

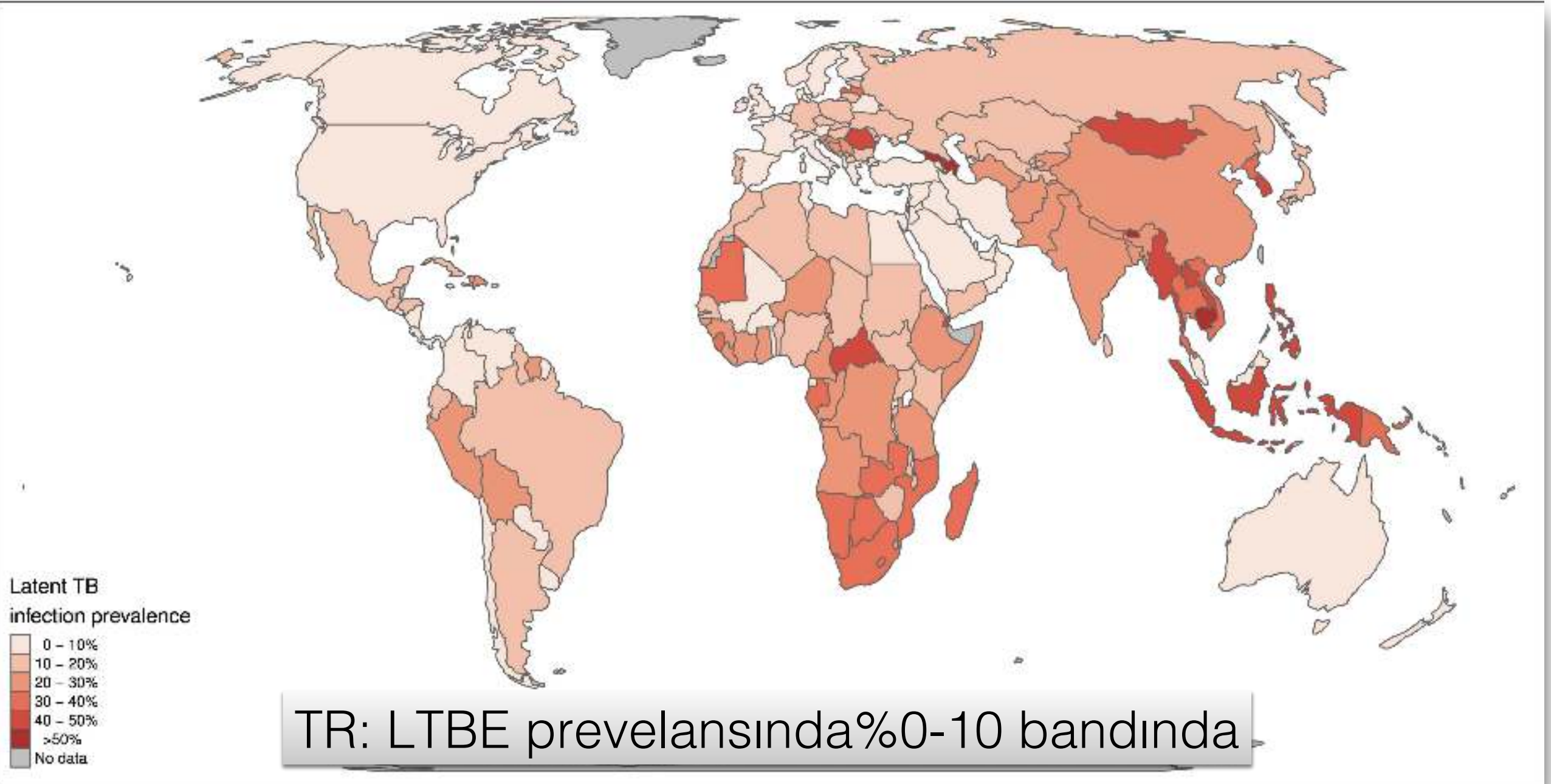


İmmünsupresif Tedavi Başlanacak Hastada Enfeksiyon Yönetimi 'Latent TB'

Alper ŞENER
dr.alpersener@gmail.com

Sunum İçeriđi

- LTBE epidemiyolojisi,
- TNF inhibitörleri -Tb ilişkisi,
- TNF kullanım öncesi tarama,
- TDT veya IGST,
- LTBE tedavisi ve yan etki yönetimi,
- Ufukta ne var?
- Özet



LTBE;

Dünya üzerinde 1.7 milyar insanda olduğu tahmin ediliyor,
Bunların %10'u hayatının bir döneminde aktif TB olma riski var,
Uzun dönemde TB eliminasyonu için asıl hedef kitle



Türkiye

- Yüksek - Üst orta gelişmişlik ölçeğinde
- TB insidansı $< 100/100,000$ = LTBE aktivasyon riski $< \%1$

TNF & Tüberküloz

- Tüberküloz basiline karşı oluşan doğal ve edinsel yanıtta önemli (IL-12 ve IFN gamma gibi)
- Mikobakteriyel öldürme ve granülom oluşumu aynı zamanda granülomun devamını sağlar,
- TNF yanıtı bozulduğunda
 - Granülom sınırlanması bozular, basil çoğalmaya başlar,
 - Çoğalan basil hücresele immün yanıtı uyarır,
 - Reaktivasyon ortaya çıkar,

Anti-TNF'ler?

