

LATENT TÜBERKÜLOZ VE ANTI-TNF İLAÇLAR

Arş. Görevlisi Dr. Gamze Çelik

Modölatör:Doç.Dr. Aslı Görek Dilektaşlı

Latent Tüberküloz Tanısı

- Latent tüberküloz enfeksiyonunu (LTBE) araştırmanın amacı, aktif TB gelişme riski taşıyan ve LTBE tedavisinden yarar görecektikleri olanları saptamaktır. Sadece bu tedaviden yarar görecektikleri test edilmelidir

- LTBE tanısında altın standart bir test olmamakla birlikte, iki test kullanılmaktadır
 - Tüberkülin deri testi (TDT)
 - İnterferon gama salınım testi (İGST)
- Bu testler tüberküloz basiline karşı gelişmiş hücresel bağışıklık yanıtını ölçer
- İleride gelişecek TB hastalığını öngörmedeki performansı açısından İGST'ler ile TDT arasında belirgin bir fark yoktur. Bu testler aktif TB ve LTBE'de pozitiftir
- Bu nedenle aktif TB hastalığı ile LTBE ayrımı yapamazlar

Tüberkülin Deri Testi

- Tüberkülin deri testi **tüberküloz enfeksiyonunu** gösteren bir testtir
- Tüberkülin deri testi (TDT), kişinin tüberküloz basili ile enfekte olup olmadığını gösterir
- Hastalık tanısında dolaylı olarak yardımcı olur
- TDT, TB enfeksiyonu veya hastalığı geçiren kişilerde tedavi sonrası negatifleşmez ve tedavi başarisını değerlendirmekte kullanılmaz

Tüberkülin Antijeni

- Tüberkülin deri testinin esası, basilin belirli antijenik bileşenlerinin, tüberkül basili ile enfekte olan kişilerde gecikmiş tipte bir aşırı duyarlık reaksiyonu yapmasıdır
- PPD (saflaştırılmış protein türevi = purified protein derivative), tüberküloz basil kültürü filtresinden protein presipitasyonu ile izole edilir



Tüberkülin reaksiyonu

- Geç tip bir aşırı duyarlılık yanıtı, hücresel bir yanıtıdır
- Enfeksiyon ile daha önce T hücreleri duyarlılaşmıştır. Tüberkülin deri testi yapılan yere bu duyarlılaşmış T hücreleri gelir ve ortama lenfokinler salarlar
- Bu lenfokinler, o bölgede **vazodilatasyona, ödeme, fibrin birikimine** ve diğer enflamatuvar hücrelerin toplanmasına yol açar ve böylece endurasyon (kabartı-sertlik) oluşur
- Reaksiyon 5-6 saatte başlar ve 48-72 saatte maksimuma ulaşır. Kaybolması günler alır
- İlk 24 saatte ortaya çıkan reaksiyonlar geç tip yanıt ile karıştırılmamalıdır

Nasıl uygulanır

- Sol önkolun 2/3 üst kısmında iç (volar) yüzüne, deri içine yapılır
- Kullanılacak alanda deri lezyonu olmaması ve venlere uzak olması önerilir. 0,1 ml doz deri içine verilir. Bu, **Mantoux yöntemi** denir
- Enjeksiyondan sonra 6-10 mm çaplı bir kabarcık oluşmalıdır. Bu test uygun yapılmamışsa hemen ikinci bir test dozu, birkaç cm uzak bir yere yapılır ve yeri kaydedilir

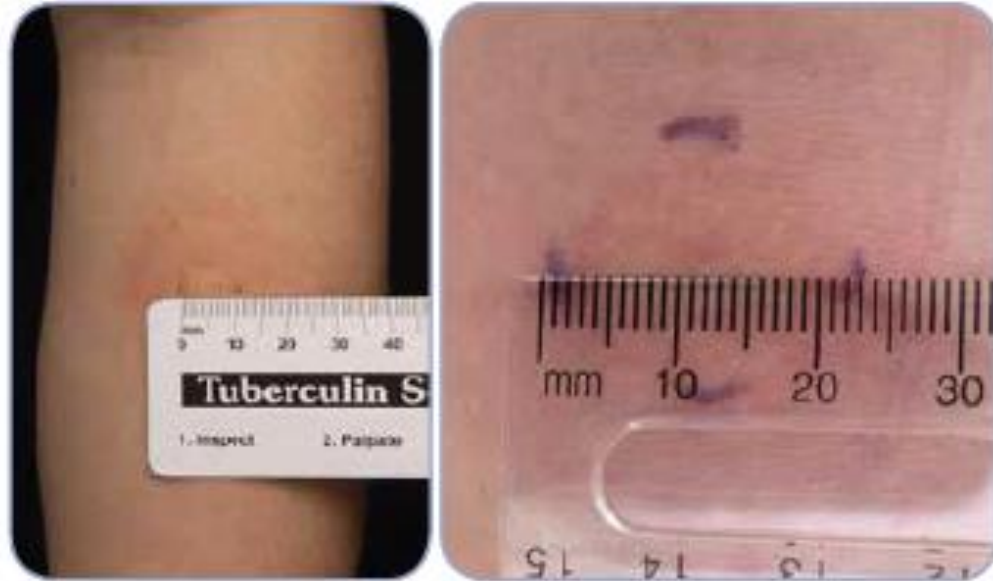


- Şişe ya da ampulün işi bitince tekrar buzdolabı ya da soğutulmuş aşı nakil kabına konular. Masa üzerinde bekletilmez
- Tüberkülin uygulanan saha herhangi bir antiseptikle silinmez
- Kaşınmaz, su değdirilmez

