

Profilaksi

Kime?, Ne Zaman?, Nasıl?

Doç. Dr. Fazilet Duygu

AY Ankara Onkoloji EAH
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

Sunum Planı

- 1. Tüberküloz profilaksisi nedir? Neden verilir?
- 2. Profilaksi Kimlere verilir?
- 3. Profilaksi kararında kullanılan testler ve testleri yorumlama
- 4. Profilakside kullanılan ajanlar
- 5. Süre

Olgu I

- 65 yaşında erkek hasta, AML
- Allojenik kemik iliği transplantasyonu planlanıyor.
- Bir adet BCG skarı var.
- Tüberkülin deri testi (TDT): 0 mm
- Ne yaparsınız?

Olgu 2

- 40 yaş, kadın
- Tüberküloz (TB) laboratuvarında alışıyor.
- BCG skarı yok
- PPD: 0 mm
- İnterferon gama salınım testi (IGST) : 0.4 IU/ml

Olgu 2

- Subtotal gastrektomi planlanıyor,
- Tüberkülin deri testi ve interferon gama salınım testi tekrarlanıyor
- PPD: 0 mm,
- IGST: 0,8 IU/ml
- Ne yaparsınız?

Tüberküloz profilaksi tanım

- Profilaksi, TB hastası ile teması olan kişide enfeksiyon gelişimini ya da TB enfekte kişide TB hastalığı gelişimini önlemek için yapılan işlemlerdir.

1. İmmunoprofilaksi

2. Kemoprofilaksi

İmmunoprofilaksi-BCG

- Fransa'da Calmette ve Guérin 1920'li yıllarda BCG aşısını buldu.
- Canlı aşı
- BCG'nin koruyuculuğu, Türkiye'de erişkinlerde %72,7 iken 0-6 yaş grubunda %85 bulunmuştur.

Sağlık Bakanlığı Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. Ankara, 2011

Koçoğlu F. Tüberküloz Sorununun Çözümünde Günümüzde Uygulanan Kontrol Yöntemlerinin Etkinliği. In: Kocabaş A. (Ed). Tüberküloz, Kliniği ve Kontrolü. Emel Matbaası, Ankara. 1991: 439-443.

İmmunoprofilaksi-BCG

- 2. ayda BCG aşısı.
- 6 yaşa kadar yapılır.
- Aşı skarı yoksa tekrar aşılama yapılmaz
- Altı yaşından sonra BCG aşısı önerilmemektedir.

Tüberküloz Kemoprofilaksi

- Aktif tüberküloz enfeksiyonundan korunmak için kemoprofilaksi uygulanır.
- Kemoprofilaksi
 1. Primer
 2. Sekonder

Primer kemoprofilaksi

- Tüberkülin deri testi (TDT) ve/veya İnterferon gama salınım testi (IGST) negatif olan kişi, aktif tüberküloz enfeksiyonu olan hasta/materyali ile temas ederse uygulanan profilaksidir.

Sekonder kemoprofilaksi

- *Mycobacterium tuberculosis* ile infekte (TDT pozitif) kişilere uygulanır.
- Latent TB

Latent Tüberküloz



Latent tüberküloz

- M. tuberculosis ile enfekte olan, ancak aktif hasta olmayan kişiler latent TB kabul edilir.

Latent tüberkuloz

- Yeryüzünde 2 milyardan fazla TDT pozitif insan
- ABD'de, 11 milyondan fazla kişi latent tüberkuloz.
- TDT pozitiflerin % 10 kadarı tüm yaşamları boyunca aktif hastalık geliştirmektedirler.
- 300000-40000 latent TB kişiye tedavi/profilaksi veriliyor



**Guidelines on the
management of
latent tuberculosis
infection**

THE
END TB
STRATEGY





Centers for Disease Control and Prevention

CDC 24/7: Saving Lives, Protecting People™



MMWR™

Morbidity and Mortality Weekly Report

www.cdc.gov/mmwr

Recommendations and Reports

June 25, 2010 / Vol. 59 / No. RR-5

**Updated Guidelines for Using
Interferon Gamma Release Assays
to Detect *Mycobacterium tuberculosis*
Infection – United States, 2010**

DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES
CENTERS FOR DISEASE CONTROL AND PREVENTION

Latent Tüberküloz Tanısı

- TDT
- IGST

Latent Tüberküloz Tanısı

- Rutin Latent TB taramasında bu testlerin kullanım endikasyonu yoktur.
- Aktif TB gelişme riski yüksek olan Latent TB vakalarında kullanılır.