- Standart tedavilere direnç durumunda,
- RA, JRA, chron, psöriazis, ankilozan spondilit, psöriyatik artrit,
- Monoklonal;
 - Kısmen İnsan (kimerik, fare/insan); İnfliximab
 - Tam insan;Adalimumab, Golimumab
 - Fab (pegile insan);Sertolizumab pegol
- Reseptör füzyon proteini; Etanercept

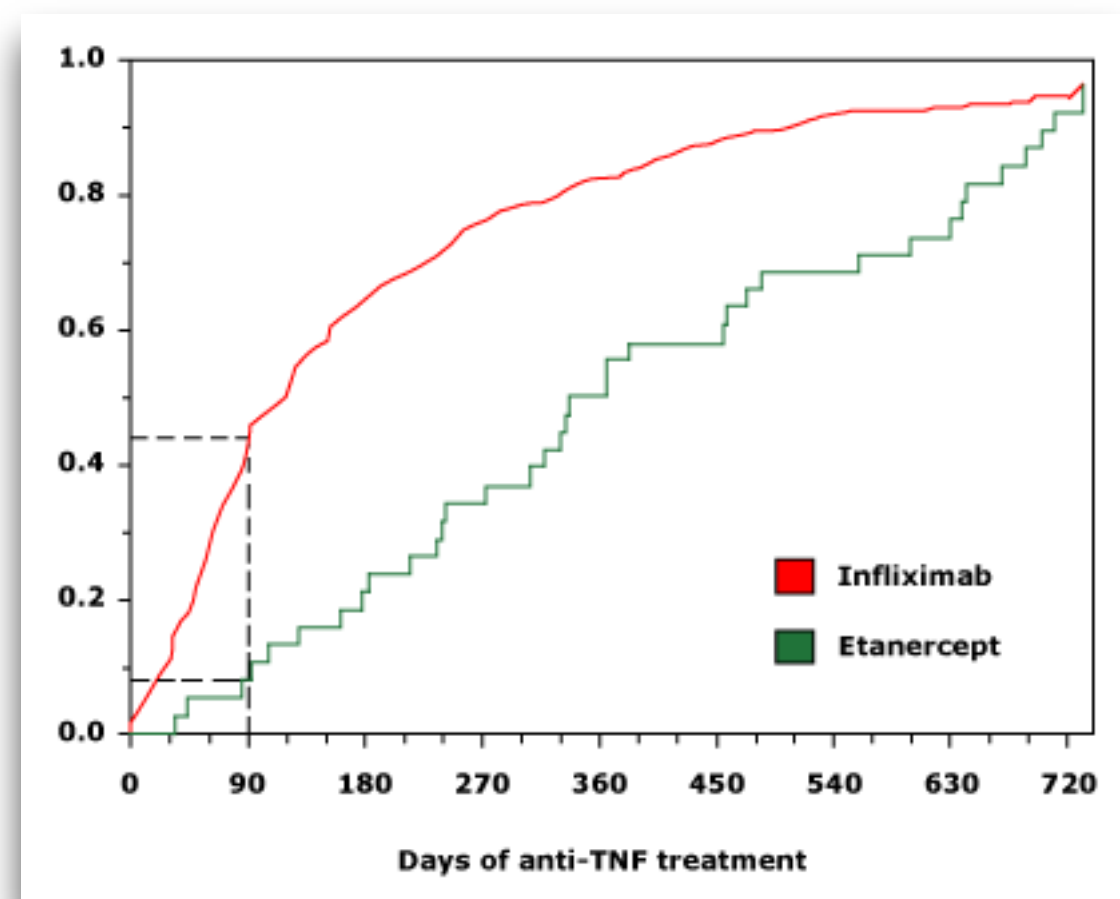
AntiTNF kullanımı & TB

- Risk ortalama 10-20 kat artmıştır,
- Olguların >%60 AC dışı TB,
- Kombinasyon ve ardışık tedavilerde risk daha çok,
- Öyküde geçirilmiş TB varlığında risk daha yüksek,
- Profilaksi ile risk ortadan kalkmaz, yakın takip gerekir,
- Tedavi sonrası bile risk en az 6 ay devam eder,

Sahada nasıl?