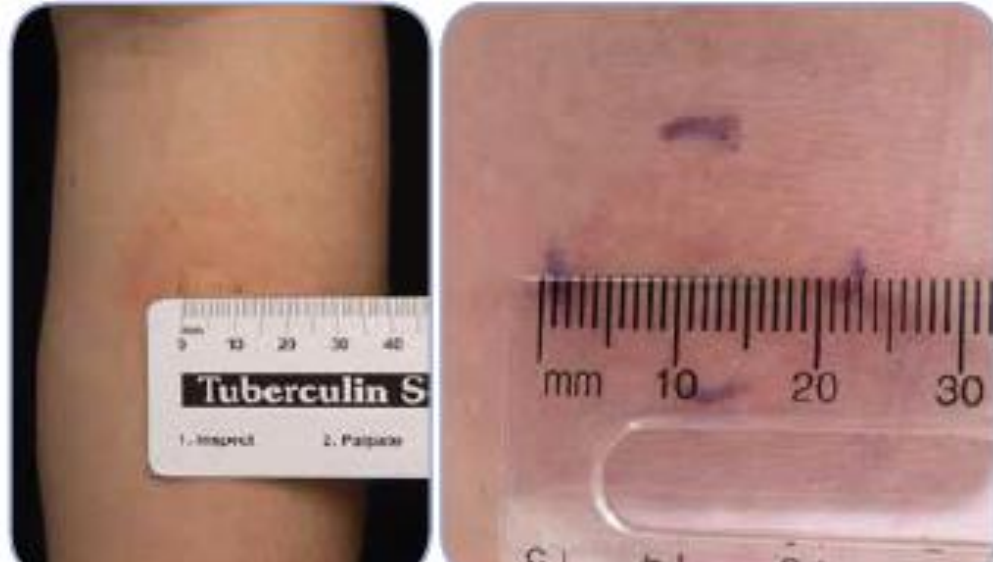


Nasıl okunur

- Test uygulanan kişi daha önce tüberküloz basili ile karşılaşmışsa (basil ile doğal karşılaşma veya BCG aşısı ile), 2-3 gün içinde test yerinde hiperemi ve endürasyon (kabartı) oluşur
- Hipereminin çapı önemli değildir. Sertlik şeklinde saptanan kabartının (endürasyonun) çapı önemlidir. Endürasyon varlığı inspeksiyonla ve palpasyonla saptanır




- Bir tükenmez kalem ucu ile de endurasyonun başladığı noktalar daha hassas olarak saptanabilir
- Test yapıldıktan 48-72 saat sonra endürasyon çapı şeffaf bir cetvelle milimetrik olarak ölçülür
- Test yerinde bül, vezikül ve benzeri reaksiyonlar görülebilir. Ek tedavi gerektirmez.
- Birkaç haftada kendiliğinden geçer



Ülkemizde Tüberkülin Deri Testi (TDT) Reaksiyonunu Değerlendirme Kriterleri

<i>BCG'lilerde</i>	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir.
6-14 mm*	Negatif kabul edilir (BCG'ye ya da TDM'lere bağlı olabilir).
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
<i>BCG'sizlerde</i>	
0-5 mm*	Negatif kabul edilir.
6-9 mm*	Negatif kabul edilir (TDM'lere bağlı olabilir).
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
Bağışıklığı baskılanmış kişilerde** 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir.	

* **İkili TDT uygulaması:** Erişkinlerde bağışıklık yanıtının sönmesi söz konusu olabileceğinden negatif bulunan TDT durumunda 1-4 hafta içinde ikinci TDT yapılır. Sönmüş olan bağışıklık yanıtının tekrar hatırlanması nedeniyle bu ikinci test güçlendirici (booster) etki yapar. İkinci test sonucu esas alınır ve kaydedilir.

- 
- Tüberkülin bir kaptan diğetine aktarılmamalı, enjektöre çekilince de en kısa sürede uygulanmalıdır
 - Işık ve ısıya dayanıksızdır
 - Buzdolabında +2 ila +8 derecede saklanır, dondurulmaz
 - Karanlıkta tutulmalı, ışık almamalıdır

Tüberküline yanıtı azaltan faktörler


Test edilen kişiye ait faktörler

- Enfeksiyonlar
Viral (kızamık, kabakulak, su çiçeği, HIV)
Bakteriyel (tifo, tifüs, brusella, boğmaca, yaygın TB, TB plörezi)
Mantarlar (Güney Amerika blastomikozu)
- Canlı virüs aşıları (kızamık, kabakulak, polio, su çiçeği)
- Metabolik bozukluklar (kronik böbrek yetmezliği)
- Proteinlerin düşüklüğü (ciddi protein düşüklüğü, afibrinojenemi)
- Lenfoid organları etkileyen hastalıklar (Hodgkin hastalığı, lenfoma, kronik lösemi, sarkoidozis)
- İlaçlar (kortikosteroidler ve bağışıklığı baskılayıcı diğer birçok ilaç)
- Yaş (yenidoğanlar, "azalmış" duyarlılığı olan yaşlı hastalar)
- Stres (cerrahi, yanıklar, mental hastalıklar, graft versus host reaksiyonları)

Kullanılan tüberküline ait faktörler	<ul style="list-style-type: none">• Uygunsuz depolama (ısı ve ışığa maruziyet)• Uygunsuz sulandırmalar• Kimyasal denatürasyon• Kontaminasyon• Yapışma (adsorpsiyon) (Tween 80 eklemekle kısmen kontrol edilir)
Uygulama yöntemine ilişkin faktörler	<ul style="list-style-type: none">• Çok az antijen enjekte etmek• Deri altına enjeksiyon• Enjektöre çektikten sonra geç uygulama• Diğer deri testlerine çok yakın enjeksiyon
Okuma ve kayıt ile ilgili faktörler	<ul style="list-style-type: none">• Deneyimsiz okuyucu• Bilinçli ya da bilinçsiz hatalar• Kayıt hataları

İnterferon gama salınım testi

- İnterferon gama (IFN- γ), M. tuberculosis enfeksiyonuna hücresel immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir
- Bu testlerde, daha önceden duyarlı hale gelmiş bellek T hücreleri bu antijenlerle tekrar uyarıldığında, antijeni anımsayan hücrelerden salınan IFN- γ yanıtı ölçülür


- 
- M. tuberculosis'e özgül RD1 "region of difference" (farklılık bölgesi) bölgesindeki genler tarafından kodlanan **ESAT-6** (early secretory antigenic target-6) ve **CFP10** (culture filtrate protein 10 antijenleri kullanılır

Elisa temelli test = Quantiferon™

- MTBC'ye özgül ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerine karşı **T-hücrelerden salınan IFN- γ düzeyini ölçen** bir testtir
- Günümüzde testin dördüncü sürümü olan QuantiFERON-TB Gold PLUS (QFT-GP) kullanımdadır
- QFT-GP testinde kontrol materyalleri ve antijenler dört özel tüpte hazır olarak bulunur ve kan direkt olarak bu tüplere alınır

ELISPOT temelli test

- Periferik mononükleer hücreler in vitro koşullarda MTBC'ye özgül ESAT-6 ve CFP-10 antijenlerle uyarıldığında **IFN- γ üreten T-hücrelerinin sayısını ölçen** bir testtir
- T-SPOT adı ile piyasada olan bu testte heparinli tüpe alınan kan santrifüjlenerek elde edilen pellet ile çalışılır

