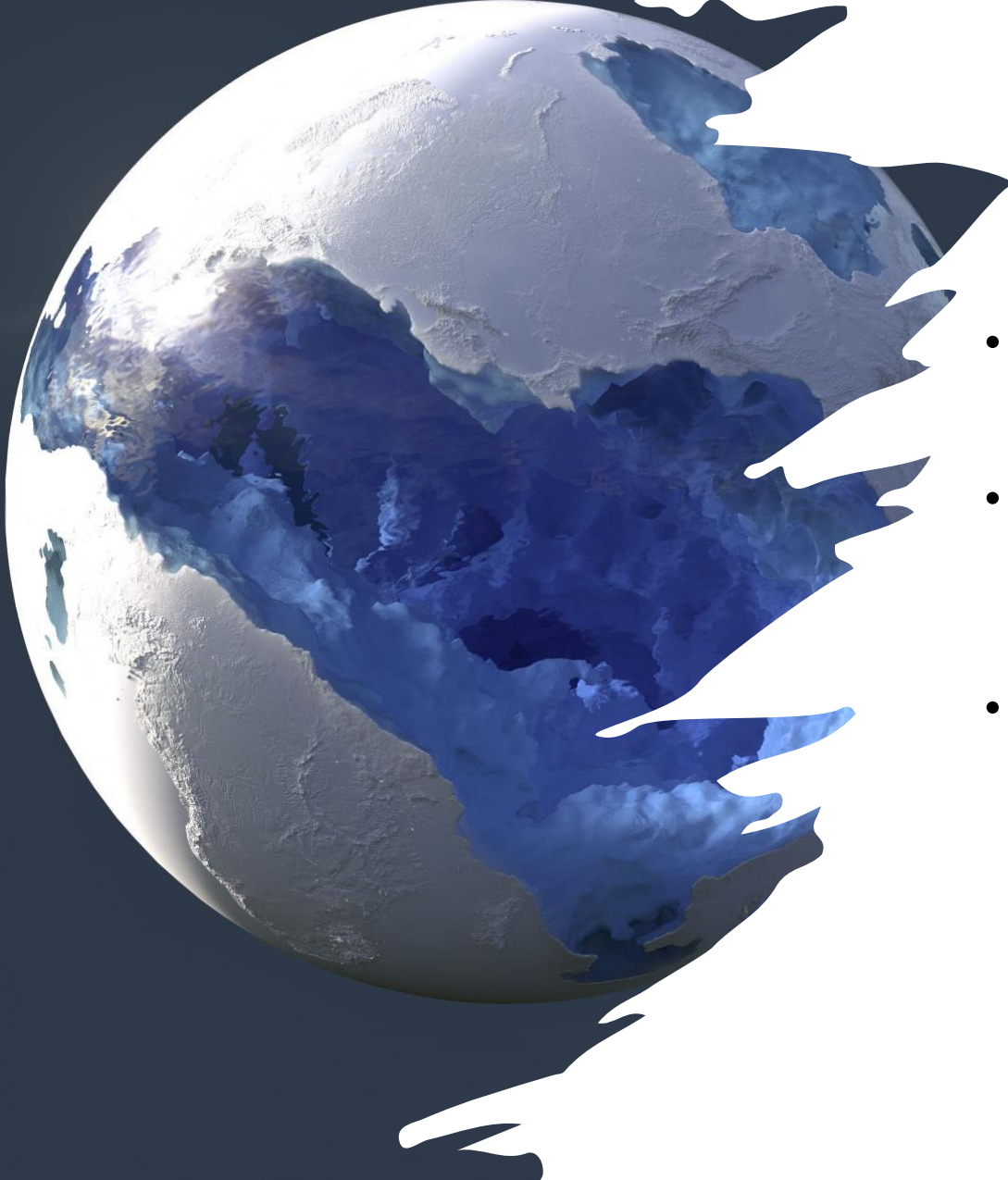


LATENT TÜBERKÜLOZ

Dr. Seyit Ali BÜYÜKTUNA
Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi
EKMUD-2024

LTBE TANIM

- WHO:
 - Aktif tüberkülozun
 - Klinik
 - Radyolojik
 - Mikrobiyolojik bulgusu yok
- *Mycobacterium tuberculosis* antijenlerine karşı kalıcı immün yanıt varlığı
- Bulaştırıcı değil
- Yeni tüberküloz hastalığı için bir rezervuar



LTBE neden önemli?

