


Clinical Rheumatology (2021) 40:3783–3788

<https://doi.org/10.1007/s10067-021-05697-5>

ORIGINAL ARTICLE



Tuberculosis despite latent infection screening and treatment in patients receiving TNF inhibitor therapy

Yagmur Kaptan¹ · Asli Suner² · Mehmet Nedim Taş³ · Fahrettin Oksel³ · Kenan Aksu³ · Abdullah Sayiner^{1,4} 

Received: 27 December 2020 / Revised: 25 February 2021 / Accepted: 15 March 2021 / Published online: 20 March 2021

© International League of Associations for Rheumatology (ILAR) 2021

TNF İnhibitörü Tedavisi Alan Hastalarda Latent Tüberküloz Enfeksiyonu Taraması ve Tedavisine Rağmen Gelişen Tüberküloz

ARAŞ. GÖR. DR. BURAK ÇINAR

MODERATÖR: PROF. DR. AHMET URSAVAŞ

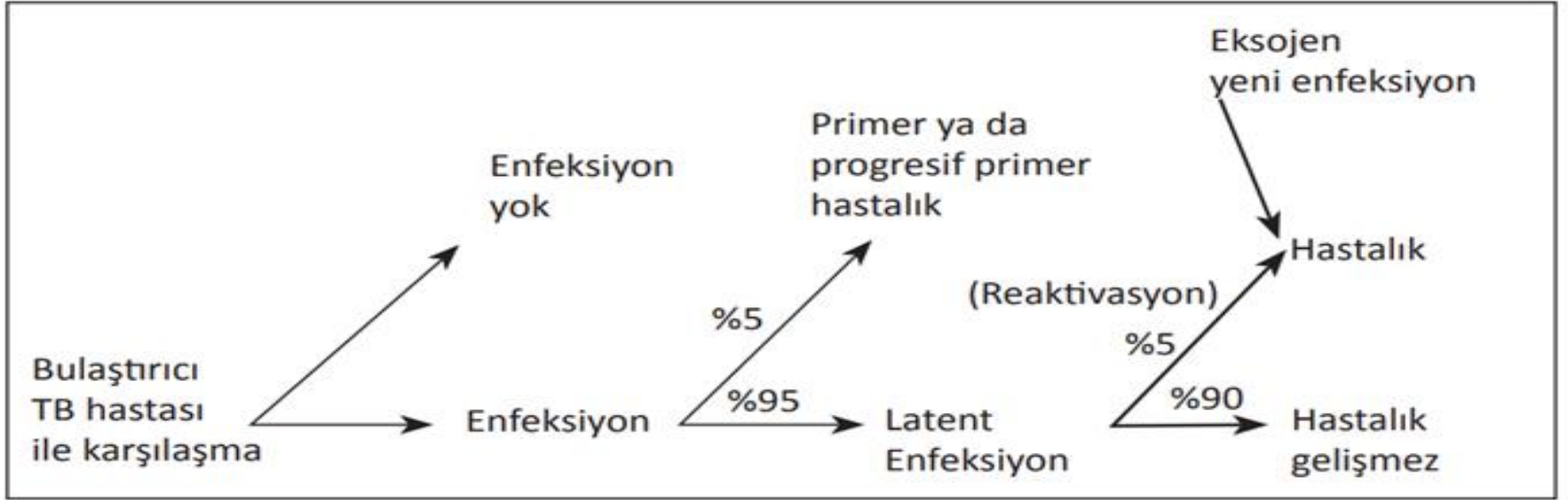
Giriş

- ❑ Tüberküloz (verem) insanlık tarihinin en eski ve en bulaşıcı hastalıklarından biri olup hala tüm dünyada yüksek morbidite ve mortaliteyle seyrediyor
- ❑ İnsandan insana öksürme, hapşırma ve konuşma ile oluşan damlacıklar yolu ile bulaşır
- ❑ En bulaştırıcı hastalar; balgam mikroskopisinde aside rezistan basil (ARB) pozitif, kaviteli akciğer ve larinks tüberkülozu olan hastalardır. Yayma negatif tüberküloz hastalarının bulaştırıcılığı daha azdır

Giriş

- ❑ Tüberküloz, özellikle prevalansın yüksek olduğu ülkelerde, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda önemli bir enfeksiyondur
- ❑ Hücresel bağışıklığı tehlikeye sokan herhangi bir durum veya tedavi, artan tüberküloz gelişme riski ile ilişkilidir.