- İnfliximab 54/100.000
- Etanercept 28/100.000
- Sertolizumab pegol ?
- Adalimumab 144/100.000
(UK kohortu)

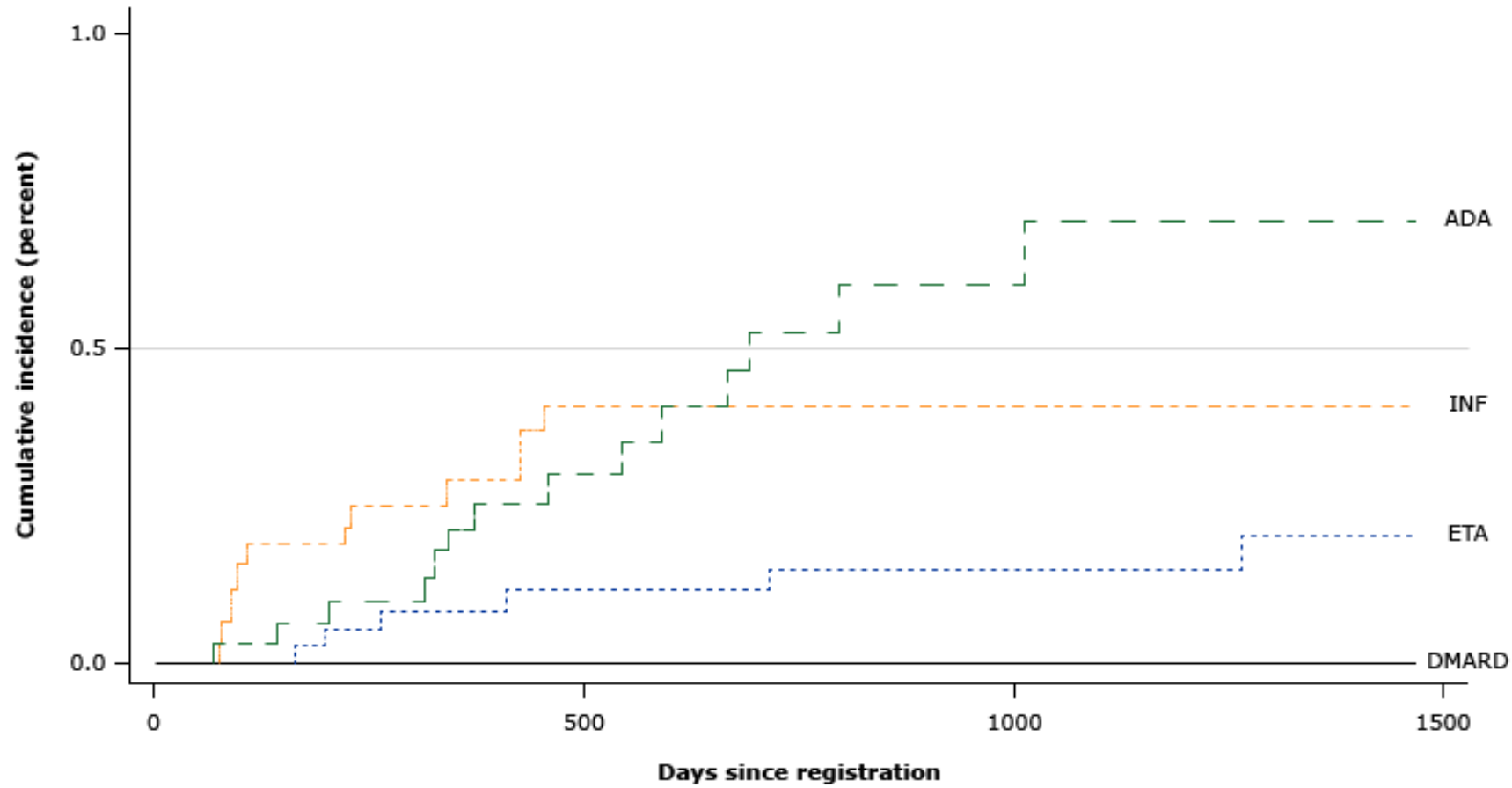
FDA -AERS (Adverse effect reporting system)



Dixon WG, et al. 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). *Rheum Dis.* 2010;69(3):522.

Wallis RS et al Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis.* 2004;38(9):1261.

İlk piyasa çıkıştan sonraki 4 yılda saha çalışması



Drug	Registration (entry to study)	1 year (365 days)	2 years (730 days)	3 years (1095 days)	4 years (1460 days)
DMARD	3232	2652	1839	742	213
ETA	3913	3474	3051	2363	1020
INF	3295	2694	1918	1392	918
ADA	3504	2457	1531	729	247

Cumulative incidence of tuberculosis (TB) following first exposure to anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy (most recent drug model, with person-years censored at death, last returned follow-up form, or date of switching to second anti-TNF). Numbers in table represent the number of patients eligible for follow-up at the specified follow-up time points.

LTBE 4.yıl sonunda riski dağılımı Adalimumab>İnfliximab>Etanercept
1.yıl sonunda İnfliximab>Adalimumab>Etanercept

Risk faktörü	Başka risk faktörü olmadan TB gelişme ihtimali
Yüksek Risk	
• AIDS (CD4<350)	110-170
• HIV	50-110
• Transplant	20-74
• Silikozis	30
• KBY (diyaliz)	10-25
• Baş-boyun malignite	16
• Yakın zamanda TB (<2yıl)	15
• AC grf(+)- granülom dışı	6-19
• TNF inh. kullanımı	1.7-9
Orta Risk	
• KSD ted	4.9
• DM	2-3,6
• Genç yaşta enf. <4y	2.2-5
Hafif artmış	
• Kilo kaybı (ideal kilonun < %85 veya VKI<20)	2-3
• Sigara içimi (1paket/g)	2-3
• AC grf. tek granülom	2
Düşük	
• Enfekte hasta, risk faktörü yok-normal AC grf.	1

AntiTNF öncesi?

