

EK-1

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı
Kurumu

Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi

ANKARA 2016

HAZIRLAYANLAR
(İsme Göre Alfabetik)

SIRA	ADI VE SOYADI	UNVANI	GÖREV YERİ
1	Ahmet Görkem ER	Uzm. Dr.	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı
2	Ahmet GÜL	Prof. Dr.	İstanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Romatoloji Anabilim Dalı
3	Asiye İNAN SÜER	Uzm. Dr.	Ankara 3 No'lu Verem Savaş Dispanseri
4	A. Şule TIPIRDAMAZ YURTERİ	Dr.	Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Tüberküloz Daire Başkanlığı
5	Aylin BABALIK	Doç. Dr.	İstanbul Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H
6	Ayşegül YILDIRIM	Uzm. Dr.	Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Tüberküloz Daire Başkanlığı
7	Erhan KABASAKAL	Dr.	Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Tüberküloz Daire Başkanlığı
8	Feride GÖGÜŞ	Prof. Dr.	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı
9	Füsun EYÜBOĞLU	Prof. Dr.	Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Göğüs Hast. Anabilim Dalı
10	Gönül ŞENGÖZ	Doç. Dr.	İstanbul Haseki Eğitim Araştırma Hastanesi
11	Mehmet AYDOĞAN	Uzm. Dr.	Isparta Askeri Hastanesi
12	Fatma Nazan ÇOBANOĞLU	Prof. Dr.	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Çocuk Sağ. ve Hast. A.B.D. (Çocuk Göğüs Göğüs Hastalıkları Bilim Dalı)
13	Şeref ÖZKARA	Doç. Dr.	Ankara Atatürk Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi E.A.H
14	Şermin BÖREKÇİ	Uzm. Dr.	İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Dekanlığı Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
15	Tevfik ÖZLÜ	Prof. Dr.	Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
16	Uğur ÖZÇELİK	Prof. Dr.	Sağlığı ve Hastalıkları A.B.D. (Çocuk Göğ. Göğüs Hast. Bilim Dalı)
17	Vural DİRİMEŞE	Uzm. Dr.	Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Tüberküloz Daire Başkanlığı
18	Yelda BİLGİNER	Prof. Dr.	Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı İç Hastalıkları Anabilim Dalı (Çocuk Romatolojisi Bilim Dalı)

İÇİNDEKİLER

Kısaltmalar.....	3
Tanımlar.....	4
1. Tüberküloz ve Anti-TNF'ler.....	5
1.A. TB Patogenezinde TNF ve Diğer Sitokinlerin Rolü.....	5
1.B. Anti-TNF'ler.....	6
1.C. Anti-TNF Kullanımı ve TB Riski.....	7
2. Anti-TNF Tedavi Öncesi TB Hastalık Taraması.....	8
3. Anti-TNF Kullananlarda Latent TB Enfeksiyonu Tanısı ve Tedavisi.....	9
3. A. Anti-TNF Kullananlarda LTBE Tanısı.....	9
3.B. Anti-TNF Tedavi Kullananlarda Koruma Tedavisi.....	10
3.C. Daha Önce TB Tedavisi Almış Hastalara Yaklaşım.....	11
4. Anti-TNF Kullanımı İle Ortaya Çıkan TB Hastalığına Yaklaşım.....	11
5. Anti-TNF Tedavisi Alan Çocuk Hastalarda TB Yönetimi.....	12
5.A. Çocuk TB'nin Erişkin TB'den Farkları.....	12
5.B. Anti-TNF Tedavi Öncesi TB Hastalık Taraması.....	12
5.C. Anti-TNF Tedavi Öncesi LTBE Taraması.....	13
5.D. Anti-TNF Kullananlarda Koruma Tedavisi.....	13
5.E. Anti-TNF tedavi kullanımı ile ortaya çıkan TB hastalığına yaklaşım.....	14
5.F. Özel durumlar.....	14
6. Anti-TNF Tedavi Alan Hastalarda TB Enfeksiyon Kontrol Önlemleri.....	14
Akış Şemaları:.....	15
Kaynaklar:.....	19

Kısaltmalar

ADA: Adalimumab

Anti-TNF: Tümör Nekrozis Faktörü İnhibe Eden İlaçlar

BCG: Bacille Calmette-Guérin

DGT: Doğrudan Gözetimli Tedavi

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ETA: Etanersept

İGST: Interferon Gama Salınım Testleri

İL: Interlökin

İNF: İnfliksimab

İNH: İzoniyazid

LTBE: Latent Tüberküloz Enfeksiyonu

RİF: Rifampisin

TB: Tüberküloz

TDT: Tüberkülin Deri Testi

TNF: Tümör Nekrozis Faktör

Tanımlar

Koruma Tedavisi: Latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi

Latent TB Enfeksiyonu: Aktif TB hastalığı olmaksızın, TB basiline karşı TDT ya da İGST ile tespit edilen persistan immün yanıt varlığı.

Bir Hasta Yılı: Bir yıl boyunca hastanın anti-TNF ilaç kullanması. Bir yıldan az tedavi gören hastalarda bu oran ay bazında hesaplanarak birin altında bir değerle yazılır.