Giriş



Şekil 3. TB Enfeksiyonu ve Hastalığının Gelişimi

Giriş

- ❑ Tümör nekroz faktörü (TNF) inhibitör ilaçlarının kullanımı, bağışıklıkla ilişkili hastalıkların, özellikle de bağ dokusu hastalıklarının tedavisinde önemli gelişmelere yol açmış ve bunların uygulandığı hastaların sayısında tutarlı bir artış olmuştur
- ❑ TNF inhibitörü tedavisinin kullanılmasının önemli bir dezavantajı, başta tüberküloz olmak üzere enfeksiyon riskinin artmasıdır

Giriş

- ❑ Tümör nekroz faktörü-alfa:

makrofajlardan sitokinlerin salınması

T-lenfositlerin toplanması ve aktivasyonu

granülomların oluşumu ve bakımı ile sonuçlanan çeşitli immün süreçlerde rol oynar

- ❑ Dolayısıyla TNF-alfa aktivitesinin bloke edilmesi tüberküloz ve tüberküloz dışı mikobakteriyel hastalık oranındaki artışla ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Giriş

- ❑ Birçok yerel ve uluslararası kılavuz, anti-TNF tedavisine aday olan hastaların latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBI) açısından taranmasını ve enfekte oldukları tespit edilirse tedavi edilmesini önermektedir
- ❑ Olağan tedavi 9 ay boyunca izoniazid (INH) uygulanmasından oluşmaktadır

British Thoracic Society Standards of Care Committee (2005) BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to anti-TNF-alpha treatment. Thorax 60:800–805

Giriş

- ❑ Önceki gözlemsel çalışmalar, TNF inhibitör ilaçları alan hastalarda, LTBI için düzenli tarama ve tedavi görmelerine rağmen nispeten yüksek oranlarda hala tüberkülozun geliştiğini göstermiştir

Borekci S, Atahan E, Yilmaz DD, Mazıcan N, Duman B, Ozguler Y, Müsellim B, Hamuryudan V, Ongen G (2015) Factors affecting the tuberculosis risk in patients receiving anti-tumor necrosis factor-alpha treatment. *Respiration* 90:191–198

Giriş

- ❑ Türkiye'den daha önce yapılan iki çalışmada tüberküloz oranları %1,16 ve %0,64 olup, yıllık insidanslar 423 ve 367/100.000, yani genel Türk popülasyonundan 21,3-24,6 kat daha yüksekti
- ❑ Benzer şekilde, TNF inhibitörleri alan psoriazisli Türk hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada tüberküloz oranının ve yıllık insidansının sırasıyla %1,08 ve 890/100.000 olduğu gösterilmiştir

Ergun T, Seckin D, Bulbul EB, Onsun N, Ozgen Z, Unalan P, Alpsoy E, Karakurt S (2015) The risk of tuberculosis in patients with psoriasis treated with anti-tumor necrosis factor agents. Int J Dermatol 54:594–599

Giriş

- ❑ Ne yazık ki, Türkiye'de LTBI tarama ve tedavisi uygulanmadan önce tüberküloz oranını bildiren yayınlanmış bir çalışma bulunmamaktadır
- ❑ Bu durum, uygulama öncesi ve uygulama sonrası dönemler arasında doğrudan karşılaştırma yapılmasını engellemektedir

Giriş

- ❑ Ancak İspanya'da yapılan bir çalışmada 2000 ve 2001 yıllarında sırasıyla 1893 ve 1113/100.000 insidans oranları rapor edilmiştir
- ❑ Bu nedenle, mevcut strateji tüberküloz insidans oranını düşürmüş gibi görünse de tüberküloz riski hala genel popülasyona göre oldukça yüksektir

Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD, on behalf of the BIOBADASER Group (2003) Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk. *Arthritis Rheum* 48:2122–2127

Giriş

- ❑ Bu nedenle LTBE'nin taranması ve tedavisine yönelik mevcut stratejinin geçerli olup olmadığı ve yeniden değerlendirilmeye ihtiyaç duyup duymadığı sorusu ortaya çıkmaktadır
- ❑ Ancak daha önce yapılan retrospektif çalışmalarda hastaların LTBI tedavisine uyumunun bilinmediğini de göz önünde bulundurmak gerekir
- ❑ Ayrıca farklı çalışmalarda farklı risk faktörleri bulunmuş olup, alternatif önleyici yaklaşımların geliştirilebileceği yüksek riskli alt grupların tanımlanması için daha fazla veriye ihtiyaç olduğu açıktır