Latent tüberkülozlu bireylerde aktif hastalık gelişme riski

Risk factor	TB development risk*	Advisory level	Remarks
HIV/AIDS	50–170	A	
Organ transplant (immunosuppressant use)	20–74	A	Pre-transplantation LTBI treatment is desirable
Silicosis	30	A	Caution necessary as patients age
Hemodialysis due to chronic renal failure	10–25	A	Consider carefully with elderly patients
Recent infection (within 2 years)	15	A	Positive individuals in contact investigations
Fibronodular shadows in chest radiographs (untreated old TB lesions)	6–19	A	Consider carefully with elderly patients
Use of biologics	4.0	A	Development risk varies according to drug
Oral corticosteroid use	2.8–7.7	B	Consider when dose is large and risk is high
Inhaled corticosteroid use	2.0	B	Development risk increases with high doses
Use of other immunosuppressants	2–3	B	
Diabetes with poor glycemic control	1.5–3.6	B	Risk is not high in favorable glycemic control
Being underweight	2–3	B	
Smoking	1.5–3	B	
Gastrectomy	2–5	B	
Being a healthcare worker	3–4	C	Treatment when recent infection is suspected

*TB development risk is the relative risk relative to an individual without the given risk factor

Advisory levels:

A: Proactive LTBI treatment is considered

B: LTBI treatment is considered when risk factors overlap

C: Consideration of treatment is not immediately necessary

Aktif tüberküloz gelişiminde risk faktörleri (Yüksek öneri)

- HIV ile enfekte hasta;
- Aktif tüberkülozlu hastayla temas (özellikle <5 yaş, çocuklar)
- TNF- α antagonistleri kullanan,
- 15 mg/kg/gün ve üzerinde prednizolon alan

Aktif tüberküloz gelişiminde risk faktörleri (Yüksek öneri)

- Organ /hematopoetik kök hücre nakli nedeniyle immunsupresif tedavi alan
- Diyalize alınan KBY
- Silikozis

Aktif tüberküloz gelişiminde risk faktörleri (Şartlara göre-conditional)

- Evsizler
- Sağlık çalışanları
- Yüksek riskli bölgeden göç edenler
- İlaç bağımlıları

Aktif tüberküloz gelişiminde risk faktörleri (Şartlara göre-düşük kanıt düzeyi)

- DM hastaları
- Alkol bağımlıları
- Sigara içenler
- Zayıf bireyler

Aktif tüberküloz gelişiminde risk faktörleri

- TB ile enfekte olmuş (son 2 yıl)
- Geçirilmiş TB'ye dair bulgular (akciğer radyografisi ve öykü)
- Gastrektomi/jejunoileal by-pass
- İdeal vücut kilosunun %10'undan fazlasını kaybeden hasta
- Mikobakteriyoloji laboratuvar çalışanları
- Yüksek riskli hasta ile temas edenler

Türkiye'de koruyucu ilaç tedavisi verilmesi gereken risk grupları

15 yaşından küçük TDT pozitif çocuklar	Çocuklarda genellikle yeni enfeksiyon söz konusudur ve yeni enfeksiyonda TB hastalığı gelişme riski yüksektir.
TDT konversiyonu	Son 2 yılda, bu arada BCG aşısı yapılmamış olmak koşuluyla, daha önce negatif olan TDT'nin en az 6 mm artış göstermesi ve pozitifleşmesi.
TB riskini artıran bağışıklığı baskılanmış TDT pozitif kişiler*	Bu grup hastada TDT pozitifliği kriteri 5 mm ve üzeri değerlerdir.
Bulaştırıcı TB hastası temaslı ve 35 yaşından daha genç olanlar	Koruyucu tedavi 6 ay süreyle verilir. 6 yaşından küçük çocuklara koruyucu tedavinin sonunda TDT yapılır. Negatif bulunursa ve BCG aşısı yapılmamışsa bu aşı yapılır; pozitif bulunursa birşey yapılmaz.