Örnek: 3 ay ilaç kullanan hasta 0,25 hasta yıl olarak; 5 yıl 6 ay olarak tedavi kullanan hasta ise 5,5 hasta yıl olarak ifade edilir.

Kümülatif İnsidans:

$$\frac{\text{Anti-TNF alan grupta çalışma süresi içinde görülen toplam TB hasta sayısı}}{\text{Anti-TNF alan toplam hasta sayısı}} \times \text{Yüz bin}$$

Ortalama Yıllık İnsidans:

$$\frac{\text{Anti-TNF alan grupta çalışma süresi içinde görülen toplam TB hasta sayısı}}{\text{Anti-TNF alan hastaların toplam hasta yıl sayısı}} \times \text{Yüz bin}$$

1. Tüberküloz ve Anti-TNF'ler

1.A. TB Patogenezinde TNF ve Diğer Sitokinlerin Rolü

- *Mycobacterium tuberculosis* kompleks'e karşı gelişen immün yanıtta TNF ve diğer proinflamatuvar 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 sitokininin mikobakterinin yayılmasını sınırlayan granülomların oluşumundaki katkısı tartışmalı ise de, granülomların devamlılığını sağlamadaki yeri çok önemlidir.

- 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.

- Standart tedavilere yanıt vermeyen otoimmün veya otoinflamatuvar hastalıklarda kullanılan ve TNF, İL-12, İNF gama gibi proinflamatuvar sitokin hedeflerine yönelik tedaviler TB enfeksiyonu ve hastalığı riskini arttırmaktadır. Olguların çoğunda TB hastalığı latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile gelişir. Daha az sıklıkla reenfeksiyon yolu ile primer hastalık da gelişebilir.

1.B. Anti-TNF'ler

• TNF sitokini kronik inflamatuvar hastalıkların patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle, TNF etkisini engelleyen biyolojik ilaçlar standart tedavilere dirençli romatoid artrit, juvenil idiyopatik artrit, psoriatik artrit, ankilozan spondilit, non-radyografik spondiloartrit, Crohn hastalığı ve psoriasis olan hastalarda kullanılmaktadır. Anti-TNF ilaçlar bu hastalıklar dışında, mevcut tedavilere yanıtız bazı otoimmun ve otoinflamatuvar hastalıkların tedavisinde de, gerekli izinler alınmak kaydıyla endikasyon dışı olarak kullanılabilir.

Anti-TNF biyolojik ilaçlar:

1. Monoklonal antikolar

- a. Şimerik Monoklonal Antikolar: İnfliksimab
- b. Tam İnsan Yapısında Monoklonal Antikolar: Adalimumab, Golimumab
- c. Pegile Humanize Antikolar (Fab Parçası): Sertolizumab pegol

2. Reseptör füzyon proteinleri:

- a. TNFR1 Ig Füzyon Proteinini: Etanersept

1.C. Anti-TNF Kullanımı ve TB Riski

- Anti-TNF tedaviler TB gelişme riskini artırır. Bu risk o ülke veya topluluktaki TB görülme sıklığı ile orantılı olarak değişiklik gösterir.

- DSÖ tahminlerine göre Türkiye’de TB insidansı 2014 yılında 100.000’de 18, prevalans 100.000’de 22’dir. Türkiye’nin bu değerleri dünya geneline göre düşük düzeydedir.

- Ülkemizde anti-TNF kullanımının TB riskini 10-20 kat arttırdığını bildiren yayınlar vardır. Bu konuda ulusal düzeyde çalışmalara ihtiyaç vardır.

- Alta yatan otoimmün hastalık varlığı tek başına TB riskini artırır.

- Anti-TNF tedavilerin tümü TB riskini arttırmaktadır. Bununla birlikte monoklonal antiTNF antikörlerin, 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.

- Verilen tedavi seçeneğine göre TB hastalığı ortaya çıkma süresi değişkenlik gösterebilir.

- Daha önce TB hastalığı geçirmiş kişilerde TB tedavisi almış olsa bile anti-TNF tedavisi altında TB nüks riski vardır.

- Anti-TNF tedavi ile artmış TB riski koruma tedavisi ile azaltılabilir. Bununla birlikte 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.

2. Anti-TNF Tedavi Öncesi TB Hastalık Taraması

- Aktif TB varlığında anti-TNF tedavisi başlamak kontrendikedir. (RAED II uzlaşma raporu 2005). Bu nedenle anti-TNF tedavi öncesinde, aktif TB hastalığı dışlanmalıdır.
- TB tanısı konulan hastalara Ulusal "Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi"ne uygun TB tedavisi verilmelidir.
- 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. Bununla birlikte semptomatik olan olgular süresine bakılmaksızın ilgili uzman tarafından TB hastalığı açısından incelenmelidir.
- Anti-TNF tedavisi öncesinde akciğer filminde saptanan sekel lezyonlar nedeni ile koruma tedavisi verilen hastalar aktif TB hastalığı açısından izlenmelidir.

3. Anti-TNF Kullananlarda Latent TB Enfeksiyonu Tanısı ve Tedavisi

3. A. Anti-TNF Kullananlarda LTBE 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. Her iki testin de yanlış negatif ve pozitif sonuçları olabilir.