- Dünya nüfusunun 1/4'ü MTB ile enfekte
- Enfekte kişi yaşamı boyunca %5-15 TB hastalığına aktive olma riski taşır
- Aktivasyon enfeksiyonu takiben
 - İlk iki yıl içinde % 5
 - Yaşamı boyunca hastalık yapma olasılığı %10-15



LTBE TARAMASI

TANI

- ✓ Subklinik seyrettiđi için LTBE'yi yakalamak olası değil
- ✓ Altın standart bir test yok
- ✓ Hücresel immun yanıtın gösterilmesi esasına dayanır
- ✓ Enfeksiyondan 6-8 hafta sonra pozitifleşir



TANI

- LTBE tanısı
 - Tüberkülin Deri Testi (TDT)
 - İnterferon Gama Salınım Testleri (İGST)
 - T-SPOT.TB (ELISPOT)
 - QuantiFERON-TB Gold In-Tube (QFT-GIT) (ELISA)
- TDT veya İGST seçimi
 - Ulaşılabilirlik
 - Maliyet gibi faktörlere göre karar verilmelidir

LTBE Taraması Önerilen Erişkin ve Çocuklar

LTBE Taraması Önerilen Erişkinler	LTBE Taraması Önerilen Çocuklar	LTBE Tarama Düşünülmeli Gereken Erişkinler	LTBE Taraması Yapılmaması Önerilen Erişkinler
<ul style="list-style-type: none">• HIV pozitifler• Akciğer TB hastasıyla temashılar• Anti-TNF tedavi başlanacak olanlar• Bir aydan uzun 15 mg/gün ve üzeri prednisolon eşdeğeri dozda KS kullanacaklar• Diyaliz hastaları• Solid organ veya hematolojik transplantasyon planlanan hastalar• Silikozisli hastalar	<ul style="list-style-type: none">• TB enfeksiyon riski yüksek ülkede doğmuş olmak• TB enfeksiyon riski yüksek ülkeyi ziyaret etmek• Aktif TB hastası ile yakın temas• Mahkum, evsiz, HIV pozitif veya ilaç bağımlısı kişilerle vakit geçirme• İmmünsüpressör tedavi almak• Çiğ süt veya pastörize edilmemiş peynir kullanımı	<ul style="list-style-type: none">• Mahkumlar• Sağlık çalışanları• TB yükü ağır ülkelerden göçmenler• Evsizler• Madde bağımlıları	<ul style="list-style-type: none">• DM• Alkolikler• Tütün kullananlar• Düşük kilolular

TEST ÖNERİLERİ

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 düşünülen bazı gruplarda İGST kullanılması önerilir.
 - Sağlık çalışanlarının ilk işe giriş muayenesinde
 - Anti-TNF kullanacaklarda
- TDT pozitif veya negatif bazı gruplarda, diğer tanısal testlerle birlikte yardımcı test olarak aktif TB tanısında İGST kullanılabilir;
 - Çocukluk çağı tüberkülozu
 - Akciğer dışı TB şüpheli hasta

TDT



- PPD: Saflaştırılmış protein türevi
- 5 TÛ→0,1 ml
- Sol önkol 2/3 üst kısım
- İntradermal
- 6-10 mm çaplı bir kabarcık
- Enfeksiyon veya BCG yoluyla basille karşılaşma
- Tüberküline karşı geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonu
- 48-72 saatte maksimum reaksiyon



T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI

TÜBERKÜLOZ TANI VE TEDAVİ REHBERİ

2. BASKI

Ankara - 2019

BCG'lilerde

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.

BCG'sizlerde

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.

TB ile infekte kişilerin %98'i 5 mm veya daha büyük; %90'dan fazlası 10 mm veya daha büyük; %50-60'ı 15 mm veya daha büyük çaplı tüberkülin reaksiyonu gösterir. TDT'nin pozitiflik sınırını belirlerken taranan popülasyonun özelliğine göre karar verilmelidir.

