	Harries <i>et al.</i> , ²⁷ Dobler <i>et al.</i> , ²⁸ Jeon <i>et al.</i> , ²⁹ Boucot <i>et al.</i> , ³⁰ Kim <i>et al.</i> ³¹ and Baker <i>et al.</i> ³²	Not recommended	Not mentioned
Smoking	2–3.4	Altet <i>et al.</i> , ³³ Slama <i>et al.</i> ³⁴ and Maurya <i>et al.</i> ³⁵	Not recommended	Not mentioned
Use of corticosteroids	2.8–7.7	Jick <i>et al.</i> ³⁶	Not recommended	Not mentioned
Underweight	2–3	Palmer <i>et al.</i> ³⁷ and Comstock <i>et al.</i> ³⁸	Not recommended	Not mentioned

^aRelative risk of TB compared to the general population.

^bIn high- and upper-middle-income countries with an estimated TB incidence less than 100/100,000 population.

***M. Tuberculosis* için test etme**

- Mantoux tuberculin skin test (TST)
 - Interferon-gamma release assays (IGRA)
- LTBI veya aktif TB hastalığını dışlamaz
 - Karar sadece TST veya IGRA ile verilmez
- ≥ 5 mm indurasyon pozitif;
- Yüksek risk taşıyan kişiler (HIV pozitif kişiler, yakın temas, organ transplant alıcılarında, diyaliz, silokozis, diğer immünosupresif hastalar (örn, 1 ay süreyle >15 mg prenizon alanlar veya TNF- α antagonistleri alanlar)



- ESRD'li hastalarda, TST cut-off değeri konusunda çelişki mevcut;

Kanada ve UK rehberi 10 mm,

US ve Australia rehberi 5 mm

- Sadece 10 mm cut-off değerinin longitudinal TB gelişiminde anlamlı olduğu

J. R. Campbell, et al. INT J TUBERC LUNG DIS 20(6):764–770. 2016

Yanlış pozitif TST Reaksiyonları;

- Tüberküloz dışı mikobakteriler
 - Genellikle ≤ 10 mm endurasyona neden olurlar
- BCG vaccination

Yanlış negatif TST Reaksiyonları;

- Anerji
- Yakın zamandaki TB enfeksiyonu; maruzdan sonraki 10 haftaya kadar olan dönem
- < 6 ay infantlar
- Canlı virüs aşıları; kızamık, suçiçeği
- Ağır aktif TB
- Doğru olmayan uygulama; çok derin, çok yüzeysel veya çok küçük

Interferon-Gamma Release Assays (IGRAs)

- Tam kan kullanılır
- FDA onaylı;
 - QuantiFERON® -TB Gold-in-tube test (QFT-GIT)
 - T.SPOT® .TB test (T-Spot)



Avantajları;

- 24 saat içinde sonuç
- Ardışık test etme gerekmez (booster etki)
- -Önce yapılan BCG aşısından etkilenmez (false pozitiflik)

Dezavantaj/sınırlama

- Kan almada, transportta ve testi yorumlamada hata
- Pahalı

TST, pozitif eşik 10 mm endurasyon kullanıldığı zaman, LTBI tayininde, duyarlılık orta derece, özgüllük yüksek

TST duyarlılık % 79; özgüllük % 97

T-SPOT.*TB* test duyarlılık %90; özgüllük % 95

QuantiFERON-TB Gold In-Tube test

duyarlılık %80; özgüllük % 97

Table 1. Incidence of Active Tuberculosis and Prevalence of Latent Tuberculosis Infection in Selected High-Risk Groups, According to Published Studies.*