- 
- Test sonunda plak tabanında noktacıklar şeklinde (spot) bağlanma alanları gözlenir
 - Bu noktacıkların her biri özgül antijen ile uyarılmış bir T hücrelerini gösterir


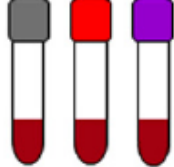
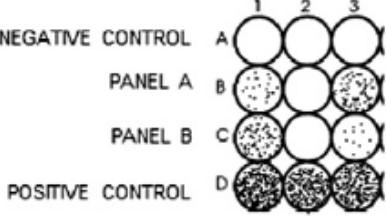
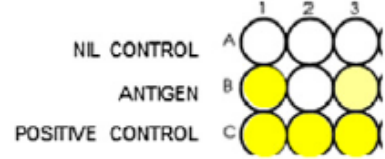
		TSPOT.TB	QuantiFERON Gold In-Tube
Day 1	Sample collection	1x tube heparinised blood  Minimum blood vol. = 5ml	3x QFT blood tubes containing nil control, Mtb antigens (combined) or mitogen control  1ml blood per tube Total blood vol. = 3ml
	Pre-incubation sample preparation	PBMC isolation, and addition of PBMCs to TSPOT.TB 96 well plate (250,000/well) containing negative control, Panel A and B Mtb antigens (individually) or positive control Mtb antigens: ESAT-6, CFP-10	Inversion of tubes to ensure mixing of antigens/controls with blood Mtb antigens: ESAT-6, CFP-10, TB7.7
	Incubation	16-20 hour incubation in TSPOT.TB in 96 well plate (37°C, 5% CO ₂)	16-24 hour incubation in QFT blood tubes (37°C)
Day 2	Post-incubation sample preparation	Removal of cells and antigens/controls by washing	Centrifugation of QFT blood tubes for separation of plasma
	Assay procedure	ELISpot for enumeration of IFN γ producing cells	ELISA for quantification of plasma IFN γ levels
From day 2*		Result determination using ELISpot reader  NEGATIVE CONTROL A PANEL A B PANEL B C POSITIVE CONTROL D RESULT + - +	Result determination using ELISA reader  NIL CONTROL A ANTIGEN B POSITIVE CONTROL C RESULT + - +

TABLE 2. Interpretation criteria for the QuantiFERON-TB Gold In-Tube Test (QFT-GIT)

Interpretation	Nil*	TB Response [†]	Mitogen Response [§]
Positive [¶]	≤8.0	≥0.35 IU/ml and ≥25% of Nil	Any
Negative**	≤8.0	<0.35 IU/ml or <25% of Nil	≥0.5
Indeterminate ^{††}	≤8.0	<0.35 IU/ml or <25% of Nil	<0.5
	>8.0	Any	Any

TABLE 3. Interpretation criteria for the T-SPOT.TB Test (T-Spot)

Interpretation	Nil*	TB Response [†]	Mitogen [§]
Positive [¶]	≤10 spots	≥8 spots	Any
Borderline**	≤10 spots	5, 6, or 7 spots	Any
Negative ^{††}	≤10 spots	≤4 spots	
Indeterminate**	>10 spots	Any	Any
	≤10 spots	<5 spots	<20 spots

Hangi hastada hangi test??

Ülkemiz için test seçimi önerisi:

LTBE tanısında TDT veya İGST kullanılabilir, ancak ülkemizde öncelikle TDT yapılması tercih edilmelidir.

- TDT negatif olan (iki basamaklı test ile) ve TB enfeksiyonu kuvvetle düşünülen bazı gruplarda İGST yapılması önerilir.
 - Bağışıklığı baskılanmış ya da bağışıklığı baskılayıcı tedavi adayı kişilerde.
 - Anti TNF kullanmadan önce
 - Organ ya da hematolojik doku transplantasyonundan önce
 - Kronik böbrek yetmezliği olanlar
 - Yüksek doz (15 mg/kg, uzun süreli) steroid kullanımı öncesi
 - Hematolojik malignite nedeniyle kemoterapi başlanacaklar
 - Bağışıklığı baskılanmış kişilerde (HIV pozitifler)

- TDT pozitif olan ve LTBE tedavisi düşünölen bazı gruptarda İGST kullanılması önerilir.
 - Sağlık çalışanlarının ilk işe giriş muayenesinde
 - Anti-TNF kullanacaklarda
- TDT pozitif veya negatif bazı gruptarda, diğere tanısai testlerle birlikte yardımcı test olarak aktif TB tanısında İGST kullanılabilir;
 - Çocukluk çağı tüberkülozu
 - Akciğere dışı TB şüpheli hasta

Diagnostic Tests for Latent Tuberculosis Infection



Michelle K. Haas, MD^{a,b}, Robert W. Belknap, MD^{a,b,*}

KEYWORDS


- Latent tuberculosis infection • LTBI • Tuberculin skin test • TST • Interferon-gamma release assay
- QuantiFERON • T-SPOT.TB

Table 1
Comparison of tuberculin skin test and interferon-gamma release assays

	TST	IGRA
Advantages	<ul style="list-style-type: none">• Low cost for reagents• Easy to perform in field settings• Ability to test a large number of people quickly• Minimal test-retest variability in low-risk populations	<ul style="list-style-type: none">• Single visit• Positive and negative controls built into the test• Objective results• Electronic laboratory reporting• More specific in BCG-vaccinated people
Disadvantages	<ul style="list-style-type: none">• Requires 2 visits• Subjective results with inter-reader and intrareader variability• Low specificity in BCG-vaccinated people	<ul style="list-style-type: none">• Higher cost for reagents• Requires transporting samples to a laboratory• More difficult in field settings (laboratory registration, drawing blood, labeling and transporting tubes to a laboratory)

Shared Challenges

- Limited sensitivity for active disease and inability to distinguish active TB from LTBI
- Low ability to predict short-term progression to active TB
- Reduced sensitivity in immunosuppressed populations
- Inability to differentiate a resolved infection from a new or ongoing infection

- 
- TDT'nin duyarlılığı %75-90, özgüllüğü %70-95
 - IGST'nin duyarlılığı %80-95, özgüllük %95-100

- 26.680 olguyu 15 araştırmayı dahil eden bir sistematik metaanalize gre IGRA ve TCT`nin prediktif değeri düşük olmakla birlikte birbirine benzer
- **IGRA`ların performansının yüksek gelirli ve TB prevalansının düşük olduğu ülkelerde daha iyi olduğu öne sürülmekte**
- IGRA; daha pahalı ve laboratuvar gerektiren testlerdir
- Testin bir kurumda ya da bir ülkenin TB kontrol programında kullanımını için testin düzenli yapılmasının mümkün olup olmadığı, maliyeti, katkısı dikkate alınmalıdır