Giriş

- Bu nedenle bu çalışma, tek bir sevk merkezinde LTBE açısından taranan ve tedavi edilen hastalarda
 - tüberküloz gelişimi için risk faktörlerini belirlemeyi ve
 - INH profilaksisinin etkinliğini ve güvenliğini eleştirel olarak değerlendirmeyi amaçlamıştır

Hastalar ve Yöntemler

- ❑ Bu çalışma;
 - Romatoloji Bilim Dalı'nda
 - 2010-2016 yılları arasında
 - TNF inhibitörü tedavisi alan tüm hastaları ($n = 665$) içeren
 - retrospektif bir çalışmaydı
- ❑ Bağ dokusu hastalıkları dışındaki endikasyonlar nedeniyle başka bölümler tarafından takip edilen ve TNF inhibitörü tedavisi gören hastalar çalışmaya dahil edilmedi

Hastalar ve Yöntemler

□ Tüm hastaların;

-demografik bilgileri

-romatolojik hastalığın birincil tanısı ve tanıdan itibaren geçen süre

-tüberküloz tanısı öncesinde aldığı tedaviler

-tüberkülin reaksiyonu

-geçirilmiş tüberküloz öyküsü veya aktif tüberküloz temas bilgilerinin yer aldığı hastane kayıtları

-LTBI tedavisinin takibi incelendi

Hastalar ve Yöntemler

- ❑ 30 kişi hariç tüm hastalar, TNF inhibitörü tedavisine başlanmadan önce LTBI açısından tarandı ve ulusal ve uluslararası kılavuzlara göre tedavi edildi
- ❑ 30 hasta, ulusal kılavuzların yayınlanmasından 3-17 ay önce TNF inhibitörü tedavisi almaya başlamış ve bu nedenle daha sonra taranmıştır
- ❑ Tüm hastalar göğüs röntgeni ve tüberkulin deri testi ile tarandı ve tüberkulin reaksiyonunun boyutu 5 mm veya daha büyükse veya yakın zamanda bir tüberküloz hastasıyla temasta bulunduğunu bildirdiyse veya görüntülemelerinde fibrotik opasiteler mevcutsa 9 ay boyunca izoniyazid tedavisi uygulandı

Hastalar ve Yöntemler

- ❑ İkinci grup, rutin balgam incelemeleriyle aktif tüberküloz açısından daha ayrıntılı olarak incelendi
- ❑ Hasta uyumunun düşük olması nedeniyle rapel tüberkülin testi düzenli olarak yapılmadı
- ❑ İnterferon-gamma salınım tahlilleri, hastanede düzenli olarak bulunmadığından ve ulusal sigorta sistemi tarafından geri ödenmediğinden hastaların azınlığında yapıldı
- ❑ Tüberküloz tanısı konulduğu anda tüberkülin testi yapılmamaktaydı

Hastalar ve Yöntemler

❑ Toplam yedi hastada LTBI tedavisi almasına rağmen aktif tüberküloz geliştiği belirlendi