- Öykü-FM-Radyoloji TB araması,
- AC grf'de sekel lezyon olanlar izlem,
- Öykü-FM-Radyolojide hiç bir bulgu olmasa dahi 6 ayda bir kontrol,
- Mutlaka LTBE taraması,

Giant Rats Trained to Sniff Out Tuberculosis in

Known for detecting land mines, the rodents could also help detect disease.



Katya Cengel, for National Geographic, 2014, August 2014

EKMUD2018

Dr AŞener

TDT

- Ön kol iç yüzü
- PPD; 5TÜ-0.1cc
- ID; 6-10mm kabarcık
- Endürasyon 48-72 s sonra
- TR'de
 - İmmün suprese >5mm
 - Aşısızda >10mm
 - Aşılıda >15 mm



TDT (mm)	Pozitif değerlendirildiği durum
≥ 5	<ul style="list-style-type: none">• HIV enfeksiyonu• Enfekte hasta ile yakın temas• Anormal AC grf. (TB temasıda fibrotik değişim)• <u>İmmün supresyon (TNF-alfa inh. kemoterapi, organ nakli, KSD tedavisi->15mg/g->1y)</u>
≥ 10	<ul style="list-style-type: none">• Reaktivasyon riski yüksek hastalar- silikozis, KBY, DM, lösemi, lenfoma, başboyun ve akciğer malignitesi• Çocuk hasta <4y• 25/100.000 insidansı ülkeden gelen göçmen• Yüksek riskli yerde çalışma-yaşama (hapishane, hastane, mikobakteriyoloji lab, evsiz veya göçmen barınağı)
≥ 15	<ul style="list-style-type: none">• >4y, sağlıklı, düşük ihtimalle TB teması olan kişi

Yanlış negatif TDT olası sebepleri

Teknik (düzeltilebilir)

Tüberkülin ile ilgili

- Saklanma şartı hasarı (ısı-ışık)
- Kontaminasyon, sulandırma hatası veya kimyasak denatürasyon

Uygulama ile ilgili

- Çok az veya çok derin enjeksiyon
- Sulandırma ve enjeksiyon arası >20 dk süre geçmesi

Okunması ile ilgili

- Deneyimsiz kişi
- Ölçüm hatası

Biyolojik (düzeltilemez)

Enfeksiyonlar

- Aktif TB (ileri evre ise)
- Diğer bakteriyel enfeksiyonlar (tifo,bruselloz, tifüs, lepra, boğmaca)
- HIV enfeksiyonu (CD4<200)
- Diğer viral enfeksiyonlar (kızamık, kabakulak, su çiçeği)
- Mantar enfeksiyonları (blastomycosis)
- Yakın zamanda canlı virüs aşısı (kızamık, kabakulak, poliyo)
- İmmün baskılayıcı tedavi (KSD, TNF-inh,)
- Metabolik hastalık (KBY, ciddi malnütrisyon, stress-yanık)
- Lenfoid doku hastalıkları (lenfoma, lösemi, sarkoidoz)
- Yaş (<6 ay, yaşlılar)

IGST testleri

İyi tarafları

- Test tek aşamalı, tek vizit sonuç
- 24 s içinde sonuç alınabilir
- Tekrarlanan test durumunda sonuç etkilenmez
- Önceden BCG aşılanmasından etkilenmez

Sıkıntılı tarafları

- İşlem 8-30 s içinde tamamlanmalı beyaz kürelere canlı iken
- Kan toplanması, ayrılması sırasında hatalar,
- Pahalı
- Özel gruplarda sınırlı veri-
<5y, yakın zamanda *M.tuberculosis* temaslı hasta, immün baskılanmış hasta

IGST testleri temel farklar

	QuantiFERON	T-SPOT.TB
Yöntem	ELISA	ELISPOT
Örnek	Tam Kan-16 s içinde	Periferik kan MNL-8 s içinde T-hücreleri-30 s içinde
Antijenler	ESAT6, CFP-10, TB7.7	ESAT6, CFP-10
Sonuç birimi	IU/mL	Spot oluşturan birim (sfu)
Pozitif sonuç	>0.35IU/mL ve negatif kontrolün>%25	>8 sfu
Sınır değeri	Yok	5,6,7 sfu