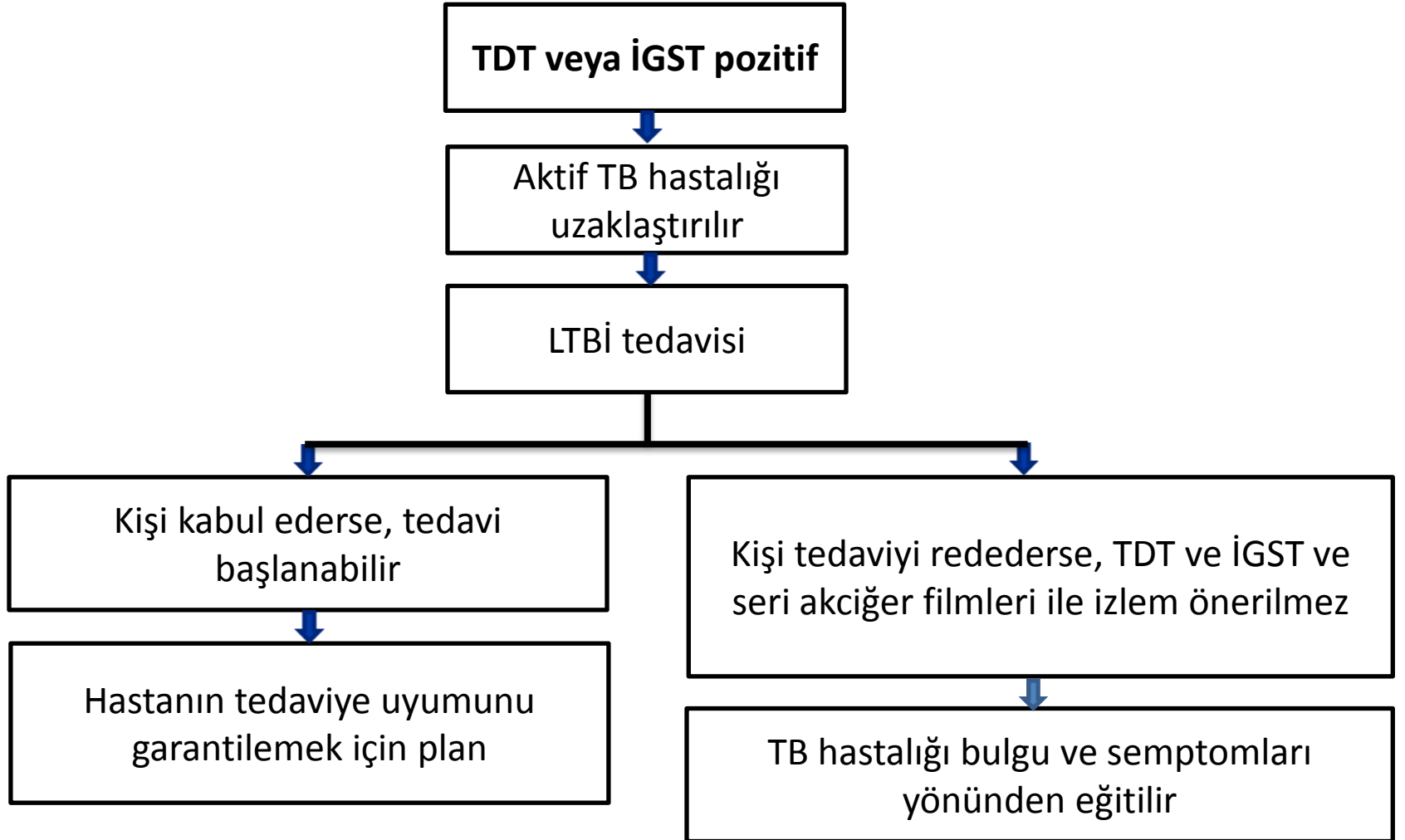
High-Risk Group	Incidence of Active Tuberculosis <i>median rate per 1000 population (range)</i>	Prevalence of Latent Tuberculosis Infection†		
		QuantiFERON-TB Gold In-Tube	T-SPOT.TB	Tuberculin Skin Test
		<i>median percentage (range)</i>		
Persons with HIV infection	16.2 (12.4–28.0)	14.5 (2.7–21.5)	11.3 (4.3–67.6)	19.2 (2.1–54.8)
Adult contacts of persons with tuberculosis	0.6‡	21.1 (6.6–55.1)	48.0 (29.6–59.6)	26.3 (1.8–82.7)
Patients receiving tumor necrosis factor blockers	1.4‡§	11.8 (4.0–22.3)	20.0 (12.9–25.0)	18.6 (11.3–68.2)
Patients undergoing hemodialysis	26.6 (1.3–52.0)	33.4 (17.4–44.2)	43.6 (23.3–58.2)	21.9 (2.6–42.1)
Patients undergoing organ transplantation	5.1‡	21.9 (16.4–23.5)	29.5 (20.5–38.5)	7.7 (4.4–21.9)
Patients with silicosis	32.1‡	46.6‡	61.0‡	—
Prisoners	2.6 (0.03–9.8)	—	—	45.5 (23.1–87.6)
Health care workers	1.3 (0.4–4.1)	14.1 (0.9–76.7)	5.2 (3.5–28.7)	29.5 (1.4–97.6)
Immigrants from countries with a high tuberculosis burden	3.6 (1.3–41.2)	30.2 (9.8–53.8)	17.0 (9.0–24.9)	39.7 (17.8–55.4)
Homeless persons	2.2 (0.1–4.3)	53.8 (18.6–75.9)	—	45.6 (20.5–79.8)
Illicit-drug users	6.0‡	63.0 (1.4–66.4)	45.8 (34.1–57.5)	85.0 (0.3–86.7)
Elderly persons	—	16.3‡	—	31.7‡

Solid organ transplant (SOT) alıcıları

- TST veya IGRA pozitif tüm hastalarda, aktif TB yönünden araştırılmalı (AI)
- Tanı, sadece klinik örnekte MTC kültürü veya nükleik asid dizisi saptanmasıyla doğrulanabilir (AII)
- LTBI tedavisi, şu durumlardan ≥ 1 mevcutsa;
 - TST endurasyonu (başlangıç veya pekiştirici dozdan sonra) ≥ 5 mm veya IGRA pozitif,
 - Tedavi edilmemiş TB öyküsü,
 - Aktif TB olan bir hasta ile temas öyküsü varsaalıcılara başlanmalıdır (AII)

LTBİ tedavisi başlanmadan önce,

- ❑ Aktif TB hastalığı ihtimali ortadan kaldırılmalıdır (öykü, fizik muayene, akciğer filmi, mikrobiyolojik çalışmalar)
- ❑ LTBİ veya aktif TB hastalığı için tedavi öyküsü belirlenmeli
- ❑ Tedavinin risk ve faydaları değerlendirilmeli
- ❑ Önceden ve şu an kullandığı ilaçlar belirlenmeli



LTBİ	AKTİF AKCİĞER TB
TDT* veya İGST [†] pozitif	TDT veya İGST genellikle pozitif
Akciğer filmi normal	Akciğer filmi anormal
TB düşündürülen semptom ve fiziksel bulgu yok	Ateş, öksürük, gece terlemesi, kilo kaybı, hemoptizi, halsizlik, iştahsızlık
Solunum yolu örneklerinde yayma ve kültür negatif	Solunum yolu örneklerinden de genellikle kültür pozitif (hastaların yaklaşık % 50'inde yayma pozitif)

*Tüberkülin Deri Testi

[†]İnterferon-Gama Salınım Testi

LTBİ TEDAVİ REJİMLERİ

İlaç	Doz	Etkinliği (plasebo ile karşılaştırıldığında)	Etkinliği (6 aylık INH ile karşılaştırıldığında)
		Odds Oranı (% 95 güven aralığı)	
INH, 6 ay veya 9 ay süre	Yetişkinlerde 5 mg/kg/gün, çocuklarda 10 mg/kg/gün (maksimum 300 mg)	6 aylık tedavi 0.61 (0.48-0.77); 9 aylık tedavi 0.39 (0.19-0.83)	9 aylık tedavi için mevcut değil
Rifampin, 3-4 ay süre	Yetişkinlerde 10 mg/kg/gün, çocuklarda 10 mg/kg/gün (<45 kg ise maksimum 450 mg, ≥45 kg maksimum 600 mg)	0.48 (0.26-0.87)	0.03 (0.00-0.48)
INH+RIF, 3-4 ay	Yukarıdaki dozlarda	0.52 (0.33-0.84)	0.89 (0.52-1.55)
Haftalık olarak rifapentin+ INH, 3 ay	Yetişkinlerde ve çocuklarda, rifapentin 15-30 mg/kg (maksimum 900 mg)*; izoniyazid 15 mg/kg (maksimum 900 mg)	Mevcut değil	0.16 (0.10-0.27)**