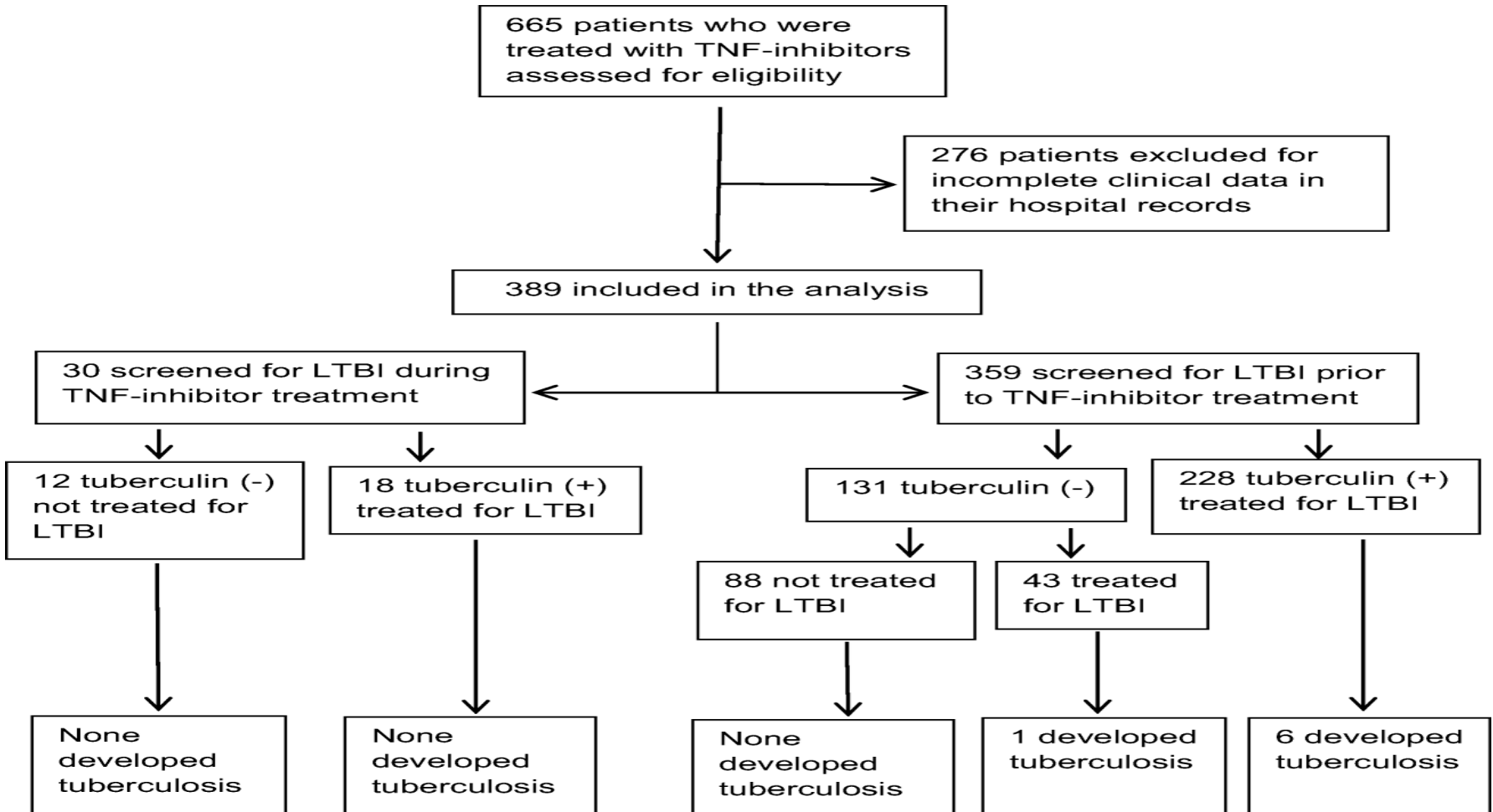
❑ Yedi hastanın tamamı takip ziyareti için polikliniğe çağrıldı;

-INH tedavisine uyumlarını ve

-LTBI tedavisinin tamamlanmasının ardından aktif tüberküloz vakalarıyla olası temaslarını sorgulamak için yüz yüze görüşme yapıldı

Çalışma Populasyonu

- ❑ Çalışma süresi boyunca toplam 665 hasta takip edildi
- ❑ Bununla birlikte, 276 hastanın kayıtlarında ayrıntılı öykü, tüberkülin reaksiyonu ve takip edilen karaciğer enzim düzeyleri gibi ilgili veriler eksik olduğundan, analiz 389 hastanın kayıtlarından elde edilen verilere dayanmaktadır
- ❑ Daha önce açıklandığı gibi, 30 hasta ulusal kılavuzların yayınlanmasından önce TNF inhibitörü tedavisi almaya başlamış ve daha sonra LTBI açısından taranmıştır



Sonuç

- ❑ **Yedi** hastada (46,2±0,5 yaş, 4 kadın) tüberküloz (%1,05) gelişti
- ❑ Üçünde ankilozan spondilit, ikisinde psoriatik artrit ve ikisinde romatoid artrit vardı
- ❑ İki hastada eşlik eden diyabet, iki hastada ailesel Akdeniz ateşi mevcuttu, geri kalan üç hastada ise herhangi bir ek hastalık yoktu.

