

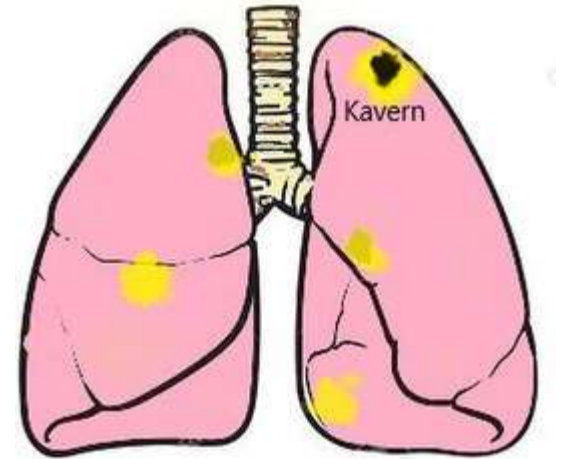
24. TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE İNFEKSİYON HASTALIKLARI KONGRESİ

Olgularla Biyolojik Ajanlar ile İlişkili İnfeksiyonlara Yaklaşım

TÜBERKÜLOZ

Dr. Filiz PEHLİVANOĞLU

07.03.2024



Biyolojik ajanlar

- Biyolojik ajanlar standart tedaviye yanıt vermeyen
 - otoimmün,
 - hematolojik ve
 - malign hastalıkların tedavisinde kullanılan terapötik stratejilerdir.
- Bu hedefe yönelik yaklaşımlar birçok kronik hastalığın sonuçlarını iyileştirmiştir ancak aynı zamanda yaygın ve fırsatçı infeksiyon riskini artırabilecek sonuçlara neden olmuştur.

Biyolojik ajanlar

- Biyolojik tedavi ajanlarının en önemli özelliği immün sistemin tamamını değil, hastalık patogeneğinde yer alan özel bir kısmı bloke etmeleridir.
- Bu ilaçlar, kimyasal sentez yönteminden ziyade biyolojik işlemlerle üretilen ilaçlardır.
- Biyolojik ajanlar, bağışıklık hücrelerinin aktivasyonunu ve infeksiyon bölgelerine göçünü yönlendiren sinyal yollarını bozar, böylece konakçının immün yanıtına müdahale eder ve **infeksiyon riskini artırır.**

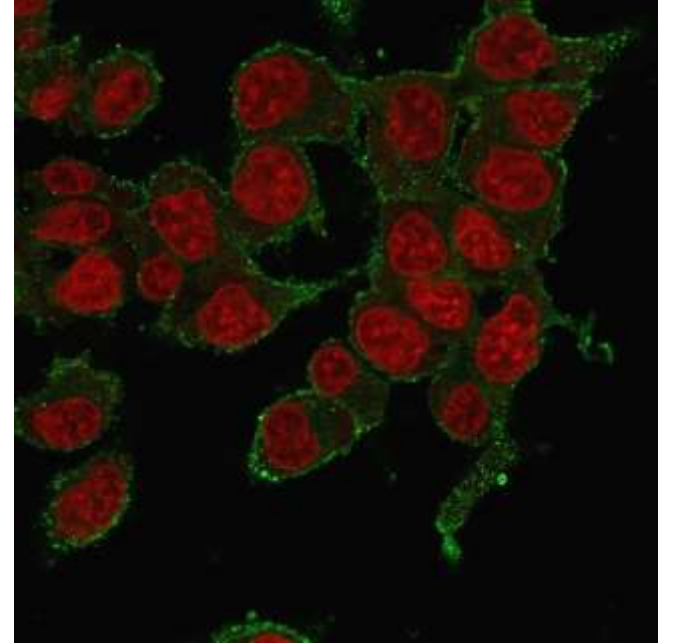
Tümör Nekroz Faktör (TNF) - α

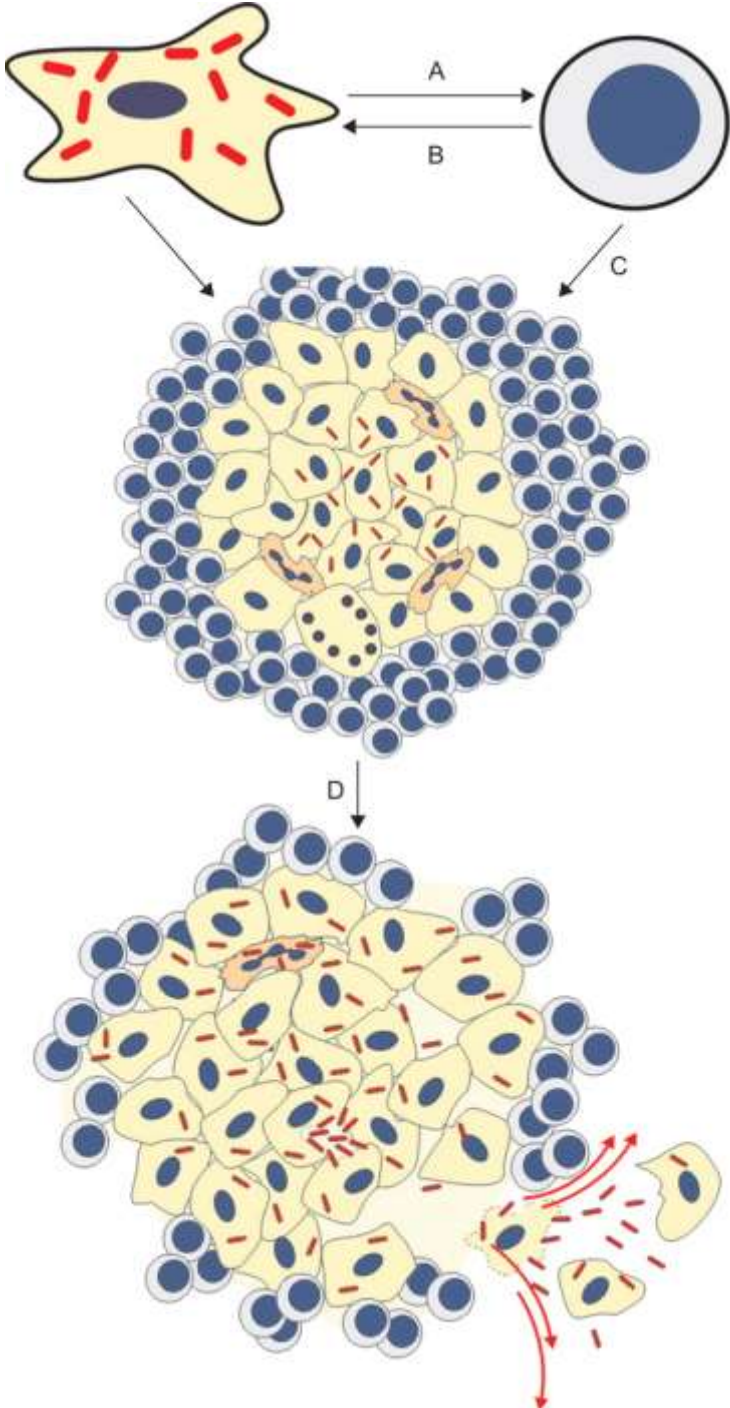
- Granülomların oluşumu,
- Fagozomların gelişimi,
- Makrofajların aktivasyonu ve farklılaşması ve
- Viral patojenlere karşı immün yanıt dahil olmak üzere bir dizi adaptif immün yanıtta rol oynar.