İlaçlar	Süre	Kullanım Aralığı	Toplam en az Doz
Isoniazid	9 ay	Her gün	270
		Haftada 2 kez	76
	6 ay	Her gün	180
		Haftada 2 kez	52
Rifampin	4 ay	Her gün	120
İzoniiazid ve Rifapentin	3 ay	Haftada 1 kez	12

INH; yetişkinlerde 5 mg/kg/gün, çocuklarda 10 mg/kg/gün (maksimum 300 mg).

RIF; yetişkinlerde 10 mg/kg/gün, çocuklarda 10 mg/kg/gün (<45 kg ise maksimum 450 mg, ≥45 kg maksimum 600 mg).

INH ve RPT rejiminde; Yetişkinlerde ve çocuklarda, rifapentin 15-30 mg/kg (maksimum 900 mg)*; izoniiazid 15 mg/kg (maksimum 900 mg).

Uygun rejim seçimi;

- ❑ Kaynak olgunun ilaç duyarlılık sonuçlarına (biliniyorsa),
- ❑ Mevcut tıbbi hastalığa
- ❑ Potansiyel ilaç-ilaç etkileşimlerine göre seçilmelidir

- ❑ Tüm dünyada, 6-9 ay süre ile INH monoterapisi çok sık kullanılmaktadır
- ❑ CDC tarafından 9 aylık INH rejimi, yeterli tedavi olarak önerilmektedir
- ❑ Bu karşılaştırmaların sonucunda, bir rejim diğerine etkinlikte üstünlük göstermemiştir
- ❑ ancak güvenlik olarak, 3-4 ay süreli RMP ve 3 ay süreli haftalık RPT-INH rejimlerinin INH rejimi ile karşılaştırılmasında daha az hepatotoksisiteye sahip oldukları görülmüştür

Centers for Disease Control and Prevention. Treatment of latent TB infection. Atlanta, GA: Centers for Disease Control and Prevention; 2013.

Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization, 2015

Tuberculosis, NICE (National Institute for Health and Care Excellence) guideline. Published: 13 January 2016

Önceki rehberden farklı olarak,

aktif akciğer veya larinksin ilaçlara duyarlı TB hastalığı olan kişilerle yakın temasta olan HIV pozitif olanlar dahil 65 yaş altındaki latent TB kanıtı olan kişilerde,

3 ay süre ile INH- RIF veya

6 ay süreli INH rejimi önerilmektedir

Aynı rehberde , **önceki rehberden farklı** olarak

- ❑ ilaç rejiminin seçimi kişinin klinik durumuna dayandırılarak yapılması;

- ❑ karaciğer fonksiyonlarının ve risk faktörlerinin değerlendirilmesinden sonra

hepatoksisite kaygısının olduğu 35 yaş altındaki kişilerde

INH-RIF rejimi 3 ay süre ile,

rifamisinlerle etkileşim kaygısı varsa örneğin HIV pozitif kişilerde veya organ nakli uygulanan kişilerde

INH rejimi 6 ay süre ile önerilmektedir

Monoterapi olarak RIF rejimi,

- ❑ İNH'i tolere edemeyen kişilerde
- ❑ izoniazid dirençli *M. tuberculosis* suşuna maruz kalan kişilerde düşünülmelidir

*Bazı ART kombinasyonları alan HIV pozitif kişilerde tedavide kullanılmamalı- **proteaz inhibitörleri, rilpivirin, elvitegravir veya maravirok (rifampin ile verilmemeli)-**

- ❑ Tüberküloz bulaşının **yüksek** olduğu bilinen bölgelerde, HIV pozitif kişilerde INH ile yaşam boyu tedavi ile sürekli koruma
- ❑ DSÖ, TB bulaşının yüksek hızda olduğu ülkelerde HIV infekte kişilerde en az 36 ay süreyle INH tedavisini önermektedir
- ❑ Tüberkülozun bulaş hızının **düşük** olduğu bir ülke olan Brezilya'da, 6 ay süreyle INH tedavisi, HIV pozitif yetişkinlerde uzun dönemli koruyucu

Churchyard GJ, et al. A trial of mass isoniazid preventive therapy for tuberculosis control. N Eng J Med 2014; 370:1662-3.

Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva: World Health Organization, 2015.

Golub JE, et al. Long-term protection from isoniazid preventive therapy for tuberculosis in HIV-infected patients in a medium-burden tuberculosis setting: the TB/HIV in Rio (THRio) study. Clin Infect Dis 2015;60:639-45.