Sonuç

- ❑ Tüberküloz tanısından 6-61 ay önce LTBE tedavisi alan tüberkülin pozitif hastaların altısında tüberküloz gelişti. Ayrıca tüberkülin negatif olan ancak muhtemelen akciğer grafisinde fibrotik skarlar nedeniyle hala INH tedavisi gören bir tüberküloz hastası vardı
- ❑ 382 hastadan oluşan kontrol grubunda altısında (%1,6) geçmiş tüberkülozla uyumlu radyografik bulgular (apikal fibrotik skarlar ve/veya kalsifiye hiler lenf nodları) mevcuttu ($p = 0,12$)

Sonuç

- ❑ Dört hastada akciğer tüberkülozu vardı. Hiçbiri izoniyazide dirençli değildi.
- ❑ Geriye kalan üç hastada patolojik olarak doğrulanmış ekstrapulmoner tüberküloz tanısı vardı (tümü lenf nodu tüberkülozu) ve herhangi bir direnç verisi yoktu

Sonuç

- ❑ Yedi hastanın tamamıyla yüz yüze görüşüldü
- ❑ 8 ay boyunca INH alan bir hasta dışında hepsinin 9 aylık INH tedavisini tamamladığı doğrulandı
- ❑ Hiçbir hasta LTBE tedavisi sırasında veya sonrasında bir tüberküloz vakasıyla temasta bulunmadığını bildirmede

Sonuç

- ❑ Hiçbirinin önceden tüberküloz öyküsü yoktu ancak birinde apikal fibrotik opasiteler gibi olası geçmiş tüberküloza dair radyografik kanıtlar vardı
- ❑ Hepsi sonuçta standart dört ilaçlı rejimle başarılı bir şekilde tedavi edildi ve herhangi bir nüksetme olmadı

	TB (+) (n =7)	TB (-) (n =382)	P
Yaşam yılları)	46,2±0,5	48,3±13,7	0,699
Cinsiyet (E/K)	3/4	206/176	0,766
Beyaz kan hücresi sayımı (/µL)	6652,5±1686,1	7757,1±2056,8	0,127
Lenfosit sayısı (/µL)	1842,5±592	2192,8±753,6	0,245
Hemoglobin (g/dL)	12,6±1,6	13,0 ±2,0	0,433
Kreatinin (mg/dL)	0,7±0,2	0,8±0,7	0,736
AST (U/L)	21,7±5,7	18,4±5,9	0,069
ALT (U/L)	21,6±6,6	18,7±10,5	0,154
Albümin (g/dL)	4,1±0,3	4,3±0,5	0,087
Toplam protein (g/dL)	7,5±0,6	7,3±0,6	0,284
Anti-TNF tedavisinin süresi (ay)a	22,6±18,7	49,1±37,8	0,084
Tüberkülin reaksiyonu (mm)	12,2±7,6	7,5±5,8	0,112
Sigara içenler (n , %)	1 (12,5)	176 (46,1)	0,074
Ek hastalığı olan hastalar (n , %)	4 (50)	182 (47,6)	0,913

^a Anti-TNF tedavi süresi, tüberküloz tanısı konulana kadar veya tüberküloz gelişmeyen hastalarda takip süresinin sonuna kadar hesaplandı.

Sonuç

- ❑ Tüberküloz gelişen ve gelişmeyen hastalar demografik özellikleri, laboratuvar bulguları, tüberkülin reaksiyon büyüklükleri, TNF inhibitör tedavisinin türü ve süresi açısından karşılaştırıldığında herhangi bir farklılık bulunmadı
- ❑ Tanı anında iki hasta infliximab, adalimumab ve etanersept, bir hasta ise sertolizumab kullanıyordu
- ❑ Ayrıca tanıdan önceki 6 ay boyunca dört hastaya metotreksat, birine azatioprin, üçüne sulfasalazin ve dördüne düşük doz prednizolon tedavisi uygulandı
- ❑ Bunlar, tüberküloz gelişmeyen hastalara verilen tedavilere benzerdi

Sonuç

- ❑ INH tedavisi alan 289 hastanın tamamının tedavi süresince karaciğer fonksiyonları açısından hastane kayıtları incelendi
- ❑ Hastaların 49'unda (%17,0) ALT ve AST düzeylerinden birinin veya her ikisinin de arttığı belirlendi
- ❑ Tüm artışlar 3 kattan azdı, hepatotoksisiteye dair başka belirti veya semptomlar yoktu ve hiçbir hastada INH tedavisini durdurmaya gerek yoktu.