Latent Tüberküloz Tedavisi

- Koruyucu ilaç tedavisinin amacı, TB hastalanma riski taşıyanlarda TB hastalığı gelişimini önlemektir
- Ülkemizde yapılan koruyucu tedavi uygulamalarında yeterli süre ilaç içimini tamamlama oranı yüksektir
- Koruyucu tedavinin 0-14, 15-34 ve 35 yaş üstü temaslı gruplar yanında bağışıklığı baskılanmış hastalarda da etkili olduğu son yıllarda yapılan çalışmalarla gösterilmiştir

Latent Tüberküloz Enfeksiyonu (LTBE) Tedavisi Endikasyonları

1. Bulaşıcı TB hasta temaslarından
 - a. Tüberkülozlu anneden doğan bebeklere
 - b. 34 yaş ve altı gruptaki yakın temaslılara
 - c. 35 yaş ve üstü grupta, LTBE saptananlar ile bağışıklığı baskılanmışlara, hepatotoksisite riski* ile tedaviden elde edecek yarar karşılaştırılarak koruyucu tedavi kararı verilir.
 - d. 35 yaş ve üzeri grupta ilk test ile LTBE saptanmayanlara iki ay sonra test tekrarı yapılarak bu ikinci teste göre karar verilir.
2. TB hastası teması değilken, 0-4 yaş TDT pozitif ve 5-14 yaş TDT ya da İGST pozitif çocuklara koruyucu tedavi verilir.
3. Son 2 yılda TDT konversiyonu olursa (konversiyon tanımı, başlangıç TDT sonrası booster için ikinci TDT yapılmış kişide: ya (i) TDT negatif iken en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi ya da (ii) pozitifleşme olmasa bile 10 mm ve üzeri artış olmasıdır.)

4. TB tedavisi ya da LTBE tedavisi almamış kişide akciğer filminde TB sekeli ile uyumlu lezyonu olan, yayma ve kültürleri negatif hastaya koruyucu tedavi verilir.
5. Bağışıklığı baskılanan aşağıdaki gruplardaki hastalardan LTBE saptananlara (TDT pozitifliği 5 mm ve üzeri ya da İGST pozitifliği olanlara).
 - a. HIV pozitif kişiler
 - b. Anti-TNF ilaç başlanacaklar
 - c. Kortikosteroid (15 mg prednizolon eşdeğeri, 1 aydan uzun süre) kullanmış hastalar
 - d. Diyalizdeki kronik böbrek yetmezliği olan hastalar
 - e. Organ ya da hematolojik transplant alıcı ve verici adayları
 - f. Silikozlu hastalar

Koruyucu ilaç tedavisi dozu ve süresi

- İzonyazid 6 ay
- İzonyazid 9 ay
- RİF 4 ay
- İzonyazid ve RİF 3 ay
- İzonyazid ve rifapentin 3 ay, 12 doz, haftada bir

izoniyazid koruyucu tedavi dozu ve süresi

- Erişkinlerde günde 5 mg/kg (max 300 mg)
- Çocuklarda 10 mg/kg/gün (max 300 mg) **6 ay** süreyle
 - HIV pozitifler
 - Silikozis
 - TNF-alfa blokörü ya da diğer bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlara **9 aylık tedavi** önerilmektedir

Efficacy of various durations of isoniazid preventive therapy for tuberculosis: five years of follow-up in the IUAT trial

International Union Against Tuberculosis Committee on Prophylaxis

▸ Copyright and License information [Disclaimer](#)

In a trial of 28,000 HIV-negative persons with fibrotic pulmonary lesions, 12 months of isoniazid achieved a **75% reduction** on the incidence of TB disease compared with a **65% reduction** in the group receiving 6 months of isoniazid

How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults?

[Moulding T.](#)

Comment on

How much isoniazid is needed for prevention of tuberculosis among immunocompetent adults? [Int J Tuberc Lung Dis. 1999]

PMID: 10815744

[Indexed for MEDLINE]



- A re-analysis of US Public Health Service trials data suggested, however, that the maximal benefit from isoniazid monotherapy was achieved by 9 months
- Therefore, the recommended duration of isoniazid monotherapy for LTBI has been **6 months to 9 months**

RİF koruyucu tedavi dozu ve süresi

- Erişkinlerde 10 mg/kg/gün
- Çocuklarda 15 mg/kg/gün
- Max 600 mg/gün
- Koruyucu tedavide RİF 4 ay verilir

Four Months of Rifampin or Nine Months of Isoniazid for Latent Tuberculosis in Adults

Dick Menzies, M.D., Menonli Adjobimey, M.D., M.P.H., Rovina Ruslami, M.D., Ph.D., Anete Trajman, M.D., Ph.D., Oumou Sow, M.D., Heejin Kim, M.D., Joseph Obeng Baah, M.D., Guy B. Marks, Ph.D., F.R.A.C.P., Richard Long, M.D., Vernon Hoepfner, M.D., Kevin Elwood, M.D., Hamdan Al-Jahdali, M.D., et al.

- Rifampin monoterapisi; izoniyazid ile karşılaştırıldığında benzer etki yarattığı gösterilmiş
- Daha düşük hepatotoksisite ile ilişkilendirilmiş
- Daha yüksek tamamlanma oranlarına sahip

INH ve RIF koruyucu tedavi dozu ve süresi

- Dozları aynı ve tedavisi 3aydır



Short-Course Therapy with Rifampin plus Isoniazid, Compared with Standard Therapy with Isoniazid, for Latent Tuberculosis Infection: A Meta-analysis FREE

Javier Ena ✉, Victoria Valls

Clinical Infectious Diseases, Volume 40, Issue 5, 1 March 2005, Pages 670–676,

<https://doi.org/10.1086/427802>

- Randomized trials have compared 3 months to 4 months of daily isoniazid plus rifampin to 6 months to 12 months of daily isoniazid monotherapy in HIV-positive and HIV-negative persons
- Overall, similar TB prevention efficacy rates and safety profiles have been reported for the isoniazid plus rifampin combination regimen compared with standard isoniazid monotherapy

İzoniiazid + rifapentin koruyucu tedavi dozu ve süresi

- İzoniiazid dozu 15 mg/kg, max. 900mg
- Rifapentin dozu,
 - Kişi >50 kg 900 mg
 - 32-49 kg 750 mg'dır
- Haftada bir doz verilir
- Toplam 12 hafta
- Gözetimli olarak uygulanır