TDT ile yařanan SORUNLAR

- Yalancı pozitif ve yalancı negatif sonuçlar nedeniyle sorun
- İkinci test (Boosting etki) veya IGBT ile dođrulama gerekebilir

TDT yalancı pozitiflik


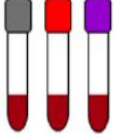
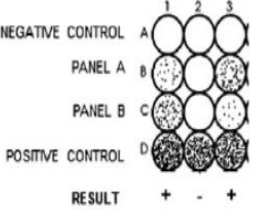
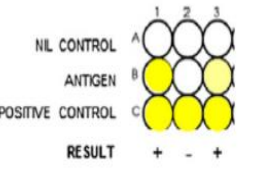
- BCG aşılama
 - BCG'nin TDT pozitifliğine etkisi uygulama sonrası 10 yıl devam eder
- TDM enfeksiyonu
- Teknik hata

TDT yalancı negatiflik

- Enfeksiyonlar
 - Aktif TB, HIV (CD4 < 200), bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonlar...
- Yakın zamanda canlı viral aşı (kızamık, kabakulak, su çiçeği)
- İmmünsüpresif ilaçlar (KS, anti-TNF)
- Metabolik hastalıklar (KBH, malnutrisyon, stres, cerrahi, yanık)
- Lenfoid organ hast. (Lenfoma, KLL, sarkoidoz)
- Yaş < 6 ay, yaşlı kişiler
- Çok uzun zaman önce enfekte olma
- Teknik hata (solüsyon, uygulama ve okuma ilgili sorunlar)

İGST yöntemleri

- Aktif kullanımda iki tip İGST bulunmaktadır:
 - **ELISA temelli testler:**
 - Tam kan örneğinde IFN γ düzeyini ölçer
 - Quantiferon-TB Testi
 - Geliştirilmiş versiyonları
 - Quantiferon-TB GOLD
 - Quantiferon-TB Gold in Tube
 - **ELISPOT temelli testler:**
 - Periferik kan mononükleer hücreleri kullanılarak antijene spesifik IFN γ üreten T-hücrelerini sayar
 - T-SPOT TB testi

	TSPOT.TB	QuantIFERON Gold In-Tube
Day 1	Sample collection  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 + - +

Quantiferon-TB GOLD Test (QFT-G)

- İn vitro test, antijen olarak
 - MTB özgül RD1 “region of difference” (farklılık bölgesi) bölgesindeki genler tarafından kodlanan
 - Early secretory antigenic target (ESAT-6)
 - Culture filtrate protein-10 (CFP-10) proteinleri kullanılır
- IFN γ yanıtını doğru ölçebilmek için
 - Canlı lökositleri içeren taze kan örneği gereklidir
- Hemen laboratuvara ulaştırılmalı
- Hücre plağına dağıtılması ve antijen ilave edilmesi gereklidir

Quantiferon-TB GOLD in Tube Test (QFT-GIT)

- Kullanılan antijenler özel tüplerde hazır olarak bulunur
- Kan direkt olarak bu tüplere alınır
- Alınan kan örneğinin hemen bekletilmeden laboratuvara ulaştırılması zorunluluğu ortadan kalkmıştır

T-SPOT.TB Test

- Test prensibi
 - *Periferik mononükleer hücrelerinin in-vitro şartlarda özgül antijenlerle uyarılır*
 - *IFN γ salan hücrelerin sayısını ELISA yöntemi ile belirlenir*
- Doğrudan T hücreleri ile çalışılır
- Serum İGTS testlerinden üstün
- Yanıltıcı reaksiyonlardan uzak
- İmmun yetmezlikli hastalarda duyarlılığı daha yüksek
- Sensitivitesi %95.6
- Spesifitesi ise: %97.1-99

İGST avantajları

- BCG'den etkilenmez (intravezikal olan da dahil)
- TDM'lerde etkilenmez
 - *M. marinum*, *M. kansasii*, *M. szulgai*, *M. flavescens* hariç
- Okuyucuya bağımlı değil, objektif değerlendirme
- Tek vizit, 24 saatte sonuç
- “Boosting effect” yok

İGST dezavantajları

- HIV ve aktif TB hastalığı duyarlılığı azaltır
- Seri ölçümlerde sonuçlar farklı çıkabilir (% 6-8)
- Konversiyon, reversiyon demek için optimal eşik değer belli değil
- Maliyet yüksek, ekipman ve taze kan gerekli

TDT mi? İGST mi?

TDT ne zaman tercih edelim?