- Bu testler aktif TB hastalığında ve LTBE'de pozitif olabilir. Bu nedenle herhangi birinin pozitifliği aktif TB hastalığı ve LTBE ayırımında yardımcı olmaz.

- 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.

- 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.

3.B. 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.
- Anti-TNF tedavi almakta iken LTBE saptandığında koruma tedavisi hemen başlanır.
- Hasta, koruma tedavisi için bilgi notu ile birlikte bulunduğu bölgedeki verem savaş dispanserine yönlendirilir.
- Koruma tedavisi için 9 ay İNH kullanılır. İNH'in 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.

3.C. Daha Önce TB Tedavisi Almış Hastalara Yaklaşım

- Daha önce TB hastalığı nedeni ile tedavi edilen olgularda da, anti-TNF tedaviye bağlı TB riski yüksektir.
- Geçmişte TB hastalığı nedeni ile tedavi edilmiş olgulara, anti-TNF tedavi başlanmadan, öncelikle uygulanmış olan TB tedavisinin süre, doz ve uyum açısından yeterliliği sorgulanmalıdır.
- Tedavi sonrasında bulaşıcı TB hastası ile temas öyküsü olup olmadığı öğrenilmelidir. Ek hastalıkları ve sosyal durumu (iş, meslek, seyahat vs) açısından değerlendirilmelidir. Mümkünse hastanın hastalıklı döneme ve tedavi bitimine ait klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik bulguları dispanser ya da hastane kayıtlarından sorgulanmalı ve güncel bilgiler ile birlikte değerlendirilmelidir.
- Bu grup hastalarda TDT ve İGST tanıya yardımcı olmadığından yapılması önerilmez.
- TB hastalığı saptanırsa tedavi başlanır. Aktif hastalık saptanmamış ancak geçmiş tedavi ve re-enfeksiyon açısından şüpheli bir durum varsa ilgili uzman tarafından koruma tedavisi açısından tekrar değerlendirilmelidir.

4. Anti-TNF Kullanımı İle 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.
- 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

5. Anti-TNF Tedavisi Alan Çocuk Hastalarda TB Yönetimi

5.A. Çocuk TB'nin Erişkin TB'den Farkları

- Türkiye'de 2014 yılında çocuklarda (0-18 yaş) TB insidansı 4,8/100.000'dir.
- LTBE insidansı erişkinlerden belirgin olarak düşüktür. Bu nedenle reaktivasyon TB gelişme riski daha düşüktür.
- Çocuklarda tüberküloz hastalığı çoğunlukla primer TB'dir. Buna karşılık yaş küçüldükçe enfeksiyonun hastalığa dönüşme ve yaygın TB gelişme riski artmaktadır. Bu oran bebeklerde %50'ye varabilir.
- Ülkemizde tüm bebeklere 2. ayın sonunda BCG aşısı rutin olarak uygulanmaktadır. BCG aşılama oranı %95'in üzerindedir. BCG aşısı uygulanması aşı sonrası 15 yıl süreyle yalancı TDT pozitifliğine neden olabilir.
- İGST'lerin duyarlılığı özellikle 2 yaş altında olmak üzere küçük çocuklarda erişkinlere göre düşüktür.
- Anti-TNF tedavisi alan çocuklarda TB gelişme riskine yönelik veriler sınırlıdır, bildirilen çalışmalarda olgu sayıları düşüktür.
- Çocuklarda TB hastalığının mikrobiyolojik tanı oranı düşüktür. Tanı daha çok temas öyküsü, TDT/İGST, klinik/radyolojik bulgularla konulmaktadır.

5.B. 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 hastalara Ulusal "Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi"ne uygun TB tedavisi verilmelidir.
- 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 3 ayda bir klinik, 6 ayda bir radyolojik kontrol yapılmalıdır. Bununla birlikte semptomatik olan olgular süresine bakılmaksızın ilgili uzman tarafından TB hastalığı açısından incelenmelidir.
- Anti-TNF tedavisi öncesinde akciğer filminde saptanan sekel lezyonlar nedeni ile koruma tedavisi verilen hastalar TB hastalığı açısından izlenmelidir.

5.C. Anti-TNF Tedavi Öncesi LTBE Taraması

- LTBE taramasında TDT veya İGST kullanılabilir.
- LTBE taramasında ilk test olarak TDT tercih edildiğinde BCG aşısı olmayanlarda 5 mm ve üzeri, BCG aşılı olanlarda 10 mm ve üzeri endurasyon pozitif kabul edilir ve koruma tedavisi verilir. TDT negatif olan olgularda İGST yapılabilir. İGST sonucu pozitif ise koruma tedavisi verilir, negatif ise hasta takip edilir. İGST yapılamıyorsa TDT sonucu göz önünde bulundurulur.
- LTBE taramasında ilk test olarak İGST tercih edildiğinde sonuç pozitif ise koruma tedavisi verilir. Sonucun belirsiz olduğu durumlarda İGST tekrarı veya TDT yapılması önerilir. İkinci testin sonucu negatif ise klinik olarak karar verilir.
- Anti-TNF tedavi kararı verilen psoriasis hastalarında LTBE taramasında İGST öncelikli tercih edilmelidir.
- LTBE test sonuçları negatif olan hastalarda, uzman hekim hastanın risk durumunu göz önüne alarak koruma tedavisi kararı verebilir.