INH-RPT rejimi şu durumlarda önerilmemektedir;

- 2 yaş altı çocuklarda,
- Antiretroviral tedavi alan HIV/AIDS'li, kişilerde,
- INH veya RIF dirençli suşla enfekte olduğu farzedilen kişilerde,
- Gebelerde

- Kişi ilaca duyarlı TB'lu bir kimse temas etmiş ise veya ilaç duyarlılığı bilinmiyorsa

TDT veya İGST pozitif → Kişinin yaşına bakılmaksızın İNH ile veya 12 yaş üzerindeki kişilerde İHN ve RPT ile tedavi

- Kişi İNH dirençli TB ile temas etmiş ise,

TDT veya İGST pozitif → RIF ile 4 ay süre ile tedavi

❑ TDT veya İGST negatif → Maruzdan 8-10 hafta sonra yeniden test edilmeli

*5 yaş ve altı çocuklarda ve immüno Kompromize kişilerde, akciğer filmi normal ise LTBI başlatılmalı (ikinci test ve diğer tıbbi değerlendirme bilininceye kadar tedavi sürdürülmeli)

- ❑ **Çoğul ilaca dirençli tüberkülozlu kişilerle temas** durumunda, temas edilen hastanın ilaç duyarlılık testlerinin sonuçlarına dayanılarak tedavinin düzenlenmesi
- ❑ Aktif hastalık gelişimi yönünden en az iki yıl süreyle sıkı klinik gözlem ve yakın izlem tercih edilen önlemlerdir

Bamrah S, et al. Treatment for LTBI in contacts of MDR-TB patients, federated states of Micronesia, 2009-2012. Int J Tuberc Lung Dis 2014; 18:912-8.

Getahun H, et al. Latent *Mycobacterium tuberculosis* infection. Review article. N Eng J Med 2015; 372(22):2127-135.

LTBİ tedavisinde,

- ❑ Uygun rejimin seçimi,
- ❑ Rejimin tamamlanmasının sağlanması, izlemi,
- ❑ İlaçların yan etki yönünden hasta eğitimi ve izlemi
- ❑ İlaç-ilaç etkileşimleri yönünden hasta eğitimi ve izlemi

INH Yan Etkileri

- ❑ Asemptomatik serum karaciğer enzim yükselmesi % 10-20
Semptomlu, > normalin 3 katı
Asemptomatik, > normalin 5 katı
Bilirubin > 1,5 mg/dl üzerine
 - ❑ Klinik hepatit % 0.1
 - ❑ Periferel nöropati % 0.2
- ilaç kesilir

RIF ve RPT Yan Etkileri

- ❑ Hepatotoksisite % 0.6, geçici asemptomatik hiperbilirubinemi
INH ile kombinasyonunda klinik hepatit
- ❑ Deri reaksiyonları (pruritis, raş) % 6
- ❑ Nadiren aşırı duyarlılık reaksiyonları; hipotansiyon, nefrit, trombositopeni
ateş, baş ağrısı, baş dönmesi/ışığa duyarlılık, kas iskelet ağrısı, peteşi ve pruritis
- ❑ İnfluenza benzeri sendrom

RIF ve RPT Yan Etkileri

- ❑ Gastrointestinal semptomlar; bulantı, iştahsızlık ve karın ağrısı
Nadiren tedavi kestirecek ağırlıkta
- ❑ Vücut sıvılarının portakal rengine boyanması
Yumuşak lensleri ve takma dişleri kalıcı boyayabilir
- ❑ RIF and RPT birkaç ilaçla etkileşebilir;
Metadon, warfarin, hormonal kontraseptifler ve fenitoinin konsantrasyonlarını azaltmaktadır

Drug Regimen	Common Drugs That Could Interact with the Regimen		
	Antiretroviral Agents	Opioids and Immunosuppressants	Other
Isoniazid alone for 6 mo or 9 mo	Efavirenz (efavirenz levels may increase in slow metabolizers of both drugs)	None	Carbamazepine, benzodiazepines metabolized by oxidation (e.g., triazolam), acetaminophen, valproate, serotonergic antidepressants, disulfiram, warfarin, and theophylline
Rifampin alone for 3 to 4 mo	Efavirenz†; dolutegravir (dolutegravir dose should be increased to 50 mg every 12 hr); rifampin should not be administered with any protease inhibitor (regardless of ritonavir boosting), rilpivirine, elvitegravir, or maraviroc	Methadone (methadone dosage may need to be increased 50%); cyclosporine; glucocorticoids	Mefloquine, azole antifungal agents, clarithromycin, erythromycin, doxycycline, atovaquone, chloramphenicol, hormone-replacement therapy, warfarin, cyclosporine, glucocorticoids, anticonvulsant drugs, cardiovascular agents (e.g., digoxin), theophylline, sulfonylurea hypoglycemic agents, hypolipidemic agents, nortriptyline, haloperidol, quetiapine, benzodiazepines, zolpidem, and buspirone
Isoniazid plus rifampin for 3 to 4 mo	Efavirenz†; dolutegravir (dolutegravir dose should be increased to 50 mg every 12 hr); isoniazid plus rifampin should not be administered with any protease inhibitor (regardless of ritonavir boosting), rilpivirine, elvitegravir, or maraviroc	Methadone (methadone dosage may need to be increased 50%); cyclosporine; glucocorticoids	Mefloquine, azole antifungal agents, clarithromycin, erythromycin, doxycycline, atovaquone, chloramphenicol, hormone-replacement therapy, warfarin, cyclosporine, glucocorticoids, anticonvulsant drugs, cardiovascular agents (e.g., digoxin), theophylline, sulfonylurea hypoglycemic agents, hypolipidemic agents, nortriptyline, haloperidol, quetiapine, benzodiazepines, zolpidem, and buspirone
Weekly rifapentine plus isoniazid for 3 mo	Rifapentine plus isoniazid should not be administered with any protease inhibitors, any integrase inhibitors, or maraviroc; early studies show nonsignificant interactions with dolutegravir, emtricitabine, and tenofovir	Methadone (methadone dosage may need to be increased 50%); cyclosporine; glucocorticoids	Mefloquine, azole antifungal agents, clarithromycin, erythromycin, doxycycline, atovaquone, chloramphenicol, hormone-replacement therapy, warfarin, cyclosporine, glucocorticoids, anticonvulsant drugs, cardiovascular agents (e.g., digoxin), theophylline, sulfonylurea hypoglycemic agents, hypolipidemic agents, nortriptyline, haloperidol, quetiapine, benzodiazepines, zolpidem, and buspirone

❑ RIF,

proteaz inhibitörleri, rilpivirin, elvitegravir veya maravirok
rifampin ile verilmemeli