* **Bağışıklığı baskılanmış kişiler:** HIV pozitifliği, AIDS, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid almış [2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir (72)] ve diğer bağışıklığı baskılayan tedavi verilen durumlar, retikuloendotelial sistem malignitesi olanlar.

Profilaksi-Etkinlik

- *M. tuberculosis* ile enfekte kişilere profilaksi verilmesi, bu kişilerin %60-%90 hasta olmalarını önler.

Latent tüberküloz tanı-Hangi test

TDT

- M. tuberculosis enfeksiyonundan 2-10 hafta sonra TDT pozitifleşir.
- TB enfeksiyonundan sonra T lenfositler basil antijenlerine karşı duyarlı hale gelir.
- Deriye tüberkülin maddesinin enjeksiyonu, bu lenfositleri uyararak gecikmiş tip aşırı duyarlılık reaksiyonunu oluşturur.
- Tüberkülin reaksiyonu, mikobakterilerle enfeksiyonu gösterir



Latent tüberküloz tanı-Hangi test

TDT

- Doğal M. tuberculosis enfeksiyonu
- BCG aşısı
- Diğer mikobakterilere bağlı enfeksiyon ayrımı yapamaz

Latent tüberküloz tanı-Hangi test

- İmmunsuprese ve HIV pozitif hastalarda, özellikle $CD4 < 200/mm^3$ olduğunda TDT ve IGST yanlış negatif olabilir.

İGST'nin TDT'ye göre avantajları/ dezavantajları

	TDT	İGST
Testin uygulanması	in vivo	in vitro
Pozitif internal kontrol	yok	var
BCG ile çapraz reaksiyon	var	yok
TDM ile çapraz reaksiyon	var	yok*
Testin yorumlanması	subjektif	objektif
Booster etkisi	var	yok
Test için ziyaret sayısı	iki	bir
Testin sonuçlanması	48-72 saat	16-24 saat
Test maliyeti	düşük	yüksek
Laboratuvar gereksinimi	yok	var
Kan alma gereksinimi	yok	var

*M. marinum, M. szulgai, M. kansasii hariç

Richeldi L. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174:736

Kullanım rehberlerinde ana yaklaşımlar

1. Tek başına TDT
2. TDT sonrası IGST
3. Tek başına IGST
4. TDT ya da IGST
5. Her ikisi birden

HIV enfekte hasta

Recommendation	Guideline or position statement^a
TST alone	WHO, Brazil
TST followed by IGRA, if TST positive (and BCG-vaccinated)	Spain
TST followed by IGRA, if TST negative	Canada, Italy, Saudi Arabia, Spain, Ireland
Either TST or IGRA	Denmark, South Korea, Austria
Both TST and IGRA	ECDC, Portugal, Croatia, Slovakia, the Netherlands, USA (if either initial test negative), South Korea, UK
IGRA alone	Switzerland, Bulgaria, France, UK (if CD4 200–500)
No specific recommendations	Germany, Czech Republic, Norway, Japan, Finland, Australia

AAP, American Academy of Pediatrics; BCG, bacille Calmette–Guérin; CDC, US Centers for Disease Control and Prevention; ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control; IGRA, interferon-gamma release assay; TST, tuberculin skin test; WHO, World Health Organization.

^aSome countries/organizations are listed more than once because their recommendations vary across risk groups.