Anti-TNF- α tedavilerinin immün yanıtındaki rolü en iyi şekilde tüberküloz granülom oluşumunda incelenmiştir.

TNF & TÜBERKÜLOZ

- İnsan çalışmaları ile doğrulanan hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalar
 - CD4+ T hücreleri
 - IL-12,
 - IFN- γ ve
 - TNF sitokinlerininantimikobakteriyel bağışıklıkta merkezi bir rol oynadığını doğrulamıştır.





TNF- *Mycobacterium tuberculosis*

A: Makrofajdan türetilen TNF, T hücreleri için bir ortak uyarıcı görevi görür.

B: T hücrelerinden türetilen TNF, makrofajları mikobakterisidal aktivite için hazırlar.

C: Makrofaj ve T hücrelerinden türetilen TNF (IFN- γ ve kemokinlerle birlikte), mononükleer hücrelerin granülomlar haline gelmesini indükler.

D: Anti-TNF tedavisi, granülomun parçalanmasına ve mikobakterilerin yayılmasına neden olur.

Anti-TNF- α ajanları

- Mikobakteriler latent tüberküloz infeksiyonu (LTBİ) olan hastalarda makrofajlar içinde hayatta kalır:
 - Anti-TNF- α ajanları *Mycobacterium tuberculosis*'in reaktivasyonuna veya
 - Aktif TB'nin disseminasyonuna neden olabilir.
- Anti-TNF- α tedavisi alan LTBİ'li hastaların, aktif TB gelişme riskinde artış olduğu gösterilmiştir.
- LTBİ taraması ve tedavisine yönelik öneriler, bu riski azaltmış ancak tamamen ortadan kaldıramamıştır.

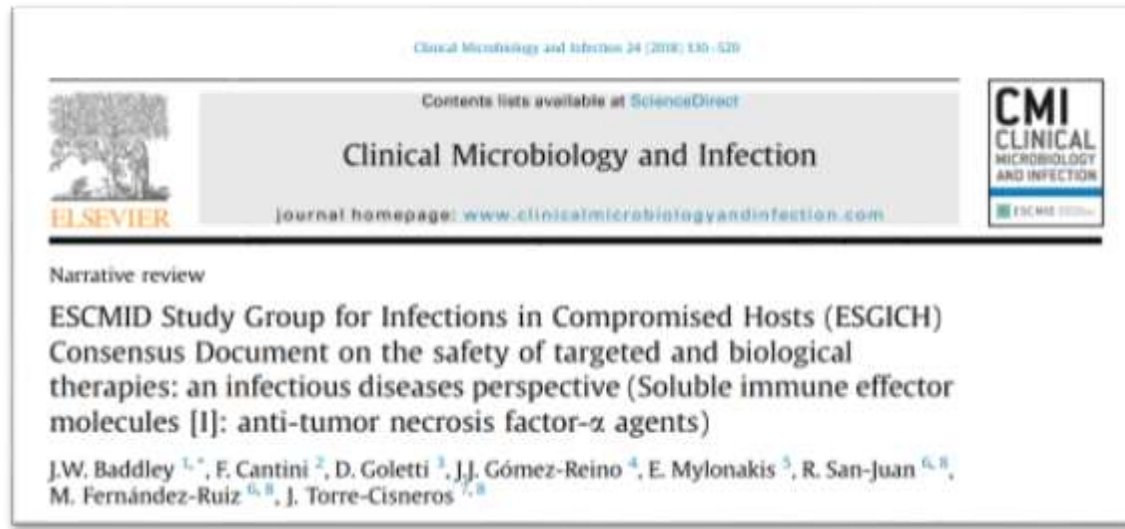


Narrative review

ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH)
Consensus Document on the safety of targeted and biological
therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector
molecules [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents)

J.W. Baddley^{1,*}, F. Cantini², D. Goletti³, J.J. Gómez-Reino⁴, E. Mylonakis⁵, R. San-Juan^{6,8},
M. Fernández-Ruiz^{6,8}, J. Torre-Cisneros^{7,8}

- TNF- α 'yı hedef alan ajanların güvenlik profilini İnfeksiyon Hastalıkları açısından gözden geçirmek ve önleyici önerilerde bulunmak.
- TNF inhibitörleriyle tedavi, aktif TB'de 2-4 kat risk artışı ile ilişkilidir.



- Bu tedaviler aynı zamanda bakteri, mantar, fırsatçı ve bazı viral infeksiyonlar için de risk oluşturmaktadır.
- Pnömonok ve yaşa uygun antiviral aşular (örn. influenza) uygulanmalıdır.
- Kronik hepatit B virüsü (HBV) infeksiyonu için de tarama yapılması önerilir ve HBsAg pozitif bireyler için antiviral profilaksi gerekebilir.
- Anti-TNF- α tedavisine başlamadan önce latent tüberküloz infeksiyonu taraması yapılmalı ve ardından uygunsa anti-TB tedavi uygulanmalıdır.