❑ RPT, ART alanlarda kullanılmamalı

Tedavi süresince Hasta İzlemi ve Eğitimi

❑ *Klinik İzlem*

- Hepatit bulguları
- Tedaviye uyum
- Olası ilaç yan etkileri ve ilaç etkileşimleri yönünden semptomlar

❑ *Hasta Eğitimi*

❑ *Laboratuvar testleri rutin gerekli değil*

- Şu durumlarda, LTBI tedavisi başlangıcında laboratuvar testlerinin yapılması önerilir;
 - Karaciğer bozukluğu

—Karaciğer hastalığı öyküsü (örn. hepatit B veya C, alkolik hepatit veya siroz)

—Düzenli alkol kullanımı

—Kronik karaciğer hastalığı riskleri

—HIV pozitifliği

— Gebelik veya doğum sonrası ilk 3 aylık dönem

- Bazal test etme bireysel olarak düşünülmeli
- Bazal testlerden sonra, rutin periyodik test etme bazal sonuçları anormal olan kişilerde ve karaciğer hastalık riski olan kişilerde önerilir

- ❑ LTBI tedavisi başlanmadan önce HIV, hepatit B ve C için test edilmesi de önerilmektedir

Tuberculosis, NICE (National Institute for Health and Care Excellence) guideline. Published: 13 January 2016

Tedavi sonrası izlem;

- Hastaya, TDT veya İGST sonuçları, akciğer film sonuçları, Kullandığı ilaçların adları, dozları ve süresini içeren yazılı belge verilmelidir.
- TB hastalığının bulgu ve semptomları yönünden yeniden eğitilmeli. Bu bulgu ve belirtilerden herhangi biri gelişirse sağlık kuruluşuna başvurması
- TB hastalığını düşündüren bulgu veya belirti gelişmedikçe seri veya tekrar akciğer filmi çekilmesi önerilmez (LTBİ tedavisini tamamlamasa bile)

Olgu Örnekleri

Olgu 1

- S.Ş. 29 y. E.
- Sol kulak operasyonu planlanan hastanın yapılan testlerinde AntiHIV pozitif saptanması üzerine, enfeksiyon hastalıkları polikliniğine yönlendirilmiş. Öksürük, ateş, kilo kaybı, gece terlemesi, ishal veya başka bir şikayet tanımlamıyor. 27.01.2017 tarihinde polikliniğimize başvurdu.

Olgu 1

- **Öz Geçmişi:** Özellik yok
- **Soy Geçmişi:** Özellik yok
- **Alışkanlıklar:**

Sigara, alkol, ilaç, madde kullanımı tanımlamıyor

- **Allerji:** Tanımlamıyor
- **Fizik Muayene:** Genel durum iyi görünümde, Sistemlerin muayenesi haricen doğal

Olgu 1

- AntiHIV (1&2) + p24 antijeni: **Pozitif**
(2. test Pozitif)
- HIV RNA Kantitatif 192726 IU/ml
HIV RNA Kantitatif (genom sayısı): 86727
kopya/ml

Olgu 1

- Lökosit sayısı (CD4/CD8) (4000-10000) / μ L 6050
- Lenfosit sayısı (CD4/CD8) (800-3400) / μ L 1630
- CD4/CD8 Oranı (1.0-1.8) **0.41** ↓
- CD3 (T Lenfosit) (60-85) % 69.3
- CD3 (T Lenfosit) Hücre sayısı (800-3500) / μ L 1129.6
- CD4 (T- Helper) (32-55) % **20.2** ↓
- CD4 (T- Helper) Hücre sayısı (500-2000) / μ L **329.26** ↓
- CD8 (T-Supresör) (20-45) % **49.1** ↑
- CD4 (T-Supresör) Hücre sayısı (220-1800) / μ L 800.3

Olgu 1

Laboratuvar Tetkikleri:

• Kan sayımı: Lökosit (3.8-10) $\times 10^3/\mu$	6.16
Nötrofil oranı (48.5-85.1) %	67.2
Nötrofil mutlak sayısı (2.8-11.1) $/\mu\text{L}$	4.14
Lenfosit oranı (6-35) %	25.5
Lenfosit mutlak sayısı (0.4-2.5) $/\mu\text{L}$	1.57
• ALT (12-63) U/L	42
• AST (10-37) U/L	24
• BUN (7-21) mg/dl	18
• Kreatinin (0.8-1.3) mg/dl	0.85
• GFR ml/dak	118
• Ürik Asit (3.5-7.2) mg/dl	4.08
• CRP (<0.5) mg/dl	0.12
• TİT, mikroskobi: Nadir lökosit	

Olgu 1

Laboratuvar Tetkikleri:

• AKŞ (70-100) mg/dl	94
• Hba1c (4.8-5.9) %	5.4
• Trigliserid (50-150) mg/dl	67
• Total kolesterol (82-200) mg/dl	137
• HDL kolesterol (>40) mg/dl	38 ↓
• LDL kolesterol (Direkt) (50-130) mg/dl	82
• VLDL kolesterol (10-40) mg/dl	13

Olgu 1

• HBs Ag	Negatif
• AntiHBs	Negatif
• AntiHBc total	Negatif
• AntiHCV	Negatif
• AntiHAV total	Pozitif
• CMV IgM Antikoru	Negatif
• CMV IgG Antikoru	Pozitif
• CMV IgG avidite	Yüksek
• Toxoplasma Ig M Antikoru	Negatif
• Toxoplasma Ig G Antikoru	Negatif
• VDRL	Negatif
• Quantiferon TB-Gold (IGRA)	Negatif



Olgu 1

- CDC 2014 yeni tanımlamaya göre stage 2.
- DSÖ tanımlamasına göre stage 1, CD4 sayısına göre hafif immünsüpresyon

Stribild (cobicistat, elvitegravir, emtricitabine and tenofovir)

Co-trimoksazol
Klaritromisin
Fluconazole

Stage	CD4 Count	CD4 %*	Clinical Evidence
Stage 0	Early HIV Infection		
Stage 1	≥500 cells/mm ³	≥26	No AIDS-defining condition
Stage 2	200-499 cells/mm ³	14-26	No AIDS-defining condition
Stage 3	<200 cells/mm ³	<14	or Documentation of AIDS-defining condition
Stage unknown	No data	No data	and No information on presence of AIDS-defining conditions
*Use CD4 percentage only if no data available for CD4 count			

Figure 3 - 2014 CDC Revised Surveillance Case Definition
Image B. Stages of HIV Infection

Source: Centers for Disease Control and Prevention. Revised surveillance case definitions for HIV infection—United States, 2014. MMWR Recomm Rep. 2014;63(RR-03):1-10.