C. M. Denkinger, K. Dheda · M. Pai. Guidelines on interferon- γ release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? *Clinical Microbiology and Infection*, Volume 17 Number 6, June 2011

HIV enfeksiyonlularda rehber önerileri

- Her iki testin eş zamanlı kullanılması (IGST+TDT) en çok önerilen yaklaşımdır.
- Negatif IGST sonuçları latent tüberkülozu ekarte etmez

İmmun yetmezlikli kişilerde

- İmmun yetmezliklilerde TDT ve IGRA'ların duyarlılıkları düşüktür.
- – TDT'nin anerjisine sık rastlanmakta, yalancı negatif sonuçlar alınabilmektedir.
- – IGRA'larda da yalancı negatif ve belirsiz sonuçlar görülebilir

Göçle gelen kisiler

Recommendation	Guideline or position statement ^a
TST followed by IGRA, if TST positive	UK (for children age 5–15 years), Italy, Switzerland, Spain, Norway, Ireland, Bulgaria, France (in children), Slovakia, the Netherlands (for children only; dependent on BCG vaccination status and result of TST, only TST might be sufficient)
Both TST and IGRA	Czech Republic, UK (for adults age 16–35 years; or IGRA alone alternatively)
Either TST or IGRA	USA (IGRA preferred in BCG-vaccinated persons), Canada, Australia
IGRA alone	France (in adults)
No recommendations/ not recommended	Germany, Japan, Saudi Arabia, Brazil, Portugal, Croatia, Denmark, South Korea, Finland, Poland, Austria

BCG, bacille Calmette–Guérin; CDC, US Centers for Disease Control and Prevention; ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control; IGRA, interferon-gamma release assay; TST, tuberculin skin test; WHO, World Health Organization.

^aSome countries/organizations are listed more than once because their recommendations vary across risk groups.

GÖÇ

- Düşük TB insidanslı ülkelere giriş yapan göçmenlerin latent tüberküloz açısından taranmasında iki testin birlikte kullanılması görüşü daha yaygın

TNF alfa inhibitörü alanlar

Recommendation	Guideline or position statement^a
TST alone	Brazil
TST followed by IGRA, if TST positive	Spain, Norway
TST followed by IGRA, if TST negative	Canada, Italy, Spain, Saudi Arabia
Either TST or IGRA	Australia-ARA, Denmark (IGRA favoured), South Korea
Both TST and IGRA	ECDC, UK (alternatively IGRA alone), USA (if either initial test negative), Portugal, Croatia, Czech Republic, Slovakia, the Netherlands, South Korea, Ireland (TST preferred)
IGRA alone	Germany, Switzerland, Bulgaria, Japan, France, Poland, Austria
No recommendations	Finland, Australia-NTAC

ARA, Australia Rheumatology Association; CDC, US Centers for Disease Control and Prevention; ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control; IGRA, interferon-gamma release assay; NTAC, National Tuberculosis Advisory Committee, Australia; TST, tuberculin skin test; WHO, World Health Organization.

^aSome countries/organizations are listed more than once because their recommendations vary across risk groups.

TNF- α blokeri

- Tümör nekroz faktörü (TNF) inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynayan bir sitokindir
- TNF blokerleri,romatoid artrit, ankilozan spondilit gibi romatizmal hastalıklar başta olmak üzere, kronik inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır.
- **Rituksimab (Rituxan)®**, **infliksimab (Remicade) ®**, **adalimumab (Humira) ®**, **etanercept (Enbrel) ®**, **Kanakinumab (Ilaris)®**

TNF- α blokeri kullananlarda

- Kanıtlar, immuniteye bağlı enflamatuvar hastalıklarda LTBE tanısında tek başına IGST'lerin TDT'den üstün olduğunu desteklememektedir.

Sağlık çalışanları-Riskli temas

Recommendation	Guideline or position statement^a
TST alone	Brazil, South Korea, Canada, Saudi Arabia, Ireland, Austria
TST followed by IGRA, if TST positive	Spain, the Netherlands, Bulgaria
Either TST or IGRA	USA, Switzerland, Italy (in BCG-vaccinated IGRA preferred)
IGRA alone	Slovakia, Japan, Switzerland, the Netherlands, Portugal, France
No recommendations/ not recommended	Australia, Czech Republic, Norway, Croatia, Denmark, Germany, UK, Finland, ECDC

BCG, bacille Calmette–Guérin; CDC, US Centers for Disease Control and Prevention; ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control; IGRA, interferon-gamma release assay; TST, tuberculin skin test; WHO, World Health Organization.

^aSome countries/organizations are listed more than once because their recommendations vary across risk groups.