Kullanımda olan anti-TNF- α tedavileri

Etkin madde	Etki türü	Onaylanmış endikasyonlar	Endikasyon dışı kullanımlar
Infliximab (Remicade [®])	İnsan-fare kimerik IgG1 monoklonal antikoru	İBD (CH ve ÜK), RA, AS, PsA, plak psoriasis	Graft-versus-host hastalığı, üveit, Behçet Hastalığı, cilt bozuklukları
Etanersept (Enbrel [®])	Çözünür 75-kDa TNF-a reseptörünün ve insan IgG1 antikorunun füzyon protein	RA, AS, JİA, PsA, plak psoriasis	Pemfigus vulgaris, Behçet Hastalığı, cilt hastalıkları
Adalimumab (Humira [®])	Tamamen insan IgG1 monoklonal antikoru	İBD (CH ve ÜK), RA, AS, JİA, PsA, plak psoriasis, hidradenitis suppurativa ve üveit	Sarkoidoz, Behçet Hastalığı, cilt bozuklukları
Golimumab (Simponi [®])	Tamamen insan IgG1 monoklonal antikoru	ÜK, RA, AS, JİA, PsA	Plak psoriasis, sistemik lupus eritematozus, üveit
Sertolizumab pegol (Cimzia [®])	Hümanize monoklonal antikorun Pegile F(ab') fragmanı	CH, RA, AS, PsA	Plak psoriasis

AS: ankilozan spondilit, CH: Crohn hastalığı, İBH: inflamatuvar barsak hastalığı, JİA: juvenil idiyopatik artrit, PsA: psoriatik artrit, RA: romatoid artrit, ÜK: ülseratif kolit.

Tüberküloz ve Biyolojik Tedaviler

- Anti-TNF ilaçlar arasında risk

infliximab

adalimumab

golimumab

certolizumab



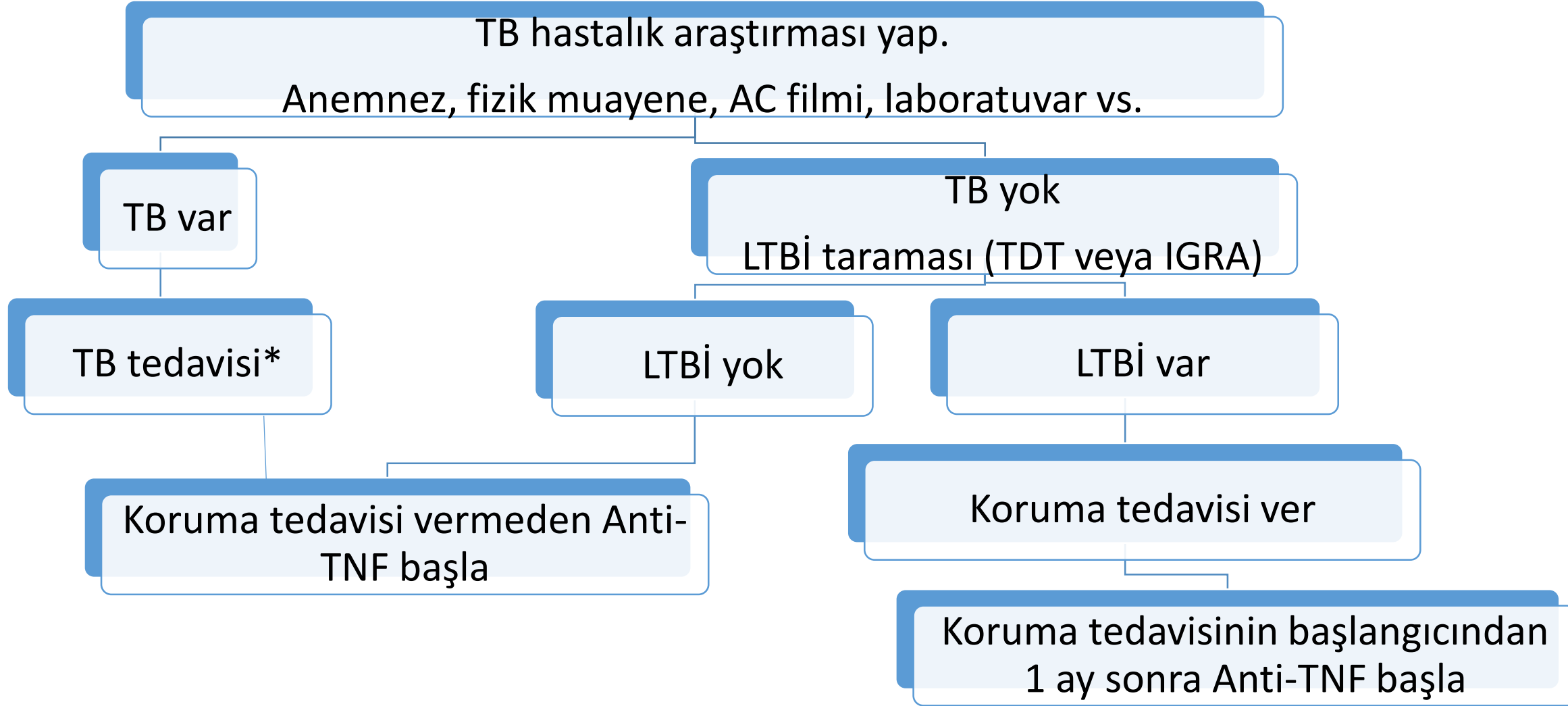
etanersept

Tüberküloz kontrolünde rol oynayan sitokinleri hedef alan yeni biyolojik ilaçlarla ilişkili tüberküloz riskine ilişkin veriler ortaya çıkmaya devam ediyor.

ANTI-TNF TEDAVİ ÖNCESİ TB HASTALIK TARAMASI

- Aktif TB varlığında anti-TNF tedavisi başlamak kontrendikedir.
- TB tanısı konulan hastalarda, TB tedavisi tamamlanmadan anti-TNF tedavi başlanmamalıdır.
- Ancak istisnai durumlarda yarar ve olası riskler değerlendirilerek olgu bazında TB tedavisinin başlangıç dönemi sonunda anti-TNF tedavinin başlamasına karar verilebilir.
- Anti-TNF tedavisi öncesinde akciğer filminde saptanan sekel lezyonlar nedeni ile koruma tedavisi verilen hastalar aktif TB hastalığı açısından izlenmelidir.

Anti-TNF alan hastalarda Tüberküloz Yönetimi



*İstisnai durumlarda TB tedavisinin başlangıç dönemi sonrasında Anti-TNF başla.