- LTBI için test edelim mi?

EVET

HAYIR

- LTBI için test edelim mi?

EVET

~~HAIR~~

- HIV tanısı konulur konulmaz, HIV ile enfekte tüm kişiler LTB tanısı için test edilmeli

Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention, the National Institutes of Health, and the HIV Medicine Association of the Infectious Diseases Society of America. Endemic mycoses plus aspergillosis: cryptococcosis. May 7, 2013

- HIV(+), PPD(+) olanlarda TB,
genel popülasyondan 200-800 kat daha
yüksek
PPD(-) olanlara göre 4-26 kat daha yüksek

Primer TB inf.dan sonra, aktif TB gelişme riski,
İmmün yeterli kişilerde, ilk 2 yıl içinde % 3-5
HIV pozitif kişilerde, TB inf.nun ilk 6 ayı içinde % 37.

HIV negatif kişilerde, reaktivasyon sebebiyle aktif TB gelişme riski **yaşamboyu % 8-10**

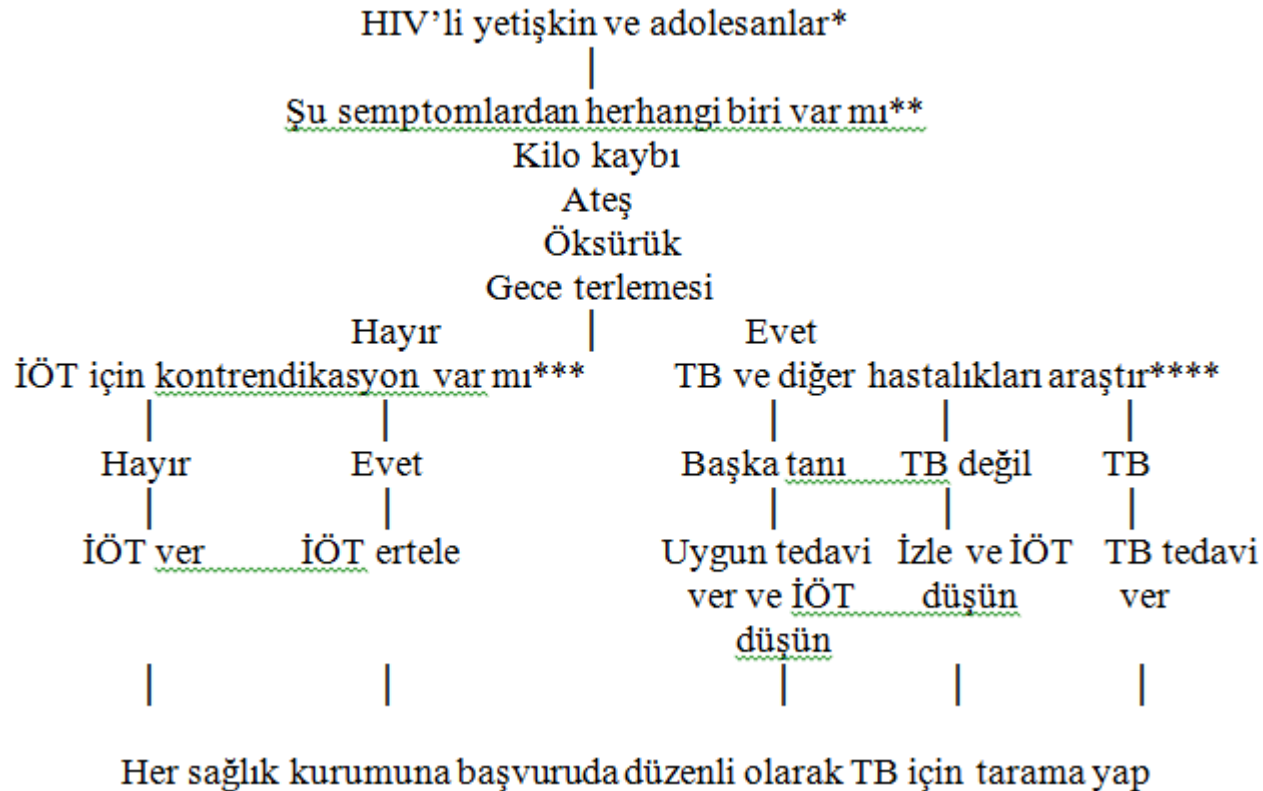
HIV ile enfekte konaklarda TB gelişimi, **yıllık % 8**, yaşam boyu en az %30

Latent TB enfeksiyonunun Tanı ve Tedavisi

- Yıllık rutin TDT taraması
- ≥ 5 mm endurasyon pozitif
- TDT pozitif olanlar aktif TB ???
AC filmi normal olsa bile
balgamda ARB aranmalı ve
TB kültürü yapılmalıdır



HIV ile enfekte yetişkin ve adolesanlar, klinik algoritma ile taranmalı



- Semptom bazlı tarama
Duyarlılık % 79
Özgüllük % 50
HIV'li kişiler arasında TB prevalansı % 5 olduğu durumda,
negatif prediktif değer % 97.7 (% 95 güven aralığı 97.4-98.0)
- Öksürük, ateş, gece terlemesi veya kilo kaybı olmayanların aktif TB olması olası değildir ve İÖT verilmelidir
- Akciğer filminde anormal bulgunun ilave edilmesiyle
özgüllükte % 50'den % 39'a bir düşme olmakla birlikte,
duyarlılık % 79'dan % 91'e artmaktadır