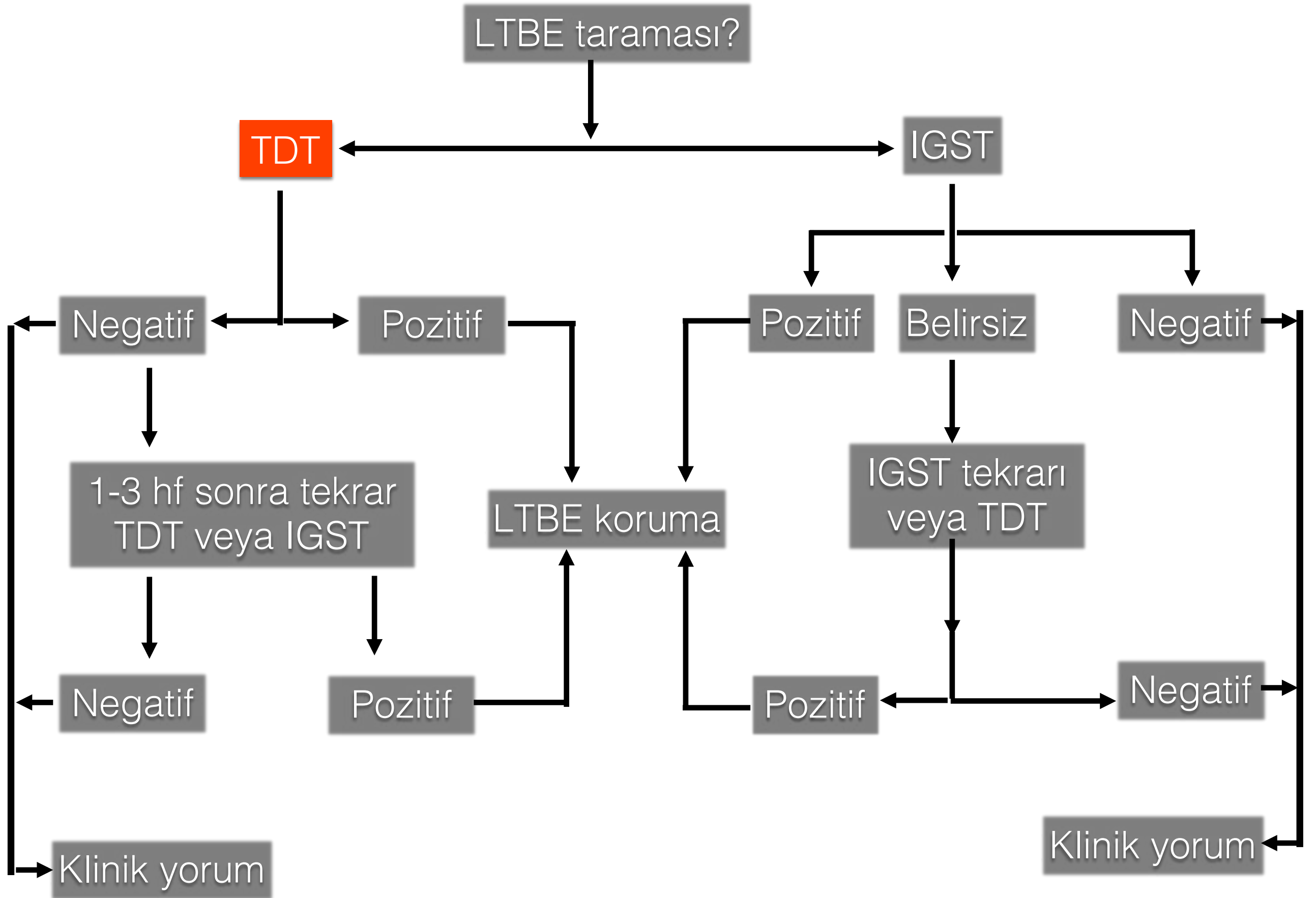
LTBE tanısında özgüllük /duyarlılık ?

	QuantiFERON	T-SPOT.TB	TDT
Duyarlılık*	%80	%90	%80
Özgüllük			
-BCG Aşılı	>%95	>%95	>%60
-BCG Aşısız	>%95	>%95	>%95

*Bağıışıklığı baskılanmışlarda daha düşüktür

IGST testleri ne zaman?

- TDT yerine kullanılabilir- ek olarak değil
- BCG'nin aşılama veya kemoterapi amaçlı kullanıldığı kişilerde
- TDT uygulama ve değerlendirme öyküsü sıkıntılı olan kişilere
- Gebe, sağlık personeli ve aktif TB'lu hastayla yakın temasta aciliyet durumunda
- TDT pozitif ama LTBE açısından emin olunamıyorsa (BCG veya az gelişmiş ülkeden gelme)
- Canlı virüs aşılması günü veya 4-6 hf sonra test yapılabilir
- Su çiçeği aşısından ancak 4 hf sonra yapılabilir



www.tstin3d.com



Review & Analysis:
Stephanie Law, MSc
Dick Menzies, MD, MSc
Madhukar Pai, MD, PhD
Andrea Benedetti, PhD
Design & Programming:
Stephanie Law, MSc

Initial design:
Maha Farhat, MD
Christina Greenaway, MD
Dick Menzies, MD, MSc
Madhukar Pai, MD, PhD
Programming:
Irena Sesartic

V2.0
V3.0

V1.0

Translation:
Chantal Valiquette

Affiliations:

McGill University & McGill University Health Center Montreal Quebec, Canada



McGill



Centre universitaire de santé McGill
McGill University Health Centre

Supported by:



Public Health
Agency of Canada

Agence de santé
publique du Canada



The Online TST/IGRA Interpreter

Version 3.0



The following tool estimates the risk of active tuberculosis for an individual with a tuberculin skin test reaction of $\geq 5\text{mm}$, based on his/her clinical profile. It is intended for adults tested with standard tuberculin (5 TU PPDS, or 2 TU RT-23) and/or a commercial Interferon Gamma release assay (IGRA). For more details about the algorithm used, go to the [About](#) page. The current version of the algorithm contains modifications of the original version, which was detailed in a paper by [Menzies, et al. \(2008\)](#). For further information see [references](#), or contact dick.menzies@mcgill.ca

Results

Once you have completed the form, click on "Submit" and your results will show up in this space.