- 5 yaş altı çocuklar
- Sağlık çalışanları
- Mahkumlar
- Hapishane personeli gibi henüz enfekte olmamış kişiler
- Yeni enfeksiyonun takibi amacıyla tekrarlayan testlerin yapılması gerekliliği

İGST ne zaman tercih edelim?

- BCG aşısı yaptıran kişiler
- TDT sonucunu değerlendirmek üzere ikinci kez için gelmesi zor olabilecek kişiler
- Evsizler, madde bağımlıları, hareket halindeki göçmenler...
- İmmünsüpresif durumlarda
- İmmün yetmezliklilerde yalancı negatif ve belirsiz sonuçlar alınabilmektedir
- Negatif İGST, TB enfeksiyonunu dışlamaz

TDT ve İGST

Hangi durumlarda birlikte kullanılım?

- İGST belirsiz
- TDT negatif BCG aşılı 5 yaş altı çocuk
- İlk test (TDT/İGST) negatif ve enfeksiyon riski ve beklentisi yüksek ise
- Bulaştırıcı TB hastasıyla temaslı
 - HIV(+)
 - 5 yaş altı çocuk
 - Anti TNF tedavi alacak kişi gibi yüksek riskli bireylerde
- BCG'ye bağlı TDT pozitifliğini öne sürerek LTBE tedavisi istemeyen sağlık çalışanları

TDT/İGST tekrar yapılmalı mı?

- TB aktivasyon riski taşıyan bir kişi
- İlk tarama testi olarak yapılan TDT negatif ise
 - Hemen İGST veya
 - 1-3 hafta içinde TDT ile boosting araştırılmalıdır

TDT/İGST tekrar yapılmalı mı?

- TDT/İGST ile LTBE negatif kişi
- Yeniden bulaştırıcı bir TB hastasıyla temas öyküsü tanımladığında ikinci bir tarama (TDT/İGST) gerekir

TDT ve IGST sonuçları ne kadar uyumludur?

- Ev içi temaslıların taramasında
 - TDT pozitifliği %75; IGST pozitifliği ise %73
- İndeks olgunun balgam ARB pozitifliği ve aerosol koloni sayısı ile temaslılarda iki testin pozitifleşmesi arasında da anlamlı fark yok
- TDT ve IGST arasında uyumsuzluk
 - %18 olmakla birlikte; altı hafta içinde bu oran %8
- LTBE saptamada oranları birbirine benzer

TANIDA YENİLİK NE VAR?

- 2021, DSÖ, immünolojik MTB antijen bazlı cilt testini savunan kılavuzlar
- Cilt testi platformunu İGST'nin özgüllüğü ile birleştiren
- Spesifik MTB antijenlerine dayanan cilt bazlı testler
 - C-Tb
 - Dia-skin test
 - EC-skintest
- Testlerin özgüllüğü, pediatrik popülasyonda ve HIV ile ko-enfekte olanlarda IGRA'nın özgüllüğüyle benzer



LTBE TEDAVISI

Her LTBE tedavi edilmeli mi?

- LTBE taraması ve tüm enfekte olanlara dönük LTBE tedavisi maliyet etkin değildir
- Aktif hastalığa dönüşme riski taşıyan gruplara dönük LTBE tarama ve tedavisi önerilmektedir