ANTI-TNF KULLANANLARDA LTBI TANISI

- LTBI tanısında altın standart bir test yoktur.
- Bununla birlikte LTBI taramasında TDT veya IGRA kullanılabilir.
- Her iki testin de yanlış negatif ve pozitif sonuçları olabilir.
- Bu testler aktif TB hastalığında ve LTBI'de pozitif olabilir.
- LTBI taramasında ilk test olarak TDT tercih edildiğinde ≥ 5 endurasyon pozitif kabul edilir
- Endurasyonu <5 mm olan olgularda IGRA veya 1-3 hafta sonra TDT tekrarı yapılır.
- IGRA veya 2. TDT sonucunda endurasyon ≥ 5 mm ve üzerinde ise koruma tedavisi başlanır.
- Psoriasis hastalarında LTBI taramasında IGRA öncelikli tercih edilmelidir. ,

ANTI-TNF KULLANANLARDA LTBI TEDAVİSİ

- Bu karar hastanın hekimi ile birlikte Göğüs veya İnfeksiyon Hastalıkları uzmanınca verilmelidir.
- Koruma tedavisinin anti-TNF tedavisinden en az 1 ay önce başlanması önerilir.
- Ciddi organ tutulumu ve hayatı tehdit eden durumlarda her iki tedavi eş zamanlı olarak başlanabilir.
- Koruma tedavisi için 9 ay İNH kullanılır.
- İNH'ın kullanılmadığı durumlarda 4 ay RİF tedavisi önerilir.

Daha Önce TB Tedavisi Almış Hastalara Yaklaşım

- Bu hastalarda anti-TNF tedaviye bağlı TB riski yüksektir.
- Alınan TB tedavisinin süre, doz ve uyum açısından yeterliliği sorgulanmalıdır.
- Bu grup hastalarda TDT ve IGRA tanıya yardımcı olmadığından yapılması önerilmez.
- Aktif TB hastalığı saptanırsa tedavi başlanır.
- Aktif hastalık saptanmamış ancak geçmiş tedavi ve re-enfeksiyon açısından şüpheli bir durum varsa koruma tedavisi açısından tekrar değerlendirilmelidir.

İngiliz Toraks Derneği Tarafından Önerilen Denetim Kriterleri

- Önceki TB geçmişi kontrol edildi mi? (Evet/Hayır)
- Anti-TNF başladıktan sonraki 3 ay içinde göğüs röntgeni ? (Evet/Hayır)
- Göğüs röntgeni normal mi? (Evet/Hayır)
- Anormal ise tüberküloz uzmanına yönlendiriliyor mu? (Evet/Hayır)
- Tedaviden önce TDT yapıldı mı? (Evet/Hayır)
- Hayır ise, risk sınıflandırması için yönlendirildi mi? (Evet/Hayır)
- TDT yapıldıysa pozitif mi? (Evet/Hayır)
- Risk sınıflandırması yapılırsa, LTBI için tedavi verildi mi? (Evet/Hayır)

Anti-TNF kullanan hastalarda TB taraması ve tedavisi için pratik öneriler-1

- Anormal görüntülemesi olan veya yeterince tedavi edilmemiş TB öyküsü olan hastalarda aktif TB dışlanmalıdır.
- Pulmoner, ekstrapulmoner ve yaygın TB tablolarına karşı dikkatli olun
- Eski TB veya LTBI'li hastalar biyolojik tedavinin ilk 3 ayı boyunca semptom değerlendirmesi \pm CXR ile aylık olarak taranmalıdır.
- TDT ve IGRA testlerini yıllık olarak tekrarlayın

Anti-TNF kullanan hastalarda TB taraması ve tedavisi için pratik öneriler-2

Tedavi yönetimi

- TNF- α antagonistleri arasında bir seçim yapılması durumunda, LTBI veya eski TB hastalarında etanersepti tercih ediyoruz
- Anti-TNF- α kullanan aktif TB için, hasta stabil olana ve TB tedavisini tolere edene kadar biyolojik ilacı durdurun
- 1 ile 2 aylık TB tedavisinden sonra ve özellikle hasta IRIS benzeri bir reaksiyon yaşarsa biyolojik tedaviyi sürdürün

Farklı ülkelerde LTBI taraması ve tedavisine ilişkin öneriler

Kaynak, yıl	LTBI tarama testleri	LTBI tedavi rejimi (ay)	Anti-TNF başlatma gecikmesi	Testi tekrarlar
CDC, 2004 ve 2010	TDT ve/veya IGRA, Pozitif TSD: ≥ 5 mm	9H	Kesin bir öneri yok, mümkünse anti-TNF- α tedavisinden önce LTBI tedavisinin tamamlanması	Yalnızca TB enfeksiyonu riski yüksek olan bireylerde
Amerikan Romatoloji Koleji	TDT veya IGRA	Belirtilmemiş	1 ay	Risk faktörü olan bireylerde yıllık olarak
Kanada, 2013	TDT ve/veya IGRA	9H	Tavsiye yok	Yalnızca TB enfeksiyonu riski yüksek olan bireylerde
İngiliz Toraks Derneği, 2005	TDT, BCG aşılarında ≥ 15 mm ve BCG aşısı olmayanlarda ≥ 5 mm)	6H veya 3RH	≥ 2 ay gecikme, tb anamnezi ve anormal X-ray varsa tedaviyi tamamla	Belirtilmemiş
Fransa, 2003	Yalnızca TDT Pozitif TDT ≥ 10 mm	2RZ 3RH 9H	≥ 3 hafta	Belirtilmemiş
İsviçre, 2007	Yalnızca IGRA	9H 4R	1 ay	Belirtilmemiş

Bağıışıklık sistemi baskılanmış hastalarda latent tüberkülozun taranması ve önlenmesinde kılavuzlarının sistematik incelemesi

- Yüksek riskli hasta popülasyonlarında LTBI taraması ve TB enfeksiyonunun önlenmesine ilişkin klinik uygulama kılavuzlarının kapsamını, kalitesini ve tutarlılığı araştırılmış
- 2002-2017 arası Kuzey Amerika, Batı Avrupa, Asya, Avustralya ve Güney Afrika gibi bölgelerden 16 farklı ülkeden 38 kılavuz incelendi:
 - 19'u tıbbi immünsüpresyon alan hastalara,
 - 7'si transplantasyona,
 - 3'ü HIV hastalarına ve
 - 9'u tüm risk altındaki popülasyonlara odaklandı.