For inquiries, and suggestions please contact dick.menzies@mcgill.ca.


Please select the best response for each field:


TST Size:

Select... 

Select... 

IGRA Result:

IGRA Not Done 


IGRA Not Done 

Age:

Select... 

Select... 

Age at immigration (if person immigrated to a low TB incidence country):

N/A 

N/A 

Country of birth:

Select... 

Select... 

BCG status: Select... 

Select... 

For more info, visit: [BCG World Atlas](#).

Recent contact with active TB: No Contact 

No Contact 

Please select all the conditions that currently apply to the patient:

(If none of these conditions apply, please leave boxes unchecked)

- | | |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> AIDS | <input type="checkbox"/> Abnormal chest x-ray: granuloma |
| <input type="checkbox"/> Abnormal chest x-ray: fibronodular disease | <input type="checkbox"/> Carcinoma of head and neck |
| <input type="checkbox"/> Chronic renal failure requiring hemodialysis | <input type="checkbox"/> Cigarette smoker(>1 pack/day) |
| <input type="checkbox"/> Diabetes Mellitus (all types) | <input type="checkbox"/> HIV infection |
| <input type="checkbox"/> Recent TB infection (TST conversion \leq 2 years ago) | <input type="checkbox"/> Transplantation (requiring immune-suppressant therapy) |
| <input type="checkbox"/> Silicosis | <input type="checkbox"/> Treatment with glucocorticoids |
| <input type="checkbox"/> Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha inhibitors(e.g. | <input type="checkbox"/> Underweight (< 90 per cent ideal body weight or |

Infliximab/Etanercept)

a body mass index (BMI) \leq 20)

- Young age when infected (0-4 years)
- AIDS
- Abnormal chest x-ray: fibronodular disease
- Chronic renal failure requiring hemodialysis
- Diabetes Mellitus (all types)
- Recent TB infection (TST conversion \leq 2 years ago)
- Silicosis
- Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha inhibitors(e.g. Infliximab/Etanercept)
- Young age when infected (0-4 years)
- Abnormal chest x-ray: granuloma
- Carcinoma of head and neck
- Cigarette smoker(>1 pack/day)
- HIV infection
- Transplantation (requiring immune-suppressant therapy)
- Treatment with glucocorticoids
- Underweight (< 90 per cent ideal body weight or a body mass index (BMI) \leq 20)

The Online TST/QFT Interpreter Results

www.TSTin3D.com

(Version 2.0 March 10, 2011)

Review & Analysis:

Stephanie Law, MSc; Dick Menzies, MD, MSc; Madhukar Pai, MD, PhD

Design & Programming:

Stephanie Law, MSc

Print

Below are the results for a patient with a TST reaction of **10-14 mm** and a **Positive** QFT Test, who is **40** years old, born in **Turkey**, whose BCG status is **Vaccinated age < 2 years**, who has had **no contact** with active TB, and who can be characterized by:

- Tumor Necrosis Factor (TNF)-alpha inhibitors(e.g. Infliximab/Etanercept)

The likelihood that this is a true positive test (PPV) is: **99.26%**

The annual risk of development of active tuberculosis disease is estimated to be **0.53%**.

The cumulative risk of active tuberculosis disease, up to the age of 80, is: **21.24%**

If treated with INH the probability of drug-induced hepatitis is **1.2%** and the probability of hospitalization for drug-induced hepatitis is **0.2%**.

LTBE koruma tedavisi?

- Göğüs hastalıkları veya Enfeksiyon uzmanı,
- Tedaviye başlamadan en az bir ay önce,
- Organ tutulumu ve ciddi hayatı tehdit eden durumlarda her ikisinde birlikte (TNF+antiTb) başlanabilir,
- INH 9 ay, kullanılmadığı durumda RIF 4 ay,
- Anti TNF kesilirse dahi süre tamamlanır,
- Tedavi altında bile TB aktivasyon gelişebilir takip şart,

LTBE koruma Tedavisi?

İlaç	Süre	Doz	Sıklık	Toplam doz
İzoniyazid (INH)	9 ay*	Erişkin:5mg/kg Çocuk:10-20mg/kg Max: 300 mg	Günlük	270
		Erişkin 15mg/kg Çocuk 20-40mg/kg Max:900 mg	Haftada iki	76
	6 ay	Erişkin:5 mg/kg Çocuk: önerilmez Max: 300 mg	Günlük	180
		Erişkin:15mg/kg Çocuk:önerilmez Max: 900 mg	Haftada iki	52

* Özel durumlarda-HIV,malignite, geçirilmiş AC Tb, çocuk

LTBE koruma Tedavisi?