Tartışma

- ❑ Bu çalışma, LTBI için uygun tarama ve tedaviye rağmen, TNF inhibitörü tedavisi gören hastalarda **tüberkülozun yüksek oranda geliştiğini** göstermiştir
- ❑ Bu çalışma popülasyonunda vakaların çoğunluğu başlangıçta tüberkülin pozitif ve bu nedenle **önerilen 9 aylık INH tedavisini almışlardı**
- ❑ Nispeten az sayıda vakayla ilişkili olabilecek hiçbir **önemli risk faktörü tanımlanmamıştır**
- ❑ INH tedavisi, diğer risk faktörleri olan hastalarda endişe verici olabilecek **hafif hepatotoksisite** ile ilişkilendirilmiştir

Tartışma

- ❑ Literatür incelendiğinde, LTBI taraması ve tedavisine rağmen TNF inhibitörü tedavisi gören hastalarda tüberküloz geliştiği görülmektedir
- ❑ Tüberkülozun, tüberkülin pozitif hastalarda daha sık geliştiği Türkiye'den daha önce yapılan üç çalışma dışında, başlangıçta LTBI kanıtı olmayan hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir
- ❑ Dolayısıyla bu durum, tüberküloz enfeksiyonunun yaygınlığı ve BCG'nin pediatrik bağışıklama programına dahil edilmesiyle ilişkili olabilir

Tartışma

- ❑ Literatür incelendiğinde, LTBI taraması ve tedavisine rağmen TNF inhibitörü tedavisi gören hastalarda tüberküloz geliştiği görülmektedir
- ❑ Tüberkülozun, tüberkülin pozitif hastalarda daha sık geliştiği Türkiye'den daha önce yapılan üç çalışma dışında, başlangıçta LTBI kanıtı olmayan hastalarda daha sık görüldüğü bildirilmiştir
- ❑ Dolayısıyla bu durum, tüberküloz enfeksiyonunun yaygınlığı ve BCG'nin pediatrik bağışıklama programına dahil edilmesiyle ilişkili olabilir

Tartışma

- ❑ Bu kohortta LTBI taramasının yalnızca tüberkulin deri testi ile değerlendirildiği ve rapel doz verilmediği için optimal olmadığı ileri sürülebilir
- ❑ Bu durum LTBI'li hasta sayısının daha az olmasına ve dolayısıyla INH tedavisi verilen hasta sayısının daha az olmasına yol açmış olabilir
- ❑ Ayrıca, daha önce taranan ve tüberkulin negatif bulunan hastaların yaklaşık %5'inin daha sonra tekrar test edildiğinde pozitif bulunduğu bildirilmiştir

Tartışma

- ❑ Bununla birlikte, tek aşamalı tüberkulin testi daha düşük LTBI tanı oranlarıyla sonuçlansa da, tek aşamalı teste dayalı INH tedavisi tüberküloz insidansında bir artışla, yani hastalığın önlenememesiyle ilişkili değildir
- ❑ Ayrıca, bu çalışmada ve önceki çalışmaların bazılarında ana sorun, başlangıçta tüberkulin pozitif olan ve tam bir INH tedavisi alan hastalarda da tüberküloz gelişmesiydi
- ❑ Tüberkulin negatif hastaların bazılarında, muhtemelen halihazırda immünosupresif tedavi alan hastalarda tüberkulin deri testinin düşük hassasiyetinden duyulan endişe nedeniyle, doktorun takdirine bağlı olarak INH tedavisi de verilmiştir

Tartışma

- ❑ Bu hastalardan birinde de tüberküloz gelişmiş, ancak tüberkülin negatif olmasına rağmen göğüs radyogramında fibrotik skarlar görülmüştür
- ❑ Önceki LTBI tedavisine rağmen TNF inhibitörü tedavisi sırasında aktif tüberküloz gelişmesinin birkaç açıklaması olabilir
- ❑ İlk olarak, hastalarla yüz yüze görüşmeler yapılması ve cevaplarının doğruluğundan emin olmaya çalışılmasına rağmen, INH tedavisine uyumları yetersiz olmuş olabilir