Temas durumunda

Recommendation	Guideline or position statement^a
TST alone	WHO, Brazil, ECDC (high-incidence countries)
TST followed by IGRA, if TST positive (either IGRA only in BCG-vaccinated persons or independent of BCG vaccine)	Canada (low-risk contacts), Germany, Italy, Switzerland, Spain, Saudi Arabia, the Netherlands, Norway, Bulgaria, Portugal, Ireland, ECDC (low-incidence countries), and for UK and South Korea only in adults <35 years old
Both TST and IGRA	Canada (high-risk contacts), Czech Republic, Croatia, Austria, Australia (IGRA may be considered in addition)
Either TST or IGRA	USA, Denmark, Finland (IGRA preferred if BCG-vaccinated in all three countries), South Korea (only in adults <35 years old), Austria
IGRA alone	Slovakia, Japan, France

BCG, bacille Calmette–Guérin; CDC, US Centers for Disease Control and Prevention; ECDC, European Centre for Disease Prevention and Control; IGRA, interferon-gamma release assay; TST, tuberculin skin test; WHO, World Health Organization.

^aSome countries/organizations are listed more than once because their recommendations vary across risk groups.

C. M. Denkinger, K. Dheda · M. Pai. Guidelines on interferon- γ release assays for tuberculosis infection: concordance, discordance or confusion? *Clinical Microbiology and Infection* 2011

Sağlık alışanlarının taramasında neriler

- Sadece TDT ya da iki basamaklı yaklaşım (BCG durumuna bağlı)
- Bazı rehberler ise her iki testten birinin seçilebileceğini belirtmektedir (BCG'lilerde tercih IGST).

İGST' nin TDT'e tercih edildiği durumlar

- TDT'nin okunması için geri gelme olasılığı düşük
 - Evsizler
 - Uyuşturucu kullananlar
- BCG aşısı olanlar

TDT ve İGST'nin birlikte kullanılmasının önerildiği durumlar (testlerden biri negatif)

- Enfeksiyon riski yüksek, prognozun kötü olduğu durumlar (İmmun yetmezlikli, HIV pozitif, <5 y çocuklar)
- Testin negatif çıkmasına karşın aktif TB şüphesi

TDT'nin tercih edildiği durumlar

- <5 yaş çocuklarda TDT, IGST'ye tercih edilir.

American Academy of Pediatrics. Tuberculosis. In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. Red book: 2009 report of the Committee on Infectious Disease. 28th ed. Elk Grove Villiage, IL: American Academy of Pediatrics, 2009:680–701

Özet

- TDT tercih edilmeli, İGST de kabul edilebilir:
5 yaş altı çocuklar
- İGST tercih edilmeli, TDT de kabul edilebilir:
BCG'li kişi.
Bir günde sonuç gereken kişi.
- İGST ya da TDT'nin ikisi de kabul edilebilir:
Yeni temaslılar, mesleki TB riski yüksek kişiler

Özet

- İGST ve TDT'nin ikisi de gerekir:
İlk test negatif ise: TB enfeksiyon riski yüksek, aktif TB şüphesi olanlar.
- İlk test pozitif ise: Enfekte olduğuna dair ek delil gerekiyorsa (örneğin; BCG'li), sağlıklı ve enfeksiyon riski düşükse.
- İGST tekrarı ya da TDT yapılması gerekenler: Belirsiz, sınırda, geçersiz değerler ya da değerlerin sıra dışı olması.

- TB insidansının yüksek olduğu ülkelerde, insidansın düşük olduğu ülkelere göre İGST duyarlılıkları daha düşük.
- BCG yapılmış toplumlarda İGST özgüllüğü daha yüksek.
- TDT+İGST birlikte kullanıldığında aktif TB tanısındaki duyarlılığı artar.

Sağlık Bakanlığı önerisi

- Ülkemizde TDT yapılması sürdürülmelidir.
- İGST'nin TDT negatif olan (booster ile) ve TB enfeksiyonu kuvvetle düşünölen bağışıklığı baskılanmış ya da bağışıklığı baskılayıcı tedavi adayı kişilerde yapılması önerilir.