5.D. Anti-TNF Kullananlarda Koruma Tedavisi

- Koruma tedavisi kararı hastayı takip eden hekim ile birlikte çocuk göğüs veya çocuk enfeksiyon hastalıkları uzmanlarınca verilmelidir. Bu uzmanların bulunmadığı merkezlerde, takip eden hekim ile birlikte çocuk uzmanınca bu karar verilebilir.
- Koruma tedavisinin anti-TNF tedavisinden en az 1 ay öncesinde başlanması önerilir.
- Ciddi organ tutulumu ve hayatı tehdit eden durumlarda her iki tedavi eş zamanlı olarak başlanabilir.
- Anti-TNF tedavi almakta iken LTBE saptandığında koruma tedavisi hemen başlanır.
- Hasta, koruma tedavisi için bilgi notu ile birlikte bulunduğu bölgedeki verem savaş dispanserine yönlendirilir.
- Koruma tedavisi için 9 ay İNH kullanılır. İNH'in kullanılmadığı durumlarda 4 ay RİF tedavisi önerilir.
- Koruma tedavisi başladıktan sonra anti-TNF tedavisi herhangi bir nedenle kesilse bile koruyucu tedavi tamamlanmalıdır.
- Koruma tedavisini terk eden hasta TB hastalığı açısından değerlendirilir. Hastalık dışlandıktan sonra koruma tedavisi planlanır.
- Koruma tedavisi alan hastalarda da hastalık gelişebileceği unutulmamalıdır.

5.E. Anti-TNF tedavi kullanımı ile ortaya çıkan TB hastalığına yaklaşım

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

5.F. Özel durumlar

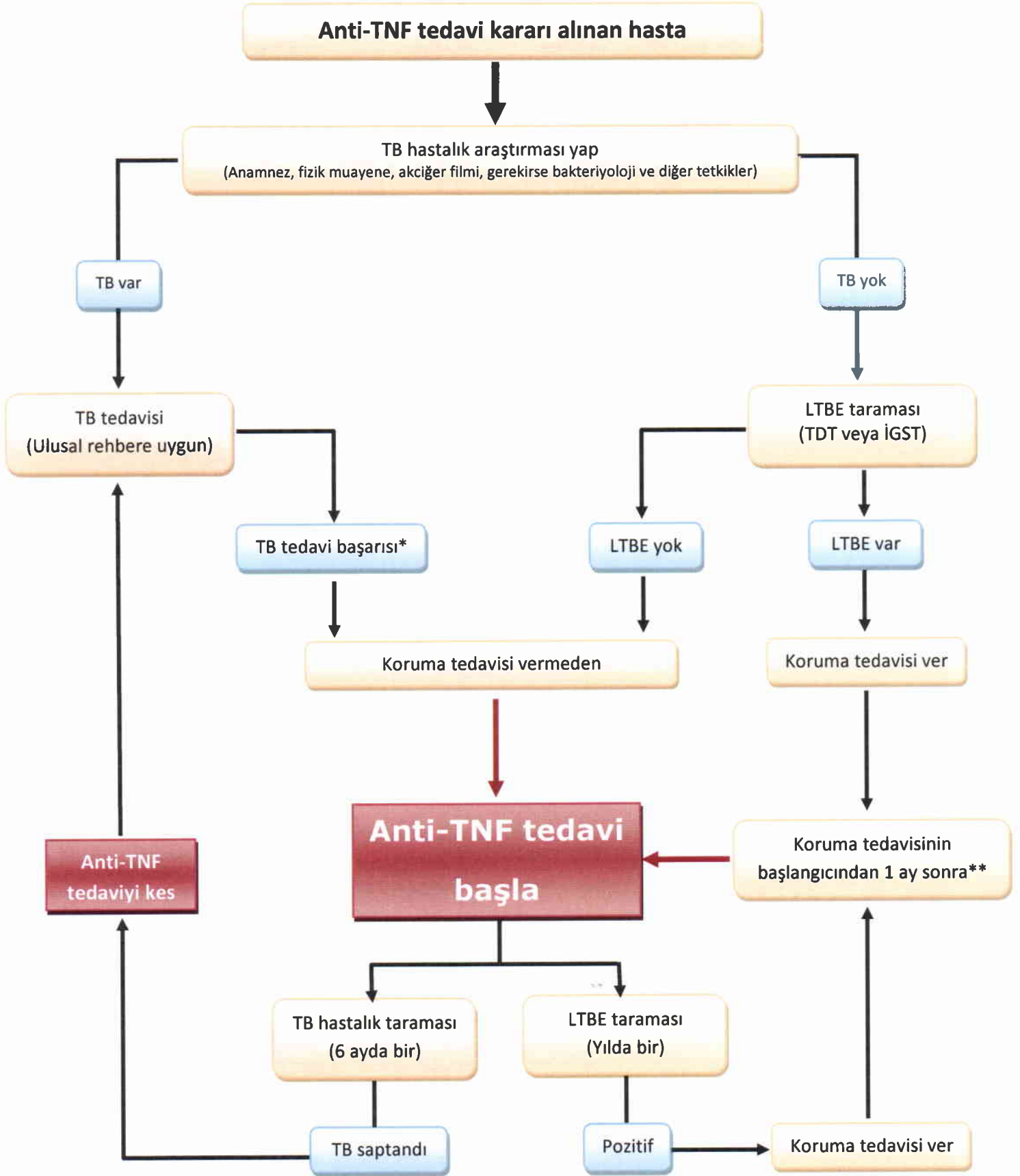
- Gebelikte anti-TNF ilaç kullanan annelerin bebeklerinde aşıya bağlı ciddi enfeksiyonlar görülebileceğinden, bebeklere BCG dahil canlı aşılardan yapılmaması 6. aydan sonraya ertelenmelidir.