LTBE TEDAVİSİ VERİLMESİ ÖNERİLEN GRUPLAR

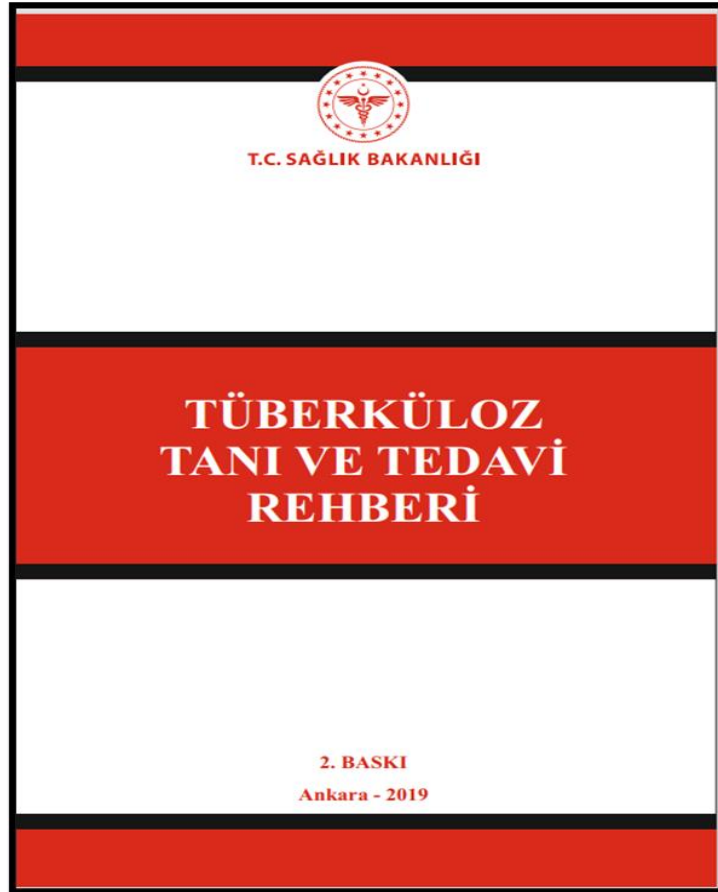
- Temaslılar
 - 15 yaş ve altında TDT/IGST bakılmaksızın
 - 16-35 yaş LTBE saptanırsa
 - 36 yaş ve üzerinde risk/yan etki karşılaştırması ile
- 15 yaş ve altında LTBE saptananalar
- Son iki yılda TDT konversiyonu olanlar
- Grafide TB sekeli (+), hasta olmayan/tedavi almamışlar
- İmmünsüpresifler
- HIV (+), anti TNF tedavi, KS tedavi, diyaliz, transplantasyon, silikozis

İL AÇ REJİM LERİ

TEDAVİ

Treatment Line	Drug	Target	Daily Dose Active TB	Daily Dose LTBI
First line	Ethambutol	Arabinogalactan biosynthesis	15–25 mg/Kg	15–20 mg/Kg
	Isoniazid	Mycolic acid biosynthesis	5 mg/Kg	5–10 mg/Kg
	Pyrazinamide	Energy metabolism	30 mg/Kg	20–25 mg/Kg
	Rifampicin	RNA synthesis	10 mg/Kg	10 mg/Kg
	Rifapentine	RNA synthesis	900 mg/weekly	20 mg/kg
Second line	Delamanid	Mycolic acid biosynthesis	200 mg/day	100 mg/day
	Moxifloxacin	Inhibition of DNA Gyrase	7.5–10 mg/Kg	400–500 mg/day
	Levofloxacin	Inhibition of DNA Gyrase	15 mg/Kg	10–15 mg/Kg

LTB İLAÇ TEDAVİSİ DOZU VE SÜRESİ



Günlük INH, 6 veya 9 ay	Yetişkin: 5 mg Çocuk: 10 mg (7-15 mg)	300 mg
Günlük RIF, 4 ay	Yetişkin: 10 mg Çocuk: 15 mg (10-20 mg)	600 mg
Günlük INH + RIF, üç ay	INH Yetişkin: 5 mg Çocuk: 10 mg (7-15 mg) RIF Yetişkin: 10 mg Çocuk: 15 mg (10-20 mg)	INH: 300 mg RIF: 600 mg
Haftalık RPT + INH, üç ay (12 doz)	Yaş ≥ 12: INH 15 mg Yaş 2-11: INH 25 mg RPT 10,0-14.0 kg 300 mg 14,1-25.0 kg 450 mg 25,1-32.0 kg 600 mg 32.1-49.0 kg 750 mg ≥ 50.0 kg 900 mg maksimum	INH: 900 mg RPT: 900 mg

TEDAVI

Table 3. Second- and third-phase pharmacological agents with intracellular activity against MTB.