WHO. Guidelines for intensified tuberculosis case-finding and isoniazid preventive therapy for people living with HIV in resource-constrained settings. Geneva, Switzerland, World Health Organization, 2011.

www.who.int/tb/challenges/hiv/en/index.html

Screening strategy	Sensitivity %	Specificity %	Negative predictive value %	False negatives at screening n	False positives at screening n
Cough for more than 2–3 weeks alone	35	95	99.6	3	53
Presence of cough for more than 2–3 weeks followed by CXR	90	56	99.7	3	23
Any TB symptom alone [#]	77	68	99.8	1	321
Presence of any TB symptom followed by CXR	90	56	99.8	1	141
TB specific abnormality on CXR	87	89	99.9	0.6	105
Any abnormality on CXR	98	75	99.9	0.1	244
Any abnormality on CXR plus presence of any TB symptom	100	61	100	0	385

CXR: chest radiograph. [#]: includes any one of: cough, haemoptysis, fever, night sweats, weight loss, chest pain, shortness of breath and fatigue.

Kimler Tedavi Edilmeli?

- TDT ≥ 5 mm olan
önceden LTBI veya aktif TB tedavi öyküsü yoksa ve
aktif TB olasılığı dışlanmışsa,
önleyici (LTBI) tedavisi yapılmalı
- Aktif akciğer TB hastası ile yakın teması olan TDT
negatif kişilere veya TDT bakılmaksızın LTBI tedavisi
- Tedavi edilmemiş veya yetersiz tedavi edilmiş TB
öyküsü olanlar LTBI tedavisi

TDT negatif kişiler bireysel değerlendirilmelidir

WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva, World Health Organization. 2012 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44789/1/9789241503006_eng.pdf, accessed 08 October 2015)

Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. May 7, 2013.

- **TB insidansı < 100/100 000 popülasyon ülkelerde; TDT veya IGRA**
- Mart 2015 den itibaren FDA'in onayladığı iki IGRA testi mevcut, QuantiFERON-TB Gold In-Tube test (QFT-GIT) ve T-SPOT.TB test (T-Spot)
 - Duyarlılığı % 75-88
 - Özgüllüğü % 92-97
- **CD4 sayısı düşük olanlarda duyarlılık da düşmektedir**
- **HIV enfekte kişilerde, test pozitiften negatife dönebilmektedir**

WHO policy on collaborative TB/HIV activities: guidelines for national programmes and other stakeholders. Geneva, World Health Organization. 2012 http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44789/1/9789241503006_eng.pdf, accessed 08 Ocotber 2015)

Integrating collaborative TB and HIV services within a comprehensive package of care for people who inject drugs. Geneva, World Health Organization. 2016

Panel on Opportunistic Infections in HIV-Infected Adults and Adolescents. Guidelines for the prevention and treatment of opportunistic infections in HIV-infected adults and adolescents. May 7, 2013.

- LTBI'da **tercih edilen tedavi,**
9 ay süre ile günlük olarak INH
- ART ile önemli etkileşimi yok,
- Rutin laboratuvar izleme şu durumlarda gereklidir;
Hepatit riski mevcut;
yaş, günlük alkol tüketimi ve gebelik ile artmaktadır
Hepatotoksisite riski,
tedavi öncesi karaciğer fonksiyon testlerinin
bozukluğu,
hepatit B veya C virüs enfeksiyon öyküsü,
birlikte ART alanlar

Olgu 2

- ❑ 68 yaşında, kadın, 63 kg
- ❑ 10.05.2014'de sağ dizde şişme şikayeti ile başvurdu; sinovit atağı
- ❑ RA-üveit, hiperkolesterolemi, hipertansiyon tanıları mevcut
- ❑ TAH-BSO operasyonu öyküsü mevcut
- ❑ MTX 20 mg/hafta, prednol 6 mg/gün, ator (atorvastatin kalsiyum) 20 mg/gün, nexium (esomeprazol) 40 mg/gün, olmetec (olmesertan medoxomil)
- ❑ Sigara, alkol, madde kullanımı tanımlamıyor
- ❑ AntiTNF alfa tedavisi planlandı

Olgu 2

Sorular

- 1- TB enfeksiyonu için risk faktörleri nedir?
- 2- Tedavi ?

Olgu 2

Risk faktörlerinin tartışılması

- ❑ Hasta prednol (prednizolon) 6 mg kullanıyor, 2 aydır

6 mg prednizolon=6 mg prednizon

1 aydan daha uzun süreli ≥ 15 mg prednizona eşdeğer steroid kullanımı - LTBI'da TB hastalığına ilerleten risk faktörü

- ❑ Hastaya antiTNF alfa başlanması planlı

AntiTNF alfa kullanımı- LTBI'a sahip olan kişilerde TB hastalığına ilerleten risk faktörü

Olgu 2

Tedavi ?

- ❑ Quantiferon –TB Gold (İGST) pozitif>10 IU/ml

Quantiferon testi önceden yapılan BCG aşılması ile etkilenmez; pozitiflik *M. tuberculosis* infeksiyonun olası olduğunu düşündürür

- ❑ TB hastalığı? LTBI?

TB semptomları yok

FM'de sağ dizde ödem, batında geçirilmiş operasyona ait suture izi mevcut.

Akciğer filminde bilateral bronkovasküler izler artmış, akciğer alanlarında nodül ya da infiltrasyon saptanmadı

Olgu 2

Tedavi ?