Tartışma

- ❑ Bulgular, resmi olarak tüberküloz ilaçları sağlamak ve tüm tüberküloz tedavilerini takip etmekle görevli olan yerel verem savaş dispanserlerindeki hasta kayıtlarıyla teyit etmeye çalışıldı.
- ❑ Kayıtlar, hastalardan dördünün tedavilerine bağlı kaldıklarını ve tedavilerini tamamladıklarını göstermiştir
- ❑ Ancak, üç hastanın ilgili kayıtlarını bulunamadı ve bu nedenle kesin bir sonuç elde edilemedi. LTBI tedavisine tam olarak uyduklarını iddia etmişlerdir.

Tartışma

- ❑ İkinci olarak, hastaların hiçbiri aktif tüberkülozlu hastalarla yakın zamanda temas ettiğini bildirmemiş olsa da, bilinmeyen veya fark edilmeyen temaslar meydana gelmiş olabilir
- ❑ Üçüncü olarak, biyomas kullanımı ve düşük vücut kitle indeksi dahil olmak üzere önceki Türk çalışmalarında tanımlanan tüberküloz için diğer risk faktörleri bu hastalarda tüberküloz gelişimi ile ilişkili olabilir, ancak bu iki parametre çalışma veri tabanında kaydedilmemiştir
- ❑ Dördüncü olarak, Türkiye'de LTBI tedavisi için sadece INH monoterapisi verilmektedir ve INH direnci bir sorun olabilir. Ancak, akciğer tüberkülozu olan ve kültürleri pozitif olan dört hastanın hiçbirinde INH direncine rastlanmamıştır

Tartışma

- ❑ Kılavuzlar, başlangıçta enfekte olmadığı tespit edilen hastalarda LTBI taramasının yıllık olarak tekrarlanmasını önermektedir
- ❑ LTBI olduğu belgelenmiş ve uygun tedaviyi almış hastalar için böyle bir öneri yapılmamıştır; seri IGRA testinin reaktivasyon veya yeni edinim olasılığı yüksek olan hastaların belirlenmesinde yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür
- ❑ Ancak, seri IGRA testi, uygun bir kesme noktasının tanımlanmasındaki sorunlar, değişkenlik ve sıklıkla gözlemlenen dönüşümler ve geri dönüşler nedeniyle ideal olmayabilir (ve sağlık çalışanlarında önerilmemiştir)

Tartışma

- ❑ Türkiye'de yapılan önceki çalışmalardan ayrı olarak, Yunanistan'da yapılan bir başka retrospektif çalışmada, anti-TNF ile ilişkili tüberküloz gelişen 11 hastadan yedisinin INH tedavisi aldığı veya almakta olduğu, ancak yüksek oranda (%20) tedavinin tamamlanamadığı gösterilmiştir
- ❑ Önceki çalışmalarda tüberküloz gelişimi için Behçet hastalığı ve tüberkülin reaksiyonunun 10 mm'den az olması (9), adalimumab kullanımı, erkek cinsiyet ve daha önce tüberküloz öyküsü, infliksimab kullanımı ve 9 aydan kısa LTBI süresi gibi farklı risk faktörleri tanımlanmıştır.

Tartışma

- ❑ Bu çalışmada herhangi bir risk faktörü tanımlanmamıştır: ancak, önceki çalışmalara benzer şekilde. LTBI için uygun şekilde tedavi edilmiş olmalarına rağmen tüberkülin pozitif hastalarda çoğunlukla tüberküloz geliştiğini göstermiştir
- ❑ Dolayısıyla, yeni enfeksiyonları tespit etmek için tüberkülin negatif hastaların yıllık tüberkülin testi ile düzenli takibinin yanı sıra, tüberkülin pozitif hastalar için de benzer bir strateji benimsenebilir
- ❑ LTBI tedavisine rağmen aktif tüberküloz gelişme riski hakkında daha fazla bilgi edinmek ve tüberkülozu önleme vaklasımımızı geliştirmek için bu hastaların belki de 5 yıllık bir süre boyunca yıllık tüberkülin testleri ve/veya IGRA ile daha yakından takip edilmesi gerekmektedir

Teşekkür ederim
Akdamar Adası / Van