Drug	LTBI Activity	References
OPC-167832	The intracellular activity recorded against the H37Rv strain was 0.0048 µg/mL, and 0.0027 µg/mL for the Kurono strain, demonstrating a superior efficacy compared with RIF	[88,89]
Sutezolid	It boasts a safety profile that surpasses that of linezolid, with an intracellular MIC of 0.05 µg/mL, and additionally exhibits a pronounced cumulative effect.	[91]
BTZ-043	It has shown efficacy against MTB MDR and XDR strains at concentrations ranging from 1 to 30 ng/mL, uniquely accumulating in foamy macrophages and adeptly penetrating necrotic nuclei.	[92–94]
Delpazolid	It manifests intracellular activity in bone marrow-derived macrophages. Its anti-MTB potency parallels that of Linezolid at 1 ng, yet it surpasses Linezolid's efficacy at a concentration of 1 µg.	[96]
Telacebec	Telacebec's antimycobacterial activity remains consistent regardless of the mycobacterial replication state. Notably, exhibited intramacrophagic antimicrobial activity against MTB H37Rv with an MIC50 of 0.28 nM.	[97–99]
SQ109	In studies involving peritoneal macrophages infected with MTB H37Rv, SQ109 at a concentration of 0.39 µg/mL over 24 h significantly reduced MTB colony-forming units to less than 10,000.	[101]
Bedaquiline	It demonstrates an eminent ability to eradicate MTB, MDR-TB, XDR-TB, and IR-TB. Its swift sterilizing action also affords it activity against LTBI.	[102–104]
Delamanid	In assays with THP-1 cells, it exhibited activity against intracellular mycobacteria at a concentration of 0.1 µg/mL after 4 h, positioning it as 30 times more potent than RIF in the treatment of LTBI.	[107]
Pretomanid	Following a 4 h exposure of THP-1 macrophages infected with MTB to pretomanid, there was an effective eradication of LTBI at concentrations akin to those of INH.	[111]

LTBE tedavisi

- En çok kullanılan ve etkinlik/yan etki/maliyet etkinlik en fazla veri
 - 6 aylık INH
- Çocuklarda, fibrotik lezyonu olanlarda ve anti-TNF tedavi alacaksa
 - 9 ay INH

LTBE tedavisi

- 6 aylık INH→9 aylık INH tedavisine yakın koruma sağlar
 - Hasta uyumu daha iyi
- LTB (+) HIV (+) olgularda 36 ay INH tedavisinin 6 aylık INH tedavisine oranla aktif TB gelişme riskini %38 daha fazla azaltır

LTBE tedavisi

- Meta-analiz raporları
 - En az 3 ay RIF içeren LTBE rejimlerinin (tek başına RIF veya RIF+INH), INH rejimlerinden daha etkin
- INH dirençli suş veya INH'ı tolere edemeyen kişilerde 4 ay RIF

ÇİD-TB TEMASLILARINDA LTBE TEDAVİSİ

- 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: Moksifloksasin ya da levofloksasin 9 ay önerilir.
- Alternatif: Kinolon + etambutol
- Kinolon dirençli olgularda: Duyarlı iki ilaçla 6-12 ay tedavi

Koruyucu tedavi verilmeyen temaslılar 2 yıl süreyle 3 ay aralarla periyodik olarak izlenir

ÖZEL DURUMLAR



TRANSPLANTASYON

Solid organ nakli

- Solid organ nakli için hem alıcı hem de vericide LTBE taraması yapılmalıdır
- Nakil öncesinde vericide aktif TB dışlanır
- Bu mümkün olmazsa alıcı nakil sonrasında TB aktivasyonu açısından çok yakın takip edilmelidir

Treatment of latent TB Infection and the risk of tuberculosis after solid organ transplantation: Comprehensive review

Cybele Lara R. Abad , Paul J. Deziel, Raymund R. Razonable

- 9 vaka, 41 kohort çalışması ve 6 RKC
- LTBI tedavisi alan nakil hastaları arasında TB hastalığında anlamlı azalma
- LTBI tedavisinden sonra %2,1 SOT hastasında TB gelişmiş

**Can I
Breastfeed if i am
been Diagnosed with
Tuberculosis**



GEBELİK ve EMZİRME



Gebe ve Emziren Anne

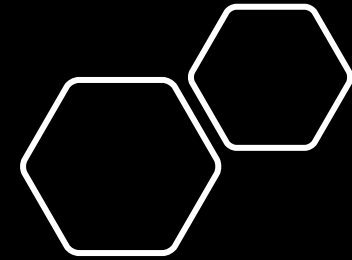
- Gebelikte LTBE tedavisi kararı:
 - Gebe ve bebeğinde TB hastalığı gelişme riski
 - Bebeğe ağır TB hastalık formları (miliyer TB, menenjit TB) gelişme riski
 - Gebede tedaviye bağlı artmış hepatotoksisite gelişme riski
 - Risk/yarar analizine göre karar verilmeli