Öneriler

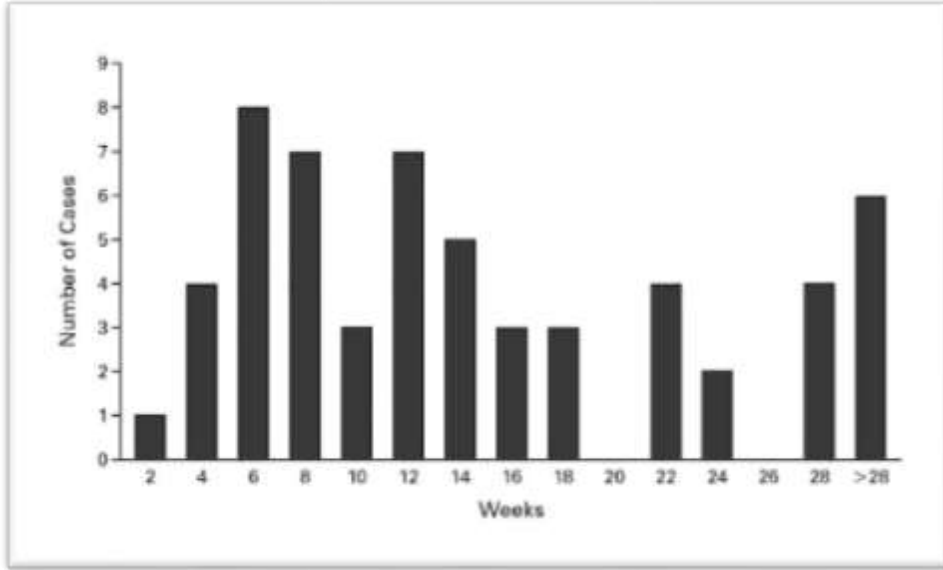
- Klinik uygulama kılavuzlarının çoğu, immünsüprese olan hastalarda LTBI için tarama yapılmasını önermektedir.
- TDT ve/veya IGRA testi, göğüs röntgeni, ayrıntılı anamnez en sık öneriydi.
- Tedavi: Çoğu kılavuzda izoniazid 300 mg/gün piridoksin ile birlikte 9 ay süreyle önerildi.
- Koruyucu tedavinin zamanlaması: Çoğu kılavuz LTBI tedavisinin başlamasından sonra mümkün olan yerlerde tıbbi tedavinin 1 ay (3 hafta-2 ay) ertelenmesini önermektedir.
- HIV infeksiyonunda LTBI tedavisiyle eş zamanlı olarak antiretroviral tedavinin başlatılması veya devam ettirilmesi önerildi

Mycobacterium tuberculosis ile infekte kişilerde aktif tüberküloz gelişimi için risk faktörleri

Risk faktörü	Tahmini TB riski
AIDS	110-170
HIV	50-110
Solid organ transplantasyonu	20-74
Silikozis	30
Yakın zamanda geçirilmiş TB infeksiyonu (<2 yıl)	15
Anormal göğüs röntgeni - fibronodüler görünüm	6-19
Baş ve boyun karsinomu	16
Kronik böbrek yetmezliği	10-25
Anti-TNF tedavi	1.7-9

**TUBERCULOSIS ASSOCIATED WITH INFLIXIMAB,
A TUMOR NECROSIS FACTOR α -NEUTRALIZING AGENT**

- FDA'nın Advers Olay Raporlama Sisteminden alınan veriler,
- 1998 yılındaki ruhsatından 29 Mayıs 2001'e kadar infliksimab ile ilgili tüberküloz raporları için gözden geçirilmiştir.
- İnfliksimab tedavisi sırasında veya sonrasında indeks hasta da dahil olmak üzere 70 hastanın tüberküloza yakalandığı bildirildi.
- Yaşları 18 ile 83 arasında değişiyordu (medyan 57)
- Hastaların 45'i kadındı.
- 47 hasta romatoid artrit, 18'i Crohn hastalığı ve 5'i diğer artrit türleri
- 70 raporun çoğu (yüzde 91) tüberküloz vakalarının düşük olduğu (yılda 100.000 nüfus başına 20 vakadan az) ülkelerden geliyordu.
- Çünkü infliximab, tüberkülozun en yaygın olduğu fakir ülkelerde nadiren bulunabilen pahalı bir tedavidir.



İnfliksımab Tedavisinin Başlangıcından
Tüberküloz Tanısına Kadar Geçen Süre
(ortalama 12 (1-52) hafta)

- Hastaların %56'sı akciğer dışı TB vardı ve % 24'ünde belirgin bağışıklık baskılanmasıyla ilişkili dissemine TB vardı.
- Aynı raporlama sisteminde etanersept ile tedavi edilen hastalarda sadece 9 TB vakası FDA'ya bildirilmiştir.
- Sistemik hastalığı olan veya bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda tüberkülin testleri yanlış negatif sonuçlar verebileceğinden, her vakada tüberküloz riskinin ayrıntılı bir değerlendirmesi yapılmalıdır.

Biologic Therapies in Rheumatoid Arthritis and the Risk of Opportunistic Infections: A Meta-analysis

Irene S. Kourbeti,^{1,2} Panayiotis D. Ziakas,^{1,2} and Eleftherios Mylonakis^{1,2}

¹Infectious Diseases Division, Rhode Island Hospital, and ²Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island

- Biyolojik ajan alan 21.916 hasta ve plasebo alan 10.588 hastayı içeren toplam 70 çalışma
- Kontrol kolları %74 metotreksat bazlıydı
- İncelenen bileşikler arasında abatacept, adalimumab, anakinra, sertolizumab pegol, etanersept, golimumab, infliximab, rituximab ve tocilizumab yer aldı.

- Tüm çalışmalarda 30 tüberküloz vakası
 - biyolojik ajan alan hastalarda 29
 - kontrol grubunda 1
- Tocilizumab kullanan bir hastada *Mycobacterium avium-intra cellulare* infeksiyonu vardı
- Toplam 42 herpes virüsü ile ilişkili infeksiyon vakası
 - 31'i biyolojik ajanlarda
 - 11'i kontrollerde
- 9 invaziv mantar infeksiyonu
 - 8 biyolojik ajan alan hastada
 - 1 kontrol grubunda
- RA'lı hastalar arasında biyolojik ajanlar küçük ama anlamlı bir risk artışı yaparlar.
- Bu artış mikobakteriyel hastalıklarla ilişkilidir.

Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR)

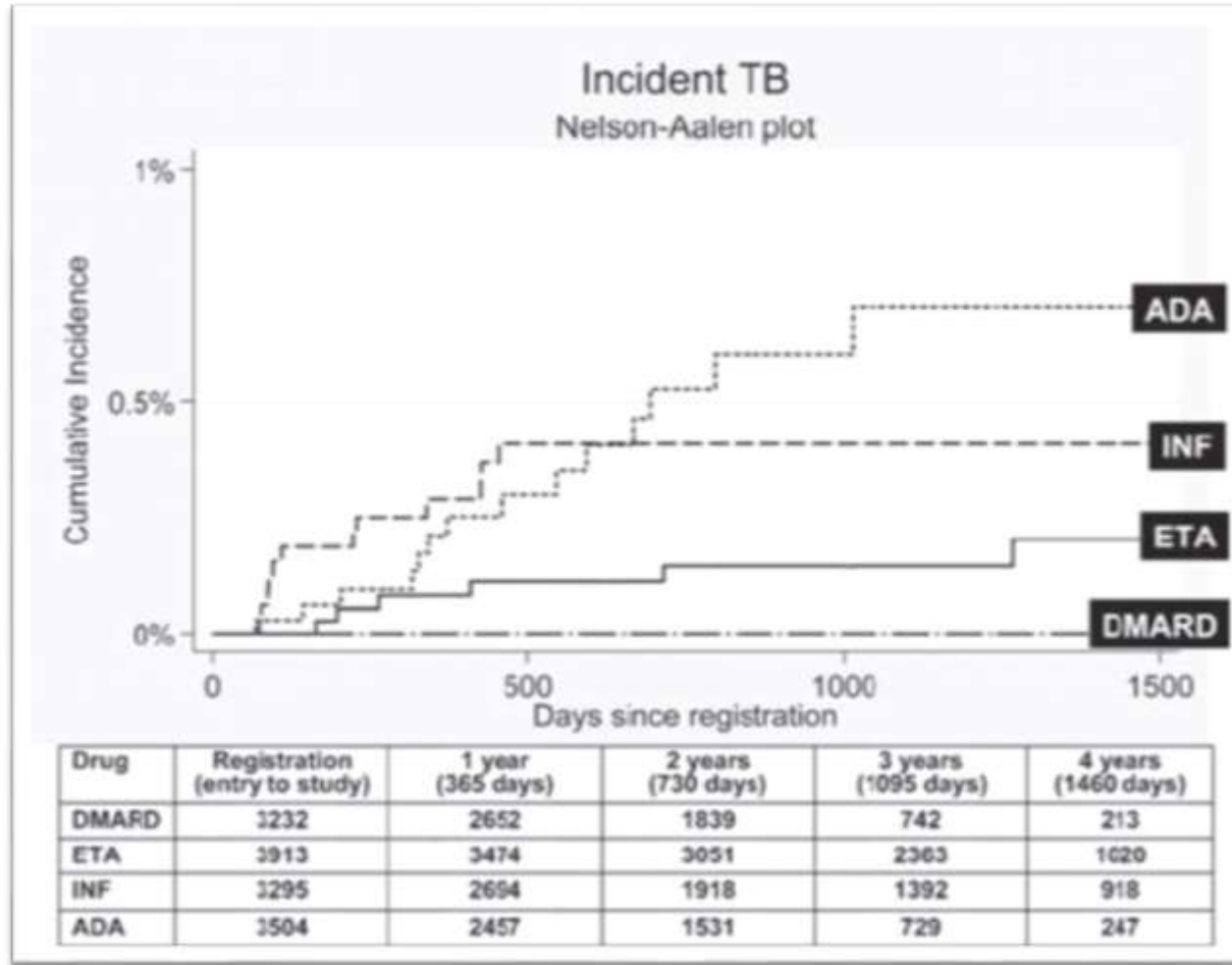
W G Dixon,¹ K L Hyrich,¹ K D Watson,¹ M Lunt,¹ J Galloway,¹ A Ustianowski,²
B S R B R Control Centre Consortium, D P M Symmons,¹ on behalf of the BSR
Biologics Register

Annals of the Rheumatic Diseases 2010

- Britanya Romatoloji Biyoloji Derneğinin Ulusal prospektif gözlemsel bir çalışması
- Anti-TNF ile tedavi edilen 10.712 aktif RA'lı hastayı (3.913 ETA, 3.295 INF, 3.504 ADA), geleneksel ilaç kullanan 3.232 hastadaki TB oranlarını karşılaştırdı
- Tamamı anti-TNF kohortunda olmak üzere 40 TB vakası

- TB oranı
 - ADA için 144 olay/100.000 kişi-yıl
 - INF için 136/100.000 kişi-yıl
 - ETA için 39/100.000 kişi-yıl
- Olaya kadar geçen ortalama süre,
 - ETA'da 13,4 ay
 - ADA'da 18,5 ay
 - INF'da 5,5 ay en düşüktü.
- Tedavinin durdurulmasından sonra 13/40 vaka meydana geldi.
- Vakaların 25/40'ı (%62) akciğer dışıydı ve bunların 11'i yayılmıştı.
- Beyaz olmayan etnik kökünde, beyaz hastalara kıyasla altı kat daha fazla TB riski vardı.

Anti-TNF tedavisine ilk kez maruz kalmanın ardından kümülatif tüberküloz (TB) insidansı



ADA, adalimumab; INF, infliximab, ETA, etanercept, DMARD, Disease Modifying Anti-Rheumatismal Drug;; .