Table 1
Latent tuberculosis infection treatment regimens

Regimen	Duration	Dose	Frequency	Total Doses
Isoniazid plus rifapentine	3 mo	Isoniazid, 900 mg (15 mg/kg) Rifapentine, 750 mg if 32–50 kg; 900 mg if >50 kg	Once weekly ^a	12
Rifampin	4 mo	600 mg (10 mg/kg)	Daily	120
Isoniazid plus rifampin	3–4 mo	Isoniazid, 300 mg (5 mg/kg) Rifampin, 600 mg (10 mg/kg)	Daily	90–120
Isoniazid	6–9 mo	300 mg (5 mg/kg) 900 mg (15 mg/kg)	Daily Twice-weekly ^b	180–270 52–76

Treatment of Latent Tuberculosis Infection—An Update

Table 2

Potential adverse events of drugs used for latent tuberculosis infection treatment

Drug	Potential Adverse Effects	Comments
Isoniazid	Elevation of aminotransferases Symptomatic hepatitis Peripheral neuropathy	Close follow-up and caution in patients with baseline liver disease
Rifamycins (includes rifampin, rifapentine, and rifabutin)	Cutaneous rash Hematologic abnormalities Flulike illness Elevation of aminotransferases Symptomatic hepatitis Orange discoloration of body fluids	Consider multiple potential drug-drug interactions (ie, warfarin, anticonvulsants, opioids, and antiretrovirals) Isoniazid-rifapentine not recommended in pregnant women or women expecting to be pregnant during treatment Isoniazid-rifapentine not recommended for children <2 y of age

Treatment of Latent Tuberculosis Infection—An Update

Hepatotoksisite riskini arttıran durumlar


- İleri yaş
- Alkol bağımlılığı
- Eş zamanlı hepatotoksik ilaç kullanımı
- Daha öncesinde İNH intoleransı varlığı
- Geçmiş ya da mevcut karaciğer hastalığı olması
- Gebelik
- Erken postpartum dönem
- Damar içi ilaç kullanımı
- İNH hızlı asetilatörler

LTBE tedavisinde dikkat edilmesi gereken unsurlar

- İlk tercih 6 ay İNH'dır
- Bağışıklığı baskılanmışlarda 9 ay İNH önerilir
- İzoniyazid direnci varlığında ya da İNH kullanılmadığında RİF 4 ay kullanılır
- Rifapentin ülkemizde temin edilirse İNH ve rifapentin tedavisi bir seçenek olarak kullanılabilir
- RİF kullanmak gereken hastalarda, ilaç etkileşimi önem taşıyorsa RİF yerine rifabutin 4 ay günlük tedavi tercih edilebilir

Koruyucu ilaç tedavisine başlamadan

- Kişide TB hastalığı olmadığı gösterilmelidir
- Bunun için, hasta tıbbi öyküsü, fizik muayene bulguları, akciğer filmi ile değerlendirilmelidir
- TB hastalığı düşündüren bulgu saptanırsa, bakteriyolojik inceleme yapılır
- TB hastalığı varsa ve saptanmazsa, koruyucu tedavi ilaç direnci gelişimine neden olabilir

- 
- Koruyucu tedaviye başlamadan önce, kişinin ev içi temaslarının TB açısından taranması gerekir
 - Koruyucu tedavinin 19 yıla kadar etkili olabildiği gösterilmiştir
 - Daha önce herhangi bir nedenle koruyucu tedavi almış kişilerde, yeni bir yakın temas öyküsü varsa yeniden koruyucu tedavi önerilir
 - Koruyucu tedavinin bitiminde tüberkülin deri testinin değişime uğraması beklenmez


Koruyucu ilaç tedavisi izlemi

- Koruyucu tedavinin aralıksız sürdürülmesi esastır
- Eğer kısa süreli aralar verilmişse, bu aralar, koruyucu tedavinin sonuna eklenir
- 6 aylık koruyucu tedavinin 9 ay içerisinde, 9 aylık koruyucu tedavinin de 12 ay içerisinde tamamlanması halinde bu tedavi kabul edilebilir

İNH ile birlikte pridoksin (vit B6) endikasyonu günde 10 mg

- DM
- KRY
- Diyaliz
- Alkolizm
- Malnütrisyon
- Gebelik
- Pridoksin eksikliğine bağlı epileptik nöbeti olanlarda



- 
- Kişi koruyucu ilaç tedavisini reddederse; 3., 6., 12., 18. ve 24. aylarda pa ac çekilir; film ya da semptomlarında TB şüphesi doğarsa balgamı incelenir
 - Hepatotoksisite riski olanlarda aylık olarak tetkik istenmesi önerilir
 - İlaç etkileşimi açısından birlikte kullanılan ilaçlar dikkate alınır

İNH'ya ya da RİF'e bağlı hepatit


Aşağıdaki durumlarda İNH kesilmelidir

- Semptom olsun/olmasın transaminaz değerlerinin normal üst sınır değerinin 5 katını aşması
- Hepatit semptom olan transaminaz değerlerinin normalin üst sınırının 3 katını aşması
- Başka belirgin bir neden olmaksızın bilirubin değerinin 1,5 mg/dl üzerine çıkması