Booster fenomeni



Sonuçları yorumlama



Sonuçları yorumlama

IGST ≥ 0.35 IU/mL: Pozitif,

IGST < 0.35 IU/mL: Negatif

Testleri yorumlama

TST ≥ 5 mm

- HIV pozitif HIV-infected persons
- TB enfekte hasta ile yakın temas
- Geçirilmiş TB/akciğerde fibrotik değişiklikler
- Organ transplantasyonu yapılan, immun supresif tedavi alan hastalar (≥ 15 mg/day prednizolon, TNF-alfa blokörü alan hastalar)

Testleri yorumlama

TST \geq 10 mm

- Yüksek prevalanslı bölgeden göç (ABD)
- IV İlaç kullanıcıları
- Evsizler, uzun süreli bakım alan, huzurevi, barınak vs de yaşayanlar
- Mycobacteriology laboratuvar personeli
- 5 yaş altı çocuklar

Testleri yorumlama

TST \geq 15 mm

- Bilinen risk faktörü olmayan kişi

Testleri yorumlama

- Sağlık alışanında TDT 6 mm ve üzerinde arttıysa

Profilaksi kararı

- Profilaksi başlanmadan önce aktif hastalık mutlaka ekarte edilmelidir.

Profilaksi kararı

- Aktif TB olmadığı gösterilmelidir.
- Anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi, balgam muayenesi, tüberkülin deri testi (TDT) ve/veya IGRA (IGST) testleri ile TB hastalığı açısından araştırılmalıdır.
- Akciğer grafisi (sekel/aktif)
- Balgamda/indüksiyonla alınan balgamda ya da mide açlık suyunda en az üç kez TB basili aranmalıdır.

Temas durumunda

- Temas var, hastalık yok ise, yalnız risk grubuna profilaksi verilmeli
- Temaslılar iki yıl süresince izlenir (3,6,12,18,24. aylarda kontrol).

Riskli gruptaki hastada TB semptomu



Var

Yok

TDT ya da IGST

Pozitif

Negatif

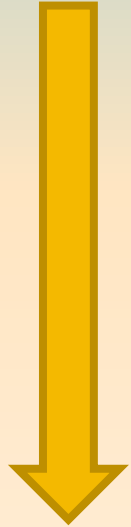
Akciğer grafisi

Anormal

Normal



Latent TB tedavisi ver



TB ye yönelik değerlendirme

WHO, 2015

WANTED



MICROBE



Profilaksi-İlaçlar

- Kemoproflaksi için izoniyazid (INH) erişkinlerde günde 5 mg/kg (maksimum 300 mg),
- Çocuklarda 10 mg/kg/gün
- 300 mg'ı geçmeyecek şekilde
- 6-9 ay süreyle verilir.

Profilaksi-İlaçlar

- HIV pozitiflere, immunsupresif ajan kullananlara, 9 aylık tedavi önerilir.
- Kaynak olgu INH dirençli ise ya da INH kullanılamıyorsa rifampisin 10 mg/kg/gün, maksimum 600 mg/gün kullanılır.
- Profilaksidede rifampisin 4 ay verilir.

Profilaksi-İlaçlar

- INH 6-9 ay
- RIF 3-4 ay
- INH+Rifampisin 3-4 ay
- Rifapentin+INH haftada bir 3 ay

- Gebelikte aynı dozda kullanılır.

Profilaksi takip

- Profilaksi bitiminde tüberkülin deri testinin değişmesi beklenmez.

Olgu I

- 65 yaşında erkek hasta, AML
- Allojenik kemik iliği transplantasyonu planlanıyor.
- Bir adet BCG skarı var.
- TDT: 0 mm
- Ne yaparsınız?

- Booster doz PPD ile TST: 6mm
- Profilaksi verilir

Olgu 2

- 40 yaş, kadın
- Tüberküloz (TB) laboratuvarında alışıyor.
- BCG skarı yok
- PPD: 0 mm
- Quantiferon: 0.4 IU/ml

Olgu 2

- Subtotal gastrektomi planlanıyor,
- Tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon gama salınım testi (IGST) tekrarlanıyor
- PPD: 0 mm,
- IGST: 0,8 IU/ml
- Ne yaparsınız?
- Profilaksi verildi.

Teşekkürler..