Gebe ve emziren anneler

- Gebelerde LTBE taraması endike ise TDT ve IGST kullanılabilir
- LTBE tedavisi için INH alan anne bebeđini emzirebilir
- INH anne sütünne geđer, ancak bebeğe geđen miktar bebeđin tedavisi için yeterli değildir
- Periferik nöropati yan etkisini önlemek için mutlaka B6 ilave edilmelidir

Tuberculosis and HIV Co-infection

Deadly Human Syndemic



HIV ve LTBE

- HIV enfeksiyonu tanısı alanların tümünde LTBE araştırılmalıdır
- Latent tüberküloz saptanmayan kişilerde CD4 T lenfosit sayısı $<200/ \text{mm}^3$ ise ve yakın zamanda TB kültürü pozitif hasta ile temas öyküsü yoksa ART başlandıktan sonra CD4 T lenfosit sayısı $>200/\text{mm}^3$ 'e yükseldiğinde LTBE tekrar test edilip, ilk testin gerçek negatifliği doğrulanmalıdır

BİYOLOJİK AJAN KULLANAN HASTALAR

Recommendation

2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI ve TB RİSKİ

- Romatolojik hastalarda TB gelişme riski artar
- Biyolojik ajanların kullanımını da TB riskini artırır
- Biyolojik ajanlar TB'e karşı etkilerini
 - T lenfositler, NK hücreler, makrofajlar, dentritik hücreler, CD4 hücrelerine etki ederek IFN-gama, TNF-alfa, IL-12, IL-23, IL-6, IL-17 ve IL-1 β sitokinleri aracılığıyla yapmaktadır

Recommendation

Table 1 The EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

Overarching principles	LoE	GoR	LoA mean (SD)
(A) The risk of chronic and opportunistic infections should be considered and discussed with all patients with AIIRD prior to treatment with csDMARDs, tsDMARDs, bDMARDs, immunosuppressants and/or glucocorticoids and reassessed periodically.	NA	NA	9.5 (1.0)
(B) Collaboration between rheumatologists and other specialists including but not limited to infectious disease doctors, gastroenterologists, hepatologists and pulmonologists is important.	NA	NA	9.6 (0.8)
(C) Individual risk factors should be considered in the decision for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections and reassessed periodically.	NA	NA	9.8 (0.7)
(D) National guidelines and recommendations, among other country/region-level factors pertaining to endemic infectious diseases, should be considered.	NA	NA	9.7 (0.8)
Recommendations			
(1) Screening for latent tuberculosis is recommended in patients prior to starting bDMARDs or tsDMARDs*. Screening should also be considered in patients with increased risk for latent tuberculosis prior to starting csDMARDs, immunosuppressants* and/or glucocorticoids (according to dose and duration).	2b 5*	B D*	9.5 (0.9)
(2) Screening for latent tuberculosis should follow national and/or international guidelines and would typically include a chest X-ray* and Interferon-gamma release assay over tuberculin skin test where available.	2b 5*	B D*	9.5 (0.8)
(3) Choice and timing of latent tuberculosis therapy should be guided by national and/or international guidelines. Special attention should be given to interactions with drugs commonly used to treat AIIRD.	5	D	9.3 (1.4)
(4) All patients being considered for treatment with csDMARDs, bDMARDs, tsDMARDs*, immunosuppressants* and glucocorticoids (according to dose and duration) should be screened for HBV.	2a 2b*	C C*	9.1 (1.3)
(5) Screening for chronic hepatitis C should be considered in patients prior to starting csDMARDs, bDMARDs, tsDMARDs*, immunosuppressants and glucocorticoids* (according to dose and duration). Screening is recommended for patients with elevated alanine aminotransferase or those with known risk factors.	2b 5*	C D*	9.0 (1.3)
(6) Screening for HIV is recommended prior to treatment with bDMARDs and should be considered prior to treatment with csDMARDs, tsDMARDs, immunosuppressants and glucocorticoids (according to dose and duration).	5	D	8.9 (1.6)
(7) All patients commencing csDMARDs, bDMARDs, tsDMARDs, immunosuppressants and/or glucocorticoids (according to dose and duration) who are non-immune to VZV should be informed about post-exposure prophylaxis following contact with VZV.	5	D	8.9 (1.5)
(8) Prophylaxis against PCP should be considered in patients with AIIRD in whom high doses of glucocorticoids are used, especially in combination with immunosuppressants* and depending on the risk–benefit ratio.	2b 5*	B D*	9.2 (1.1)
*Denotes separate LoE and GoR, where this is different from the rest of the statement. AIIRD, autoimmune inflammatory rheumatic diseases; bDMARDs, biological disease-modifying antirheumatic drugs; csDMARDs, conventional synthetic disease-modifying antirheumatic drugs; GoR, grade of recommendation; HBV, hepatitis B virus; LoA, level of agreement; LoE, level of evidence; NA, not applicable; PCP, pneumocystis pneumonia; tsDMARDs, targeted synthetic DMARDs; VZV, varicella zoster virus.			