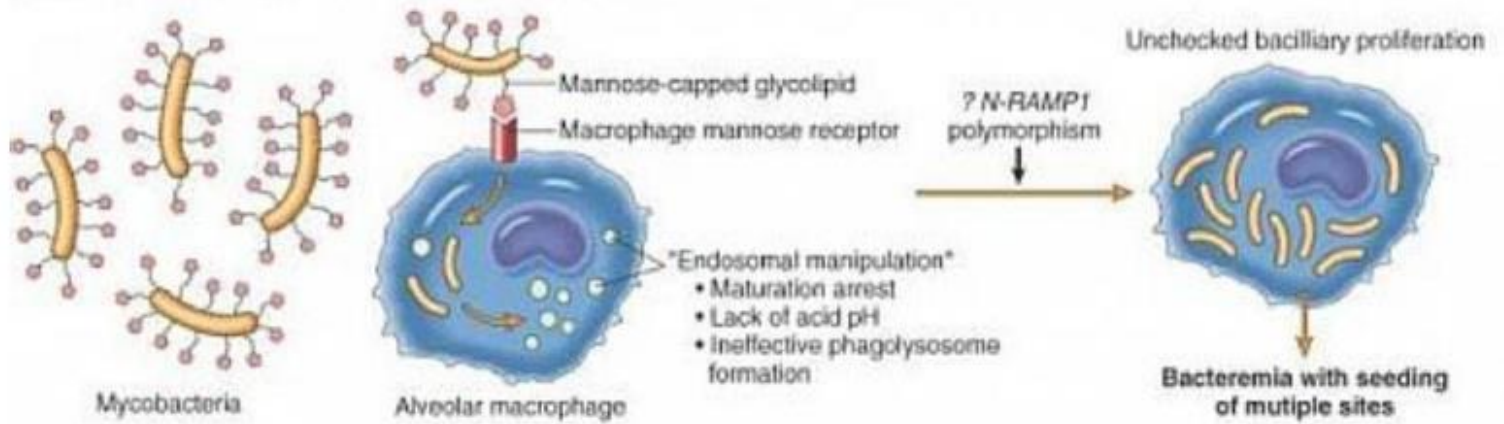
Anti-tnf ilaç kullanımı ve Tbc

TB patogenezinde TNF ve diğer sitokinlerin rolü

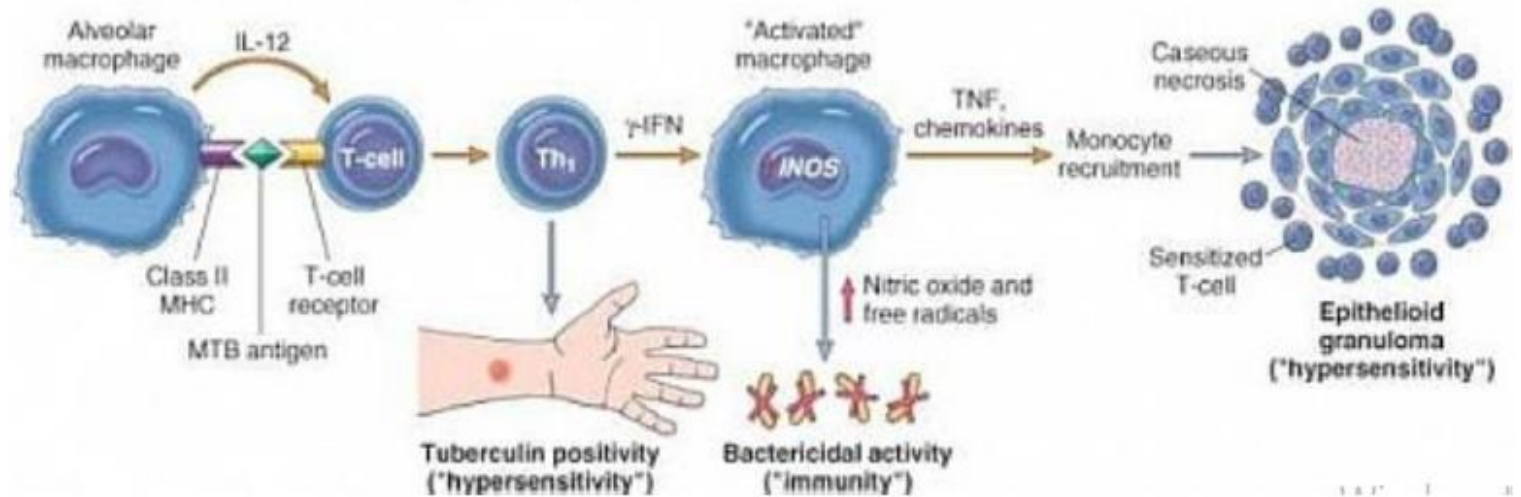
- Mycobacterium tuberculosis kompleks'e karşı gelişen immün yanıtta TNF ve diğer proenflamatuvar sitokinler (özellikle İL-12 ve İNF-gama) doğal ve edinsel bağışıklığın gelişimini sağlayarak rol oynar
- TNF sitokini makrofajları uyararak ve çeşitli sitokin ve kemokin salınımını artırarak mikobakterilere karşı immün yanıtta önemli rol oynar


- 
- Mikobakterilerin hücre içerisinde öldürülmesinde katkısı vardır
 - TNF; hücre göçünü ve basilin çoğalmasını sınırlamada önemli bir mekanizma olan **granülom oluşumunu** sağlamaktadır
 - TNF yanıtının bozulması, granülom oluşumunu ve devamlılığını aksatarak Mycobacterium tuberculosis'in çoğalmasına neden olmaktadır

A. PRIMARY PULMONARY TUBERCULOSIS (0-3 weeks)



B. PRIMARY PULMONARY TUBERCULOSIS (>3 weeks)



- 
- TNF, IL-12, İNF gama gibi proenflamatuvar sitokin hedeflerine yönelik tedaviler TB enfeksiyonu ve hastalığı riskini arttırmaktadır
 - Olguların çoğunda TB hastalığı latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile gelişir


Anti TNF ilaçlar

- **Monoklonal antikorlar**
 - Şimerik Monoklonal Antikorlar: İnfliksimab
 - Tam İnsan Yapısında Monoklonal Antikorlar: Adalimumab, Golimumab
 - Pegile Humanize Antikorlar (Fab Parçası): Sertolizumab pegol
- **Reseptör füzyon proteinleri**
 - TNFR1 Ig Füzyon Proteini: Etanersept

Anti-TNF Kullanımı ve TB Riski


- Ülkemizde anti-TNF kullanımının TB riskini 10-20 kat arttırdığını bildiren yayınlar vardır
- Altta yatan otoimmün hastalık varlığı tek başına TB riskini artırır
- Anti-TNF tedavilerin tümü TB riskini arttırmaktadır
- **Monoklonal anti-TNF antikoların, reseptör füzyon proteinlerine göre TB riski daha yüksek bulunmuştur**

- Anti-TNF ilaçların diğer immünsupresif ilaçlar ile kombine veya tedavi direnci nedeni ile ardışık kullanılması TB riskini tek başına kullanıma göre daha da arttırmaktadır
- Olguların yarısından fazlasında akciğer dışı TB izlenir. Bunu akciğer TB ve daha sonra dissemine TB izler
- Daha önce TB hastalığı geçirmiş kişilerde TB tedavisi almış olsa bile anti-TNF tedavisi altında nüks TB riski vardır

- 
- Anti-TNF tedavi ile artmış TB riski, koruma tedavisi ile azaltılabilir
 - Takip programlarına ve koruma tedavisine rağmen, TB tedavisi ile TB riski tamamen ortadan kalkmaz
 - Anti-TNF tedavi kesildikten sonra TB riski devam edebilir. Bu nedenle hastaların TB yönünden en az 6 ay daha takip edilmesi uygundur