İlaç	Süre	Doz	Sıklık	Toplam Doz
İzoniazid (INH) + Rifapentin (RPT)	3 ay	Erişkin ve >12 y INH: 15mg/kg Max:900mg RPT: 10-14 kg:300mg 14-25 kg:450mg 25- 32 kg:600mg 32-49kg:750mg Max:900 mg	Haftada bir	12
Rifampin (RIF)	4 ay	Erişkin 10mg/kg Max: 900 mg	Günlük	120

Hangisi ?

- CDC ve WHO önerisi 12 dozluk INH+RPT,
- Uygulanması ve hasta uyumu daha kolay,
- Hepatotoksisite az, tedavi tamamlanması daha çok
- >2 y uygun ancak; çalışmaların çoğu >12y,
- Dikkat; HIV(+)'lerde ilaç etkileşimi, INH veya RIF
allerjisi öyküsü, gebe yada gebelik planlayan,
- Maliyet etkin; klinik ziyaret sayısı az
- Ancak diğer seçeneklere üstün denilemez,

Özel durumlarda tedavi

- HIV (+) ve ART alanlarda-INH-9 ay
- HIV(+) ve ART almayanlarda- INH+RPT-12 doz
- Gebede-INH günlük/haftada iki kez+piridoksin
- Gebede veya gebelik planlayanda 12 dozluk rejim önerilmez
- Gebede-ciddi risk olmadıkça tedavi doğum sonrası 2-3 aya ertelenmeli-potansiyel hepatotoksiste
- Emzirmede- INH kontraendike değil
- Emzirmede süte geçen INH miktarı infantın LTBE tedavisine katkısı olmaz

Özel durumlarda tedavi

- <5y çocuklarda yakın zamanda enfekte oldu ise LTBE gelişme riski yüksektir
- 2-11y arasında tercih edilen- 9ay günlük INH
- Küçük çocuklarda (<2y) 12 dozluk rejim tercih edilmez
- Çocuklarda yan etki daha az görülür (hepatotoksisite)

Yan etkiler-INH

- %10-20 asemptomatik, KCFT artışı,
- Semptomatik artış KCFT NÜSX 3 ve asemptomatik artış KCFT NÜS X5 kat olursa kesilmeli
- Klinik hepatotoksisite %0.1 oluşur,
- Alkol kullanımı yada Krn.KC hasarı zemini hepatotoksik etkiyi arttırır,
- Periferik nöropati %0.2 olur,
- Nöropati- DM, HIV, alkolizm, hemodiyalizde sık olur, piridoksin verilir

Yan etkiler-RIF/RPT

- Asemptomatik hiperbürubinemi %0.6
- RIF+INH kombinasyonunda daha sık
- RIF-Cilt reaksiyonu %6, peteşi, purpura, trombositopeni, kas iskelet tutulumu varsa kesilir,
- GİS semptomları,
- İdrarda ve terde renk değişimi,
- RIF ve RPT pek çok ilaçla etkileşebilir;metadon, warfarin, OK'ler, fenitoin
- RIF **X** ART tedavi; rifabutine değişim gerekli- 4 aylık tedavide

AntiTb ilaç 3nccesi

- KCFT
- Hemogram
- HIV durumu
- Krn KC hastalığı 3yküsü-lab testleri
- D3zenli alkol kullanımı
- Gebelik durumu
- Kullandığı ilaçlar



Deđerlendirilmeli

İzlemde-hasta için uyarı!

- Ateş
- İdrarda koyulaşma
- İkter
- Döküntü
- Parestezi (el-ayakta)
- >3g yorgunluk, halsizlik
- Artralji
- Bulantı-kusma
- Ciltaltı kanama