- ❑ LTBI-koruyucu tedavi planlandı
 - ❑ Kan sayımı, ALT, AST, total bilirubin normal
 - ❑ INH 300 mg/gün, 6 ay
 - ❑ Eğitim
 - ❑ İzlem-tedavi sonrası
- LTBI tedavisi sonrası TB hastalığı gelişmedi

Olgu 3

- ❑ 47 yaşında, kadın, 58 kg
- ❑ 16.04.2013'de başvurdu.
- ❑ Meme ca. 1.5 ay önce mastektomi operasyonu öyküsü mevcut. KT uygulanması planlandı
- ❑ 12 yıl önce akciğer kaviter TB tanısı ile 6 ay antitüberküloz tedavi uygulanmış
- ❑ Sigara, alkol, ilaç, madde kullanımı tanımlamıyor

Olgu 3

Sorular

- 1- TB infeksiyonu için risk faktörleri nedir?
- 2- Tedavi ?

Olgu 3

Risk faktörlerinin tartışılması

❑ Hastaya KT uygulanması planlı

Kemoterapi uygulanması- LTBI'a sahip olan kişilerde TB hastalığına ilerleten risk faktörü

Olgu 3

Tedavi ?

- ❑ Quantiferon –TB Gold (İGST) pozitif>2,03 IU/ml

Quantiferon pozitifliği *M. tuberculosis* infeksiyonun olası olduğunu düşündürür (Quantiferon testi önceden yapılan BCG aşılması ile etkilenmez)

- ❑ TB hastalığı? LTBi?

TB semptomları yok

FM'de sağ mastektomiye ait sütür izi mevcut

Akciğer filminde sağ akciğer apexte fibröz sekel değişikliklerle uyumlu dansite artışı

Olgu 3

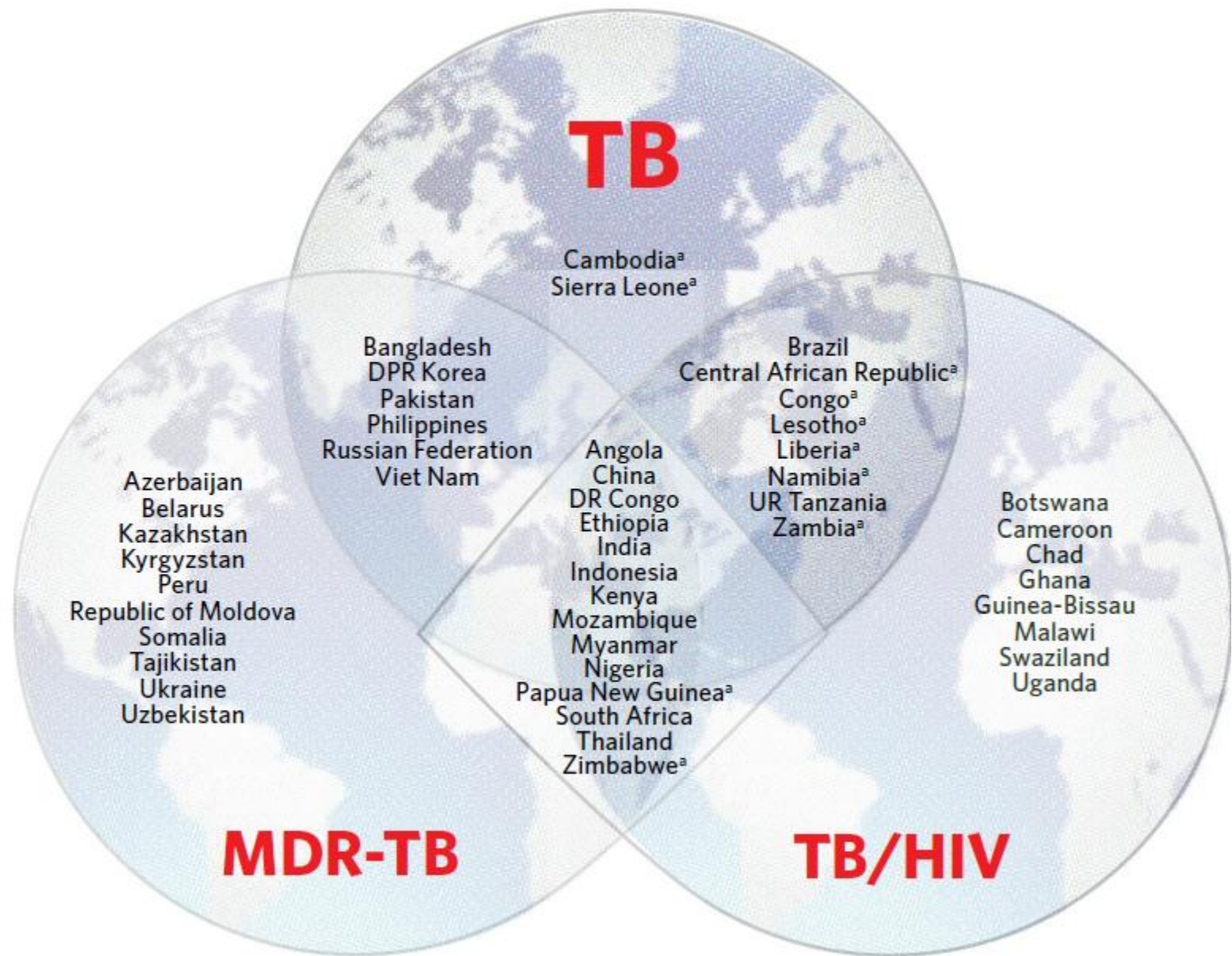
Tedavi ?

- ❑ LTBI-koruyucu tedavi planlandı
- ❑ Kan sayımı, ALT, AST, total bilirubin normal
- ❑ INH 300 mg/gün, 6 ay
- ❑ Eğitim
- ❑ İzlem;

6.6.2013'de (başvurudan 50 gün sonra) KT başlandı

Mart 2015'de sağ kosta metastazı gelişti

LTBI tedavisi sonrası TB hastalığı gelişmedi



GLOBAL TUBERCULOSIS REPORT 2016

A new era of global TB monitoring



Ending TB by 2030

www.who.int/tb/data

Teşekkür ederim