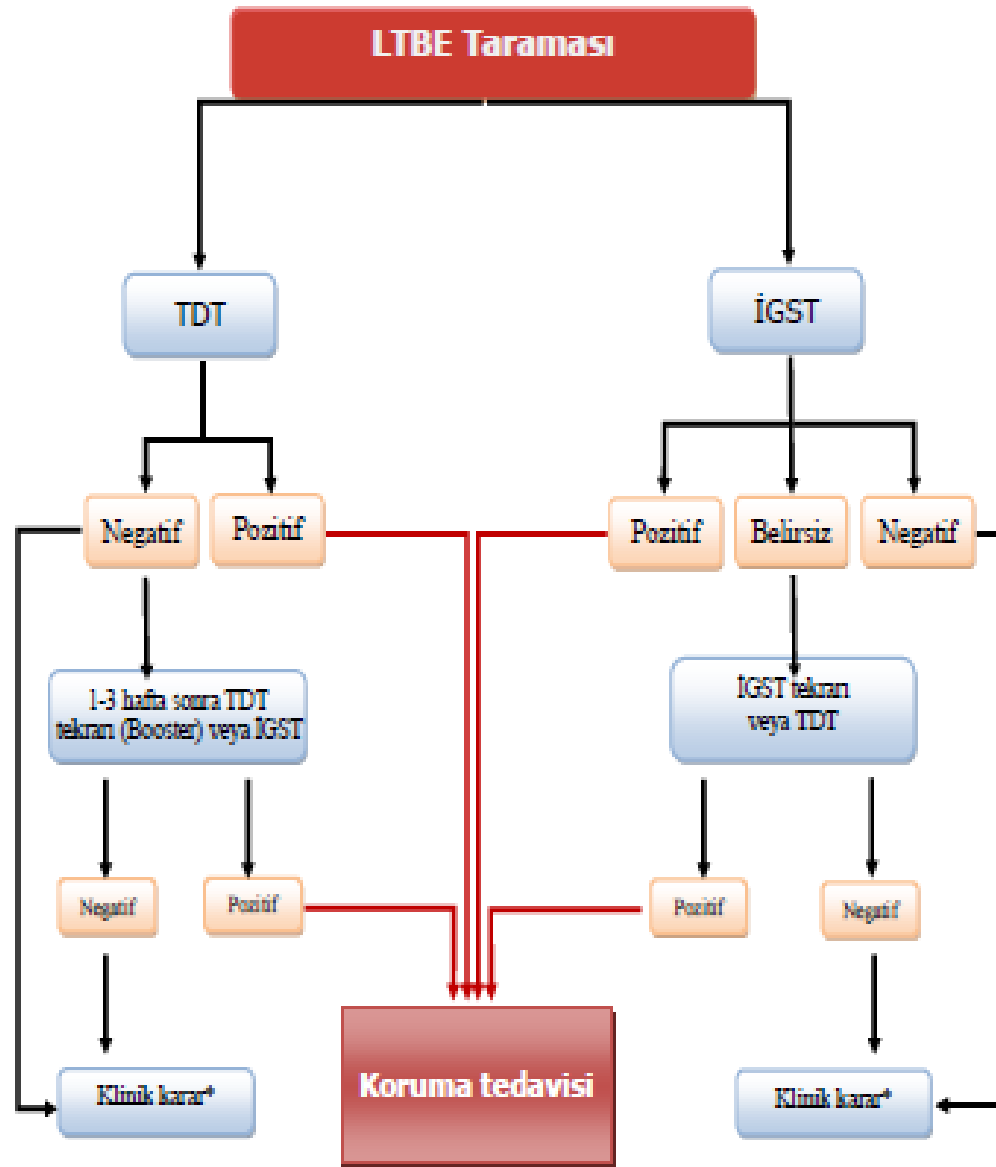
Anti-tnf tedavi öncesi Tb hastalık taraması

- Aktif TB varlığında anti-TNF tedavisi başlamak kontrendikedir .Bu nedenle anti-TNF tedavi öncesinde, aktif TB hastalığı dışlanmalıdır
- TB tanısı konulan hastalarda, TB tedavisi tamamlanmadan anti-TNF tedavi başlanmamalıdır
- Ancak istisnai durumlarda hastanın tedavisinden beklenen yarar ve olası riskler değerlendirilerek olgu bazında TB tedavisinin başlangıç dönemi sonunda anti-TNF tedavinin başlamasına karar verilebilir

- 
- Anti-TNF tedavisi başlanan hastalar asemptomatik olsalar bile TB hastalığı açısından (anamnez, fizik muayene, radyolojik kontrol) **6 ayda bir kontrol** edilmelidir
 - Semptomatik olan olgular süresine bakılmaksızın ilgili uzman tarafından TB hastalığı açısından incelenmelidir


Anti-tnf kullananlarda latent tb enfeksiyonu tanısı

- Aktif TB hastalığı dışlanan Anti-TNF tedavi başlanacak hastalarda LTBE taraması yapılmalıdır
- LTBE tanısında altın standart bir test yoktur. Bununla birlikte LTBE taramasında TDT veya İGST kullanılabilir
- Bu testler aktif TB hastalığında ve LTBE'de pozitif olabilir. Bu nedenle herhangi birinin pozitifliği aktif TB hastalığı ve LTBE ayırımında yardımcı olmaz



* LTBE test sonuçları negatif olan hastalarda, uzman hekim hastanın risk durumunu göz önüne alarak koruma tedavisi kararı verebilir.


- LTBE taramasında ilk test olarak TDT tercih edildiğinde 5 mm ve üzeri endurasyon pozitif kabul edilir ve koruma tedavisi verilir
- Endurasyonu 5 mm'nin altında olan olgularda İGST veya 1-3 hafta sonra TDT tekrarı (booster) yapılır
- İGST sonucu pozitif veya ikinci TDT sonucunda endurasyon 5 mm ve üzerinde ise koruma tedavisi başlanır
- İkinci test negatif ise koruma tedavisi için klinik karar verilir


- 
- LTBE taramasında ilk test olarak İGST tercih edildiğinde sonuç pozitif ise koruma tedavisi verilir
 - Sonucun belirsiz olduğu durumlarda İGST tekrarı veya TDT yapılması önerilir
 - Sonucun negatif olduğu durumlarda koruma tedavisi için klinik karar verilir

- Anti-TNF tedavi kararı verilen psoriasis hastalarında LTBE taramasında İGST öncelikli tercih edilmelidir. Psoriasis TDT yanıtını artırabilir
- LTBE saptanmayan hastalarda yıllık LTBE taraması uygundur. LTBE saptanan hastalarda tekrar LTBE taraması yapılmaz
- LTBE test sonuçları negatif olan hastalarda, uzman hekim hastanın risk durumunu göz önüne alarak koruma tedavisi kararı verebilir