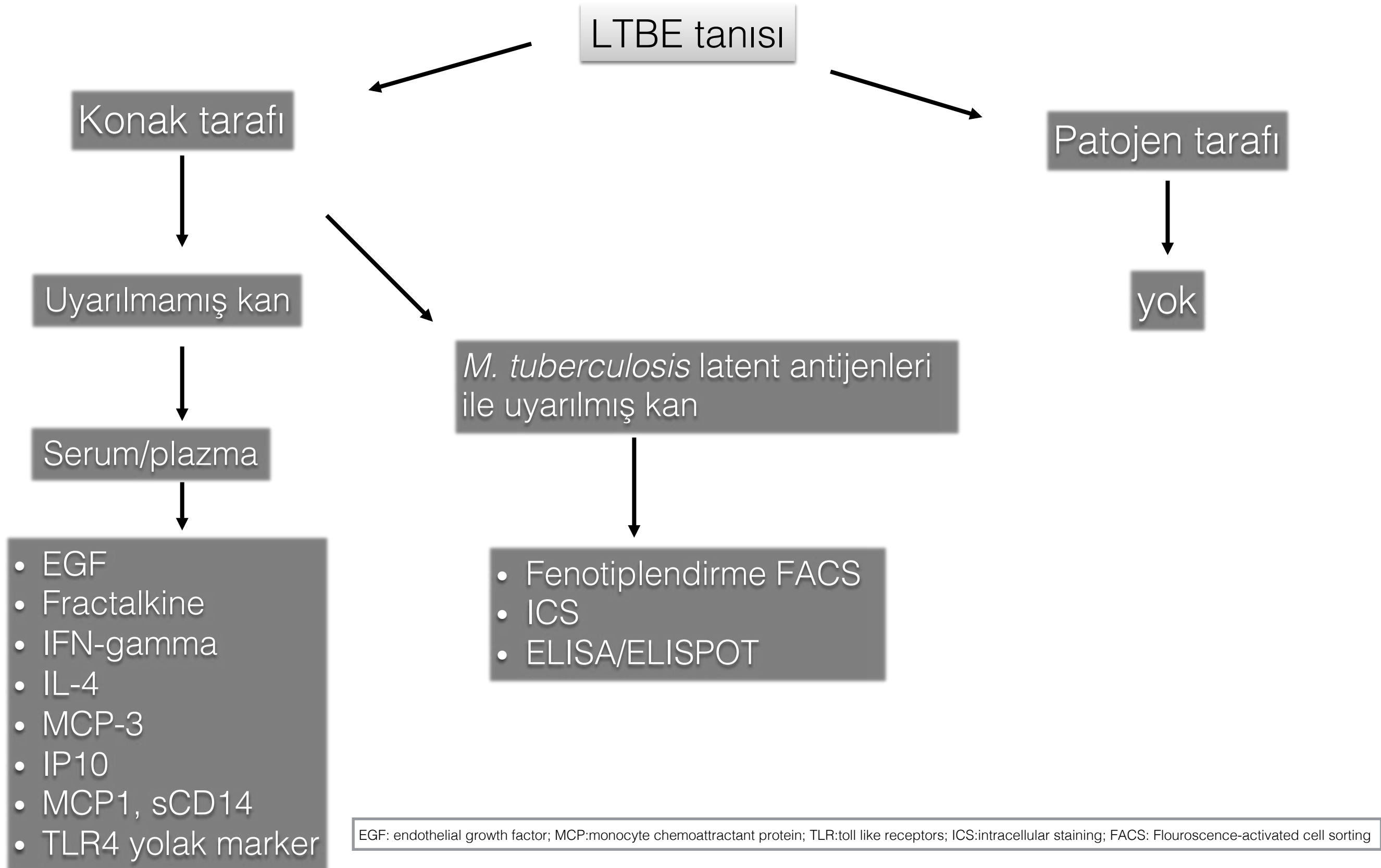
Doktora başvurun

LTBE-Ufuktaki Tanı Metodları

C-Tb Cilt Testi- 21.yüzyılın TB tanı testi

- IGRA ve TDT uygulama ve değerlendirme zorluğu
- Geçirilmiş enfeksiyon ve Aşılılarda yanlış pozitif reaksiyon
- IGRA - TDT kombinasyonu olabilir mi?
- C-Tb (rekombinant ESAT-6 ve CFP-10)
- Uygulama prensibi aynı-değerlendirme daha kolay, endürasyon daha keskin
- IGRA testlerine göre maliyet çok ucuz-özellikle immün baskılanmadan etkilenmiyor (HIV)
- Aşılı olma durumundan etkilenmiyor
- Sensitivite ve spesifite IGRA ile aynı

LTBE-Ufuktaki Tanı Metodları



Şema değiştirilerek alınmıştır: Goletti D et all. Tuberculosis biomarkers:from diagnosis to protection. Infect Dis Reports 2016; 8: 6568.

Özet olarak

Risk grubundaki kişiye TB semptomu var mı?

Var

Yok

TB ve diğer hastalıkları araştır

TDT veya IGST

Negatif

Pozitif

TB taraması
(6 ayda bir)

Anti TNF tedavi

LTBE koruma

TB saptandı

LTBE taraması
(yılda bir)

1 ay sonra TNF
tedavisi

4'ü antiTB ted.

Pozitif

LTBE koruma

- Öksürük,
- Hemoptizi
- Ateş,
- Kilo kaybı
- Göğüs ağrısı
- Nefes darlığı
- Gece terlemesi
- Halsizlik
- HIV test durumu

Eve Gidecek Mesajlar

Ülke Grubu	Riskli Popülasyon	Test Algoritmi	Tedavi Seçeneği
Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkeler (<i>TB ins <100/100.000</i>)	<ul style="list-style-type: none">• HIV (+)• Çocuk/erişkin aktif TB ile temasta bulunan• Yüksek klinik risk (silikozis, TNF-inh, diyaliz, transplant)	<ul style="list-style-type: none">• Aktif TB ekarte edilmeli• TDT veya IGST testi pozitifliği	<ul style="list-style-type: none">• INH- 6ay• INH-9 ay• Haftalık INH +Rifapentin-3ay• INH+RIF-3-4ay• RIF-3-4 ay
Kısıtlı kaynaklı ve gelişmemiş ülkeler (<i>TB ins >100/100.000</i>)	<ul style="list-style-type: none">• HIV(+)• <5y aktif TB ile temas	<ul style="list-style-type: none">• Aktif TB ekarte edilmeli• LTBE tedavisi için teste gerek yok (HIV hariç)• IGRA değil TDT kullanılmalı	<ul style="list-style-type: none">• INH-6 ay



Öğretilmeyen, öğrenilemeyen tek şey koşulsuz sevgidir.
Bunu bize hissettiren annelerimizin günü kutlu olsun