Bu çalışmadan klinik açıdan çıkarılacak sonuçlar:

1. Yaklaşık 35.000 kişi-yıllık toplam takip sresinden sonra yalnızca 40 tüberküloz vakası tespit ettik.
2. İngiltere, tüberküloz prevalansının nispeten düşük olduğu bir ülkedir. Prevalansın yüksek olduğu ülkelerde muhtemelen risk daha büyük olacaktır.
3. ETA'nın diğer anti-TNF ilaçlarla karşılaştırıldığında daha düşük bir orana sahip olması, bu ilaçta göz ardı edilebilir bir risk olduğu anlamına gelmez. Klinisyenler ETA'nın hala yüksek risk taşıdığının farkında olmalıdır.
4. Klinisyenlere, TB prevalansının yüksek olması durumunda, anti-TNF tedavisi gören hastalarda TB'nin atipik olarak ortaya çıkabileceği hatırlatılmalıdır.
5. ADA ile tedavi edilen hastalarda yaygın TB vakalarının neredeyse yarısı, tedavi durdurulduktan sonra meydana geldi. Anti-TNF tedavisini bıraktıktan sonra bile TB konusunda dikkatli olunması gerektiği unutulmamalıdır.

RESEARCH NOTE

Long-term follow-up of patients with tuberculosis as a complication of tumour necrosis factor (TNF)- α antagonist therapy: safe re-initiation of TNF- α blockers after appropriate anti-tuberculous treatment

B. Denis¹, A. Lefort², R. M. Flipo³, F. Tubach⁴, M. Lemann⁵, P. Ravaud⁴, D. Salmon⁶, X. Mariette⁷ and O. Lortholary¹ on behalf of the RATIO Group

Clin Microbiol Infect 2008

- TNF- α bloker tedavisinin bir komplikasyonu olarak TB hastalarının uzun vadeli sonuçlarını araştırdı.
 - Fransız Üniversite hastanelerinde TNF- α bloker tedavisini zorlaştıran tüm TB vakaları (n = 21, Ocak 2000 ile Eylül 2002 arasında) derlendi.
- 4 yıl sonraki ölüm oranı %4.8 (toplam 6 hasta, 1 hasta tb nedenli ex)
 - 1 hastada hastalık nüksetmiş
 - LAP TB, 9 ay daha tedavi aldı, TNF- α bloker tedavisine devam etmedi.
 - 6 (%29) hastada uygun anti-TB tedavisinden sonra reaktivasyon olmaksızın TNF- α antagonisti tedavisine yeniden başlanmıştır.
 - Bu veriler, yeterli anti-TB tedavinin tamamlanması koşuluyla TB hastalarında TNF- α antagonistlerinin yeniden başlanabileceğini desteklemektedir.

Olgu-1

55 yaşında, romatoid artritli ABD doğumlu bir erkek

Ocak 2002'de infliksimab tedavisinden 17 ay sonra akciğer TB tanısı aldı

1995 yılında TDT pozitif çıkmış ve 12 ay boyunca izoniazid kullanmış

ancak tedaviye uyumu şüpheliydi.

Eylül 2000-Ocak 2002 tarihleri arasında 13 kez infliksimab infüzyonu yapıldı ve artrit semptomları azaldı.

Ancak Ocak ayında ateşi ve kilo kaybı vardı.

Balgam ve lenf bezi örneklerinden *M. tuberculosis* izole edildi ve anti-TB tedavi ile iyileşti.

Temmuz 2002'de tekrar kilo kaybı oldu.

Uzun yıllardır sigara içiyordu ve akciğer kanseri olduğu öğrenildi.

Kasım 2002'de ex.

Olgu-2

64 yaşında romatoid artritli kadın hasta

Eylül 2001-Nisan 2002'de 7 doz infliksimab tedavisi aldı

Ateş ve kilo kaybı sonrasında Haziran 2002'de pulmoner ve perikardiyal TB hastalığı tanısı konuldu.

Balgam ve perikardiyal sıvıdan izoniazid, rifampin, pirazinamid ve etambutole **dirençli** *M. tuberculosis* izole edildi.

Hasta, tüberkülozun sıklıkla ilaca dirençli olduğu Filipinler'de doğmuş.

1999 yılında ABD'de TB hastası bir kişiyle teması olmuş ve ardından 2000 yılında iki TDT negatif sonuç vermiştir

Ancak TDT'ler sırasında artriti için prednizon alıyordu.

İkinci basamak tüberküloz ilaçları ile 12 ay süren tedavi sonrası iyileşti.

OBSERVATIONAL RESEARCH

**Re-initiation of biologics after the development of tuberculosis
under anti-TNF therapy**

Yesim Ozguler¹ · Gulen Hatemi¹ · Serdal Ugurlu¹ · Emire Seyahi¹ ·
Melike Melikoglu¹ · Sermin Borekci² · Ersan Atahan² · Gul Ongen² ·
Vedat Hamuryudan¹

- 2001 ile 2013 yılları arasında anti-TNF ajanları kullanan 2.754 hasta
- 22 hastada aktif TB gelişmiş
- Milyer tüberkülozlu bir hasta bir ay içinde ex.
- Geriye kalan 21 hastanın 16'sına (%76) yeniden biyolojik ajan başlanmıştır.
- Dört hastaya anti-tüberküloz tedavisi sırasında, 12 hastaya ise tüberküloz tedavisi tamamlandıktan sonra biyolojik ajan yeniden başlanmıştır
- Behçet sendromlu bir hastada tüberküloz yeniden ortaya çıkmıştır
- TB tedavisi sırasında bile yeniden biyolojik ajan başlanması mümkün
- Ancak TB infeksiyonunun yeniden gelişme riski dikkatli takip edilmelidir.

The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: experience with 192 patients

Ismail Hanta · Suleyman Ozbek · Sedat Kuleci ·
Ali Kocabas

- Nisan 2005 ile Ocak 2008 tarihleri arasında anti-TNF tedavisi gören 192 hasta
- 91'i romatoid artrit, 92'si ankilozan spondilit, 9'u psöriatik artrit
- Aktif tb açısından akciğer ve akciğer dışı semptomlar, fizik muayene ve akciğer grafisi ile 2 ay aralıklarla takip edildi.
- LTBI saptanan 129 (%67,2) hastaya izoniazid tedavisi başlandı.
- Çalışma döneminde sadece 3 (%1,6) hastada aktif tüberküloz gelişti.
- Anti-TNF tedavisinden önce LTBI'yi saptamak için TDT kabul edilebilir ve kullanılabilir bir tanı testidir. İmmünsupresif ajan ya da hastalık TDT sonuçlarını etkilememektedir.