Anti-TNF Tedavi Kullananlarda Koruma Tedavisi

- Koruma tedavisi kararı hastayı takip eden hekim ile birlikte göğüs veya enfeksiyon 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

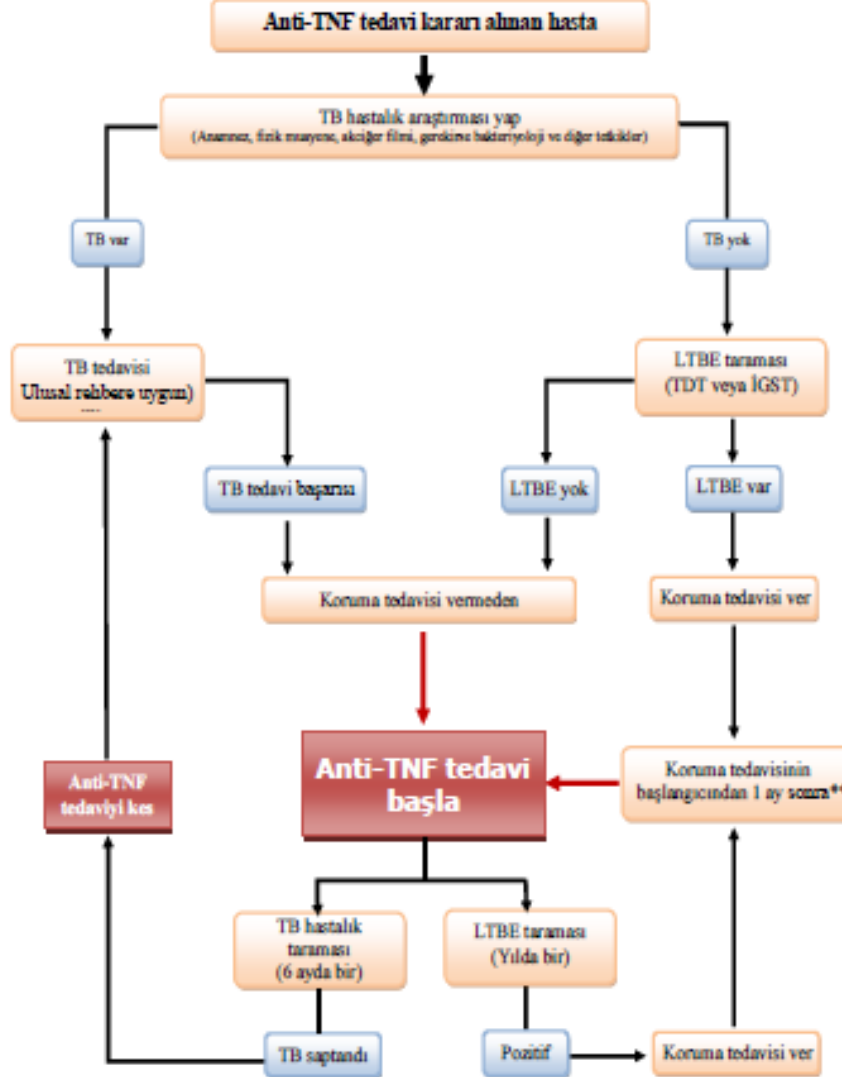
- 
- Hasta, koruma tedavisi için bilgi notu ile birlikte bulunduğu bölgedeki verem savaş dispanserine yönlendirilir
 - Koruma tedavisi için 9 ay İNH kullanılır. İNH'ın kullanılmadığı durumlarda 4 ay RİF tedavisi önerilir

- 
- Koruma tedavisi başlandıktan sonra anti-TNF tedavisi herhangi bir nedenle kesilse bile koruyucu tedavi tamamlanmalıdır
 - Koruma tedavisini terk eden hasta TB hastalığı açısından değerlendirilir. Dışlandıktan sonra tekrar koruma tedavisi planlanır
 - Koruma tedavisi alan hastalarda da aktif hastalık gelişebileceği unutulmamalıdır

Anti-tnf kullanımını ile ortaya çıkan tb hastalığına yaklaşım


- Anti-TNF tedavi sırasında TB hastalığı gelişirse tedavi edilmelidir
- Anti-TNF tedavi kullanırken ortaya çıkan TB olgularında, anti-TNF tedavinin kesilmesine bağlı olarak TB tedavisine rağmen klinik tabloda kötüleşme olabilir
- Anti-TNF tedavi sırasında TB hastalığı saptanırsa “ Ulusal Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi”ne uygun tedavi başlanır

ANTI-TNF TEDAVİ ALAN HASTALARDA TB YÖNETİMİ



*İstisnai durumlarda hastanın tedavisinden beklenen yarar ve olası riskler değerlendirilerek TB tedavisinin başlangıç dönemi sonunda anti-TNF tedavinin başlamasına karar verilebilir.

** Ciddi organ tutulumu ve hayati tehdit eden durumlarda her iki tedavi eş zamanlı olarak başlanabilir.

- 
- **TB tedavisi tamamlanmadan anti-TNF tedavi başlanmamalıdır**
 - Ancak istisnai durumlarda hastanın tedavisinden beklenen yarar ve olası riskler değerlendirilerek olgu bazında TB tedavisinin başlangıç döneminin sonunda anti-TNF tedavi başlamaya karar verilebilir

ÇİD-TB temaslılarında koruyucu tedavi

ÇİD-TB temaslıları taranır. TB hastalığı saptanmayanlarda aynı ev içindeki ya da diğer yakın temaslılardan koruyucu tedavi verilmesi

- Bağışıklığı baskılanmışlara ve HIV pozitiflere
- 0-5 yaş grubundaki temaslılara
- 5 yaş ve üstü temaslılara, klinisyenin yüksek risk olduğunu belirlemesi durumunda veya LTBE varlığında önerilir

- Kinolon duyarlı kaynak olgu varlığında
 - moksifloksasin ya da levofloksasin **9 ay** önerilir
 - kinolon + etambutol (alternatif)
- Kinolon dirençli olgularda duyarlı iki ilaçla **6-12 ay tedavi** konusunda uzman görüşleri

Kaynakça

- Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi (2019)
- Diagnostic tests for latent tüberkülozis infection (Michelle K. Haas, MD Robert W. Belknap, MD)
- Treatment of Latent Tuberculosis Infection- An Update (Moises A. Huaman, MD, MSc, Timothy R. Sterling, MD)