LTB taraması ulusal ve/veya uluslararası kılavuzlara uygun olmalıdır ve tipik olarak göğüs röntgeni ve varsa tüberkülin deri testi (TDT) yerine interferon-gamma salınım tahlilini (IGST) içermelidir

ANTI-TNF ve LTBE

- Anti-TNF tedavi başlamadan önce aktif TB dışlanmalı
 - Aktif TB varlığında standart TB tedavisi başlanmalıdır
 - Aktif TB tedavisi bittikten sonra anti-TNF tedaviye başlanmalıdır
- İstisnai durumlarda yarar/zarar dikkate alınarak TB tedavisinin başlangıç dönemi (2-3 ay) tamamlandıktan sonra anti-TNF tedaviye geçilebilir

ANTI-TNF ve LTBE

- LTBE saptanmayan hastalarda yıllık LTBE taramaları yapılır
- LTBE saptanan olgulara anti-TNF tedavi başlanmadan en az bir 1 ay önce koruma tedavisi başlanmalıdır
- Ciddi organ tutulumu ve hayatı tehdit eden durumlarda her ikisi eş zamanlı başlanabilir

ANTI-TNF ve LTBE

- TB geçirmiş kişilerde tedavi almış olsa bile, anti-TNF tedavi altında yeniden TB gelişme riski vardır
- Koruma tedavisi almış olanlarda da risk tümüyle ortadan kalkmaz
- Anti-TNF tedavisi kesildikten sonra da TB riski yüksek olarak kalır, en az altı ay süreyle takip edilmelidir

ANTI-TNF ve LTBE

- Anti-TNF tedavi alan tüm hastalar
 - Semptom geliştiğinde hemen
 - Asemptomatik olanlar üç ayda bir klinik
 - Altı ayda bir radyografik olarak kontrol edilmelidir

- Nadir istisnalar dışında uygulanmaz
 - Alınan anti TB tedavi yetersiz ise (doz, süre, uyum vb.)
 - Yeterli tedavi alınmış bile olsa
 - Sonradan kazanılan bir HIV pozitiflik durumu
 - Yüksek riskli konakçıda yeni bir temas

TEDAVİYE ARA VERİLMESİ

Tedaviye ara verilmesi durumunda ne yapılmalı?

- LTBE tedavisine kesilmeden devam edilmesi önerilmektedir
- INH verilen olgularda, 2 aydan daha kısa süreliğine tedavi bırakılırsa, kaldığı yerden tedaviye devam edilebilir.
- Verilen aralar, koruyucu tedavinin sonuna eklenir
- 2 aydan uzun süre ara verilmiş ise tedavi baştan başlatılmalıdır
- 6 aylık koruyucu tedavinin 9 ay içerisinde
- 9 aylık koruyucu tedavinin de 12 ay içerisinde tamamlanması halinde bu tedavi kabul edilebilir

TEDAVİ SONRASI TAKİP VE YENİDEN TEDAVİ

LTBE tedavisi sonrası yeniden tedavi gerekir mi?

- LTBE tedavisi almış kişilere, bulaştırıcı TB hastasıyla yeni temas halinde, yeniden tedavi uygulanmaz
 - 5 yaş altı çocuklar
 - Anti TNF tedavi alanlar
 - HIV pozitifler gibi re-enfeksiyon riskinin arttığı durumlarda
 - Bulaştırıcı TB hastasıyla yeni temas halinde yeniden LTBE tedavisi verilir