6. Anti-TNF Tedavi Alan Hastalarda TB Enfeksiyon Kontrol Önlemleri

- Anti-TNF tedavi alan hastaların, iyi havalandırılmış ve TB temas olasılığı düşük ortamlarda muayene edilmesi önerilir.
- TB bulaşı açısından riskli ortamlarda çalışan kişilerde, anti-TNF tedavi kararı verildiğinde çalışma ortamının değiştirilmesinde yarar vardır.

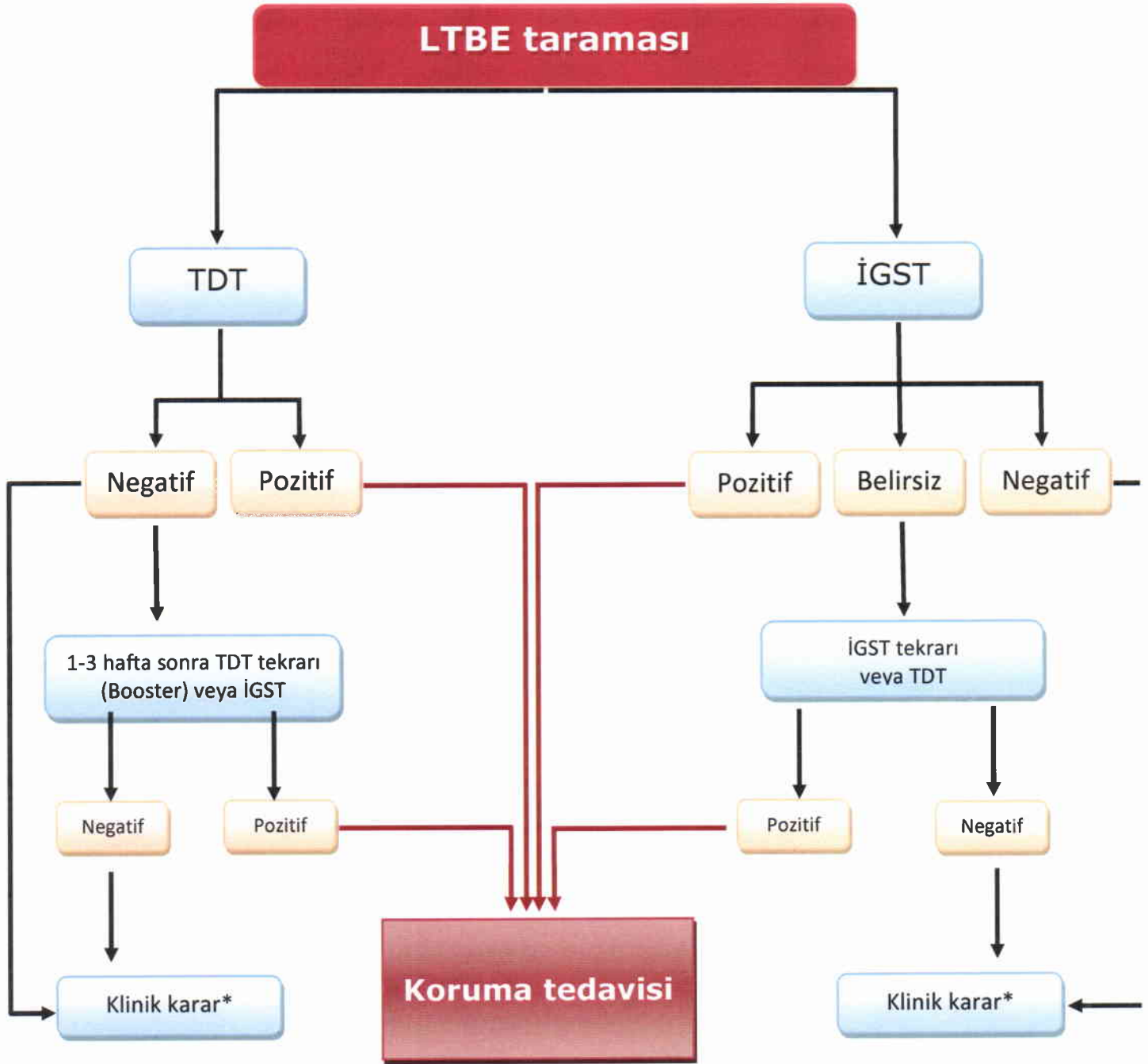
Akış Şemaları:

ANTI-TNF TEDAVİ ALAN HASTALARDA TB YÖNETİMİ



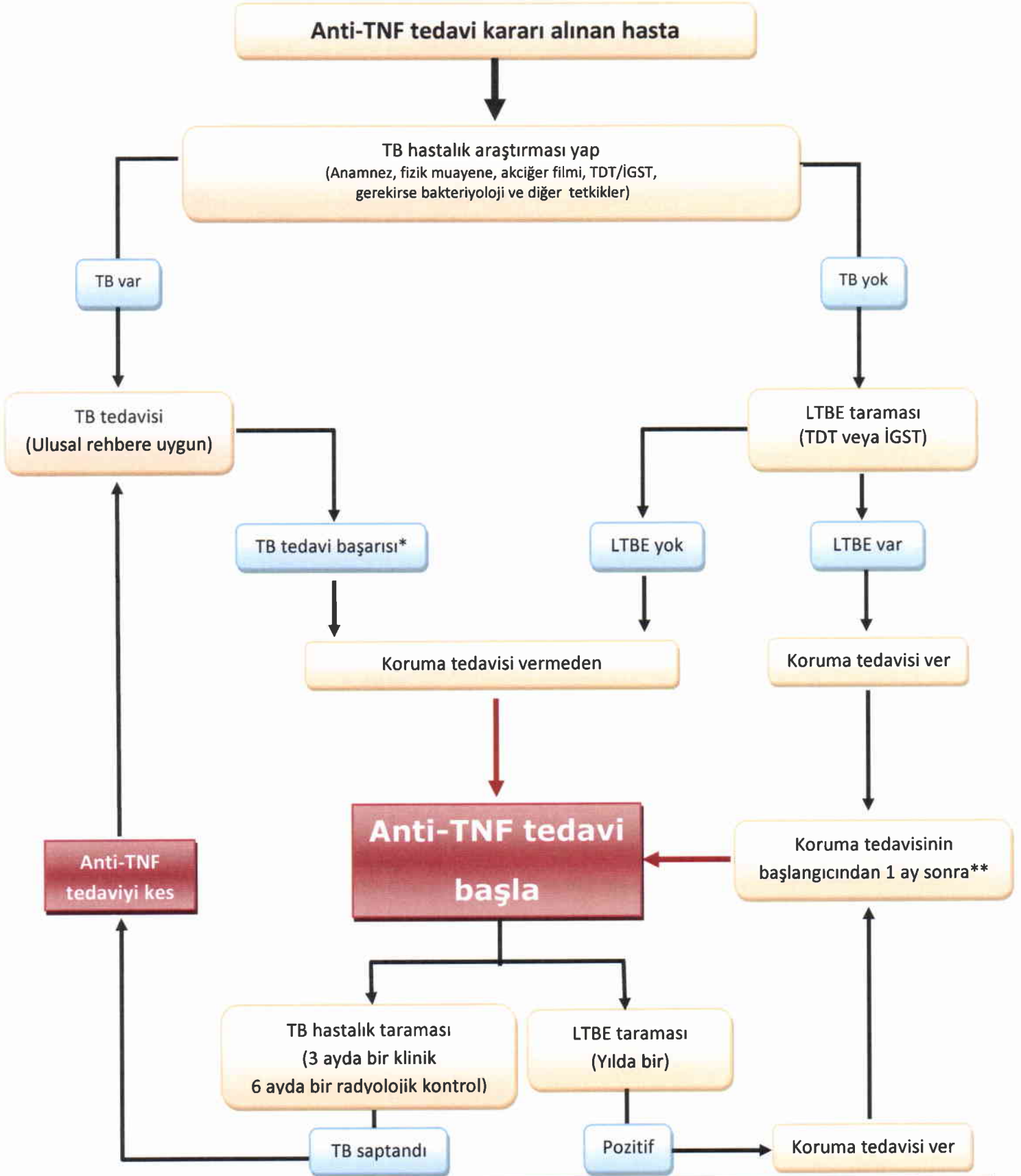
*İstisnai durumlarda hastanın tedavisinden beklenen yarar ve olası riskler değerlendirilerek TB tedavisinin başlangıç dönemi sonunda anti-TNF tedavinin başlamasına karar verilebilir.