Özellikler	Hasta 1	Hasta 2	Hasta 3
Yaş, cinsiyet	48, Kadın	44, Kadın	57, Kadın
Primer Hastalık	AS	RA	AS
Anti-TNF ajan	Infliximab	Etanercept	Infliximab
TDT (mm)	0	14	0
İzoniiazid tedavisi	Hayır	Red	Hayır
Semptom	Boyunda şişlik	Nonspesifik	İleus
TB kliniği	LAP	Kaviter lezyon	İnce barsak TB
Anti-TNF ilk dozdan sonraki süre (ay)	2	8	30
Teşhis	Histopatoloji	BAL'da <i>M. tuberculosis</i> +	<i>M. tuberculosis</i> + ve histopatoloji

Increased risk of tuberculosis in patients treated with antitumor necrosis factor alpha

Osman Elbek · Meral Uyar · Neriman Aydın ·
Şermin Börekçi · Nazan Bayram · Hasan Bayram ·
Öner Dikensoy

- Aralık 2005'ten Aralık 2007'ye kadar anti-TNF- α alan 240 hasta
- Hastaların 184'ünde (%77,6) Bacillus Calmette-Guerin (BCG) skarı mevcuttu.
- 240 hastanın 185'inde (%77,1) izoniazid tedavisi verildi
- İki hastada TB gelişti
- 12 aylık takipte 5 hastada TDT dönüşümü saptandı; ancak hiçbirinde aktif TB gelişmedi.
- Bir hastada izoniazid nedeniyle hepatotoksisite görüldü.
- Bu çalışma, anti-TNF tedavisinin, LTBI tedavisine rağmen tüberküloz riskini artırdığını göstermektedir.

Özellikler	Hasta 1	Hasta 2
Yaş, cinsiyet	32, Kadın	60, Kadın
Primer Hastalık	AS	RA
Anti-TNF ajan	Infliximab	Etanercept
Anti-TNF süresi (ay)	7	5
TDT (mm)	20	26
İzoniiazid tedavisi (ay)	8	3
Semptom	AC lezyonu, Mediastinal LAP, asit	Ateş, AC lezyonu
TB kliniği	AC TB, LAP TB, Periton TB	AC TB
Teşhis	BAL'da M. tuberculosis +	BAL'da M. tuberculosis +
Prognoz	Tedavi altında	Tanıdan 4 ay sonra ex

ORIGINAL ARTICLE

Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis

Tulin Cagatay · Munevver Aydın · Sule Sunmez ·
Penbe Cagatay · Ziya Gulbaran · Ahmet Gul ·
Bahar Artım · Zeki Kilicaslan

- Ağustos 2005'ten Temmuz 2008'e kadar Göğüs Hastalıkları bölümünden TNF-alfa antagonistleri alan 702 hasta takip edildi
- TDT sonucu >5 mm veya CXR'de fibrotik lezyonu olan tüm hastalara 9 ay süreyle izoniazid ile kemoprofilaksi uygulandı.
- Hastaların 434'ünde (%61,8) TDT pozitif bulundu.
- 583 (%83) hastaya kemoprofilaksi uygulandı ve bunların 31'inde (%5,3) hepatotoksisite gelişti
- 6 (%0,85) hastada aktif tüberküloz gelişti.
- Uygun kemoprofilaksi uygulandığında TB riski, tüberküloz insidansının orta düzeyde olduğu bir ülkede bile kabul edilebilir sınırlar içinde kalmaktadır.

Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis

Tulin Cagatay · Munevver Aydın · Sule Sunmez ·
Penbe Cagatay · Ziya Gulbaran · Ahmet Gul ·
Bahar Artım · Zeki Kilicaslan

TB Gelişen Hastaların Özellikleri

- Hastaların biri 26 yaşında erkek, diğerleri kadın.
- 3 RA, 2 AS ve bir hastada seronegatif artrit var
- Bu hastaların 5'inde TDT pozitif
- 4 hastanın akciğer grafisinde fibrotik lezyonları vardı.
- Hepsine kemoprofilaksi uygulandı ancak sadece üçü tedaviye uydu.
- 4 hasta AC TB, 1 hasta plevral TB ve 1 hasta da omuz eklemi TB tanısı aldı.

Relative risk of tuberculosis in patients with rheumatic diseases managed with anti-tumour necrosis factor-alpha therapy: A nationwide cohort study

Volkan Aydın MD, PhD¹ | Ahmet Akici MD¹  | Fatma Isli MD² | Mesil Aksoy Pharm² |
Mehtap Aydın MD³ | Hakki Gursoz MD² | J Clin Pharm Ther. 2019;1–8.

- Bu çalışmada romatolojik hastalıkları olan hastalarda anti-TNF- α kullanımına bağlı TB rölatif riskinin ülke çapında belirlenmesi amaçlandı.
- 2013-2015 yılları arasında ulusal reçete bilgi sisteminden bu ilaçları kullanan RA, AS, juvenil idiopatik artrit ve psöriatik artrit hastaları dahil edilmiş.
- 413.500 hasta çalışmaya dahil edilmiş olup 2.117 hasta Anti-TNF kullanıyor
- Anti-TNF kolunda 4 hastada (189/100.000), anti-TNF kullanmayan kolda 128 hastada (31/100.000) TB gelişiyor
- 2 yıllık RR 6,07 (%95 GA, 2,25-16,42)
- Çalışmanın önemli kısıtlılığı TB gelişimi yalnızca reçete kayıtlarında tespit edilerek belirlenmiş olup bakteriyolojik veya radyolojik olarak doğrulanmadı.

ER-1

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı
Kurumu

**Anti-TNF Kullanan Hastalarda
Tüberküloz Rehberi**

ANKARA 2019



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

**TÜBERKÜLOZ
TANI VE TEDAVİ
REHBERİ**

2. BASKI

Ankara - 2019

16.

**ANTI-TNF İLAÇ KULLANIMI
VE TÜBERKÜLOZ**

Son Söz

- Biyolojik ajanlar birçok hastalığın seyrini iyileştirmede devrim yaratmıştır.
- Ancak özellikle anti-TNF ajanlar LTBI'nin yeniden aktivasyonu ve TB infeksiyonu açısından önemli risklere sahiptir.
- Bu ajanların risklerine ilişkin farkındalık yaratarak güvenli kullanımlarını sağlamak büyük önem taşımaktadır.



Teşekkür ederim.