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



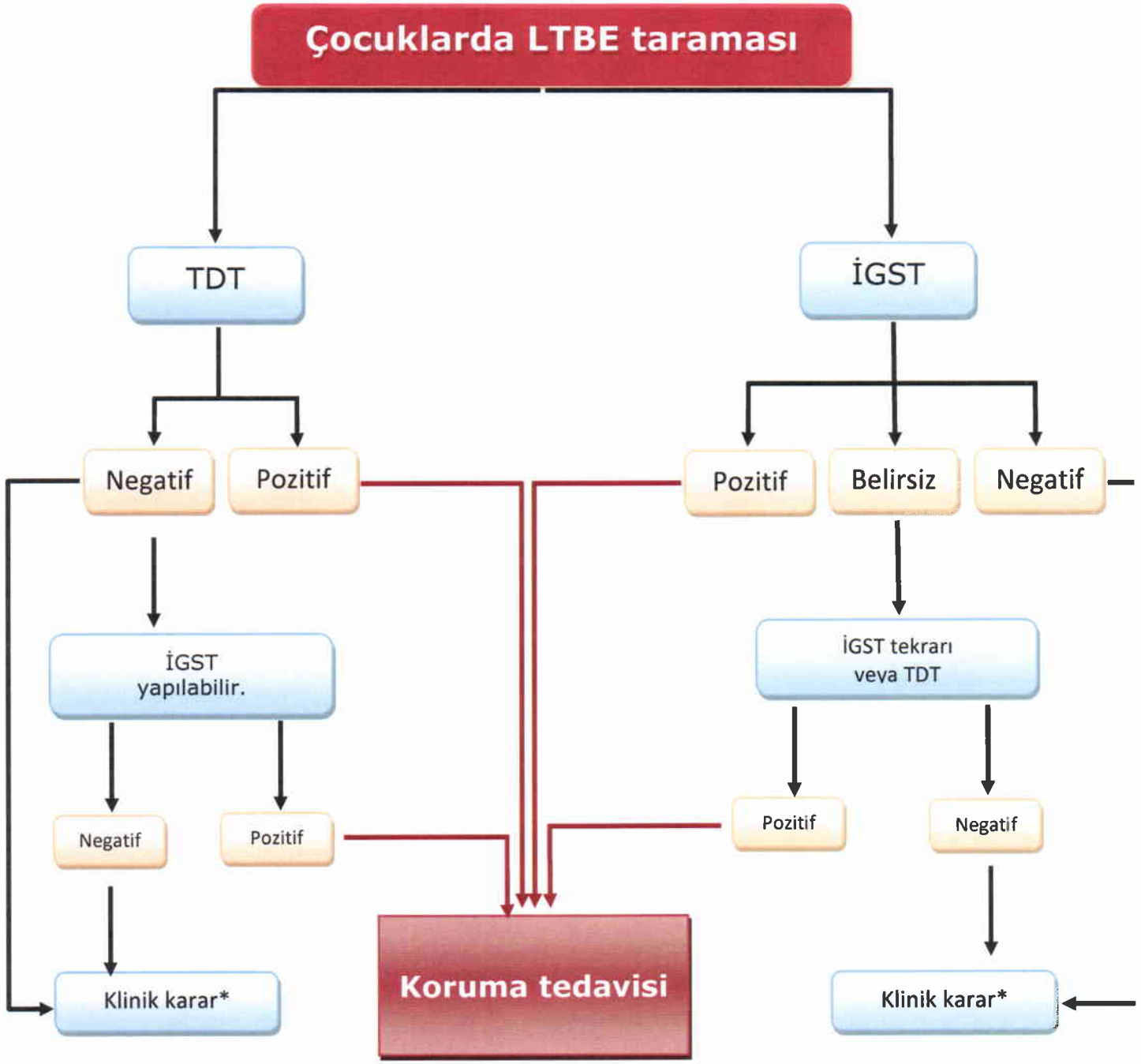
* LTBE test sonuçları negatif olan hastalarda, uzman hekim hastanın risk durumunu göz önüne alarak koruma tedavisi kararı verebilir.

ANTI-TNF TEDAVİ ALAN ÇOCUK 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 hayatı tehdit eden durumlarda her iki tedavi eş zamanlı olarak başlanabilir.



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

Kaynaklar:

1. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol*. 2010;161(1):1-9.
2. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor- α is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity*. 1995;2(6):561-72.
3. Bean AG, Roach DR, Briscoe H, et al. Structural deficiencies in granuloma formation in TNF gene-targeted mice underlie the heightened susceptibility to aerosol *Mycobacterium tuberculosis* infection, which is not compensated for by lymphotoxin. *J Immunol*. 1999;162(6):3504-11.
4. Kisacik B, Pamuk ON, Onat AM, et al. Characteristics Predicting Tuberculosis Risk under Tumor Necrosis Factor- α INHibitors: Report from a Large Multicenter Cohort with High Background Prevalence. *J Rheumatol*. 2016; jrheum.150177. [Epub ahead of print]
5. O'Garra A, Redford PS, McNab FW, et al. The immune response in tuberculosis. *Annu Rev Immunol*. 2013;31:475-527.
6. Taylor PC. Pharmacology of TNF blockade in rheumatoid arthritis and other chronic inflammatory diseases. *Curr Opin Pharmacol*. 2010;10(3):308-15.
7. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al. Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther*. 2008;117(2):244-79.
8. Philips JA, Ernst JD. Tuberculosis pathogenesis and immunity. *Annu Rev Pathol*. 2012;7:353-84.
9. Borekci S, Atahan E, Demir Yilmaz D, et al. Factors affecting the tuberculosis risk in patients receiving anti-tumor necrosis factor- α treatment. *Respiration*. 2015;90(3):191-8.
10. Elbek O, Uyar M, Aydin N, et al. Increased risk of tuberculosis in patients treated with antitumor necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol*. 2009;28(4):421-6.
11. Cagatay T, Aydin M, Sunmez S, et al. Follow-up results of 702 patients receiving tumor necrosis factor-alpha antagonists and evaluation of risk of tuberculosis. *Rheumatol Int*. 2010;30(11):1459-63.
12. Hanta I, Ozbek S, Kuleci S, et al. The evaluation of latent tuberculosis in rheumatologic diseases for anti-TNF therapy: experience with 192 patients. *Clin Rheumatol* 2008;27:1083-6.
13. Cantini F, Nannini C, Niccoli L, et al. Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice. *Autoimmun Rev*. 2015;14(6):503-9.
14. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Angel Descalzo M, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with tumor necrosis factor antagonists due to incomplete prevention of reactivation of latent infection. *Arthritis Rheum*. 2007;57(5):756-61.
15. Ledingham J, Wilkinson C, Deighton C. British Thoracic Society (BTS) recommendations for assessing risk and managing tuberculosis in patients due to start anti-TNF- α treatments. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44(10):1205-6.
16. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med*. 2001;345(15):1098-104.
17. Seong SS, Choi CB, Woo JH, et al. Incidence of tuberculosis in Korean patients with rheumatoid arthritis (RA): effects of RA itself and of tumor necrosis factor blockers. *J Rheumatol*. 2007;34(4):706-11.
18. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor

- therapy: The three-year prospective French Research Axed on Tolerance of Biotherapies registry. *Arthritis Rheum.* 2009;60(7):1884-94.
19. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, 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). *Ann Rheum Dis.* 2010;69(3):522-8.
 20. Lorenzetti R, Zullo A, Ridola L, et al. Higher risk of tuberculosis reactivation when anti-TNF is combined with immunosuppressive agents: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann Med.* 2014;46(7):547-54.
 21. Solovic I, Sester M, Gomez-Reino JJ, et al. The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement. *Eur Respir J.* 2010;36(5):1185-206.
 22. Kwon M, Sung M, Kwon YJ, et al. Active tuberculosis risk with tumor necrosis factor INHibitors after treating latent tuberculosis. *J Clin Rheumatol.* 2014;20(2):68-73.
 23. Jo KW, Hong Y, Jung YJ, et al. Incidence of tuberculosis among anti-tumor necrosis factor users in patients with a previous history of tuberculosis. *Respir Med.* 2013;107(11):1797-802.
 24. Fonseca JE, Lucas H, Canhão H, et al. [Guidelines for the diagnosis and treatment of latent tuberculosis infection and active tuberculosis in patients with inflammatory joint diseases proposed for treatment with tumour necrosis factor alpha antagonist drugs]. *Rev Port Pneumol.* 2006;12(5):603-13.
 25. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF-alpha treatment. *Thorax* 2005;60(10):800-5.
 26. Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği ve Türk Toraks Derneği'nin Hazırladığı Ortak Uzlaşma Raporu; 2005, 2009.
 27. Getahun H, Matteelli A, Abubakar I, et al. Management of latent Mycobacterium tuberculosis infection: WHO guidelines for low tuberculosis burden countries. *Eur Respir J.* 2015;46(6):1563-76.
 28. Wang L, Turner MO, Elwood RK, et al. A meta-analysis of the effect of Bacille Calmette Guérin vaccination on tuberculin skin test measurements. *Thorax.* 2002;57(9):804-9.
 29. Bélard E, Semb S, Ruhwald M, et al. Prednisolone treatment affects the performance of the QuantiFERON gold in-tube test and the tuberculin skin test in patients with autoimmune disorders screened for latent tuberculosis infection. *Inflamm Bowel Dis.* 2011;17(11):2340-9.
 30. Tsiouri G, Gaitanis G, Kiorpelidou D, et al. Tuberculin skin test overestimates tuberculosis hypersensitivity in adult patients with psoriasis. *Dermatology.* 2009;219(2):119-25.
 31. Singh JA, Furst DE, Bharat A, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology recommendations for the use of disease-modifying antirheumatic drugs and biologic agents in the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2012;64(5):625-39.
 32. Chebli JM, Gaburri PD, Chebli LA, et al. A guide to prepare patients with inflammatory bowel diseases for anti-TNF α therapy. *Med Sci Monit.* 2014;20:487-98.
 33. TC Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Ankara, 2011:115,120-121.
 34. Pai M, Zwerling A, Menzies D. Systematic review: T-cell-based assays for the diagnosis of latent tuberculosis infection: an update. *Ann Intern Med.* 2008;149(3):177-84.
 35. World Health Organization. Guidelines on the management of latent tuberculosis infection. Geneva, 2015. WHO/HTM/TB/2015.01
 36. Doherty SD, Van Voorhees A, Lebwohl MG, et al. National Psoriasis Foundation consensus statement on screening for latent tuberculosis infection in patients with psoriasis treated with systemic and biologic agents. *J Am Acad Dermatol.* 2008;59(2):209-17.

37. Shim TS. Diagnosis and Treatment of Latent Tuberculosis Infection due to Initiation of Anti-TNF Therapy. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;76(6):261-8.
38. Jensen PA, Lambert LA, Iademarco MF, et al. Guidelines for preventing the transmission of *Mycobacterium tuberculosis* in health-care facilities. *MMWR* 2005;54:1-141.
39. NIOSH (The National Institute for Occupational Safety and Health) *Guide to the Selection and Use of Particulate Respirators*, 1996.