



# BİYOLOJİK AJAN ALAN HASTALARDA TÜBERKÜLOZ PROFİLAKSİSİ

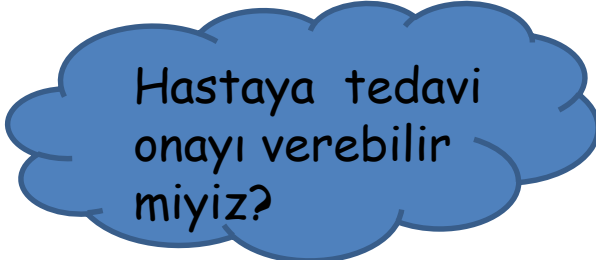
Dr Nagehan Emiraliolu

Gaziantep Cengiz Gökçek Kadın Doğum ve  
Çocuk Hastalıkları Hastanesi

# Olgu 1

- 10 yaş, kız hasta
- 3 yaşından beri FMF tanısıyla kolşisin tedavisi kullanan hastaya atak sıklığında artış olması ve atakların kontrol altına alınamaması nedeniyle **İliaris (Kanakinumab-Anti IL-1 beta)** tedavisi başlanması planlanmıştır.
- Öksürük, balgam gibi solunum semptomları olmayan hasta çocuk romatoloji bölümü tarafından danışıldı.
- Ailede Tb öyküsü yoktu.

- Fizik İnceleme: Patolojik bulgu yoktu.
- BCG skarı 1 adet mevcuttu.
- PPD: Anergik
- Kuantiferon: Negatif
- İki yönlü AC grafisi: Normal




Hastaya tedavi onayı verebilir miyiz?

## Olgu 2

- 12 yaş, erkek hasta
- 5 yıl önce Poliartiküler JIA tanısı alan hastaya **Deltacortil**, **Metotreksat** ve **Enbrel (Etanercept-Anti TNF)** tedavisi başlanmış. Hastanın tedavi altında artrit bulgusu devam etmesi üzerine 9 ay önce **Actemra (Tocilizumab-Anti IL6)** tedavisi başlanmış. Hasta tedavi devamının uygunluğu açısından danışıldı.
- Hastanın başvuruda solunum semptomu yoktu, aileden tedavi öncesi bakılan PPD sonucunun 0 mm olduğu ve ailede Tb öyküsü olmadığı öğrenildi.

- Fizik İnceleme: Patolojik bulgu yoktu.
- BCG skarı 1 adet mevcuttu.
- PPD: Anergik
- İki yönlü akciğer: Normal
- Toraks BT: Normal
- Kuantiferon testi: Negatif

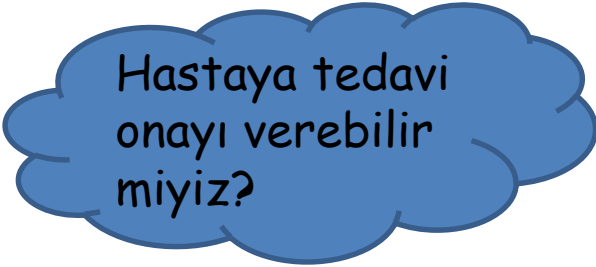


Hasta tedaviye devam edebilir mi?

## Olgu 3

- 15 yaş, erkek hasta
- 3 ay önce sistemik JIA tanısı alan hastaya deltacortil tedavisi başlanmış, hastanın ateş ve döküntüleri devam etmesi üzerine **Anakinra (Anti-IL1)** tedavisi başlanması planlanmıştı.
- Hastanın başvuruda solunum semptomu yoktu ve ailede Tb öyküsü olmadığı öğrenildi.

- Fizik İnceleme: Alt ekstremitelerde makulopapüler döküntüleri dışında ek patolojik bulgu mevcut değildi.
- BCG skarı 1 adet mevcuttu.
- PPD: 12 mm
- İki yönlü akciğer: Normal
- Açlık mide suyu ARB, Tb PCR: Negatif
- Toraks BT: Normal



Hastaya tedavi onayı verebilir miyiz?

# Çocuklarda Kullanılan Biyolojik Ajan Tedavileri

Generic name (trade name)	Manufacturer	Molecular Structure	Year of first approval	Half life	Paediatric Dosage	Current license
<b>Tumour Necrosis Factor <math>\alpha</math> inhibitors</b>						
Etanercept (Enbrel)	Pfizer (formerly Wyeth)	Recombinant human soluble anti TNF $\alpha$ receptor fusion protein	1998	70-132 hrs	0.8mg/kg weekly or 0.4mg/kg twice weekly	RA, PsA, AS, pJIA ( $\geq 2$ yrs age)
Infliximab (Remicade)	Schering Plough (MSD)	Chimeric monoclonal antibody to TNF $\alpha$	1999	9.5 days	NA	RA, AS, PsA
Adalimumab (Humira)	Abbott	Recombinant human monoclonal antibody to TNF $\alpha$	2002	10-20 days	<30 kg: 20 mg fortnightly $\geq 30$ kg: 40 mg fortnightly	RA, AS, PsA, pJIA ( $\geq 4$ yrs age)
Golimumab (Simponi)	Schering Plough (MSD)	Fully human monoclonal antibody to TNF $\alpha$	2009	7-20 days	NA	RA, AS, PsA
Certolizumab Pegol (Cimzia)	UCB	Pegylated Fab fragment recombinant humanised anti TNF $\alpha$ antibody	2009	14 days	NA	RA
<b>T cell co- stimulation blockade</b>						
Abatacept (Orencia)	BMS	Fusion protein of an immunoglobulin and extracellular domain of CTLA-4	2011	16.7 days	10mg/kg 0,2,4 weeks then 4 weekly	RA, pJIA ( $\geq 6$ yrs age)
<b>Interleukin-1 inhibition</b>						
Anakinra (Kineret)	Amgen	Recombinant IL-1 receptor antagonist	2001	4-6 hrs	NA	RA
<b>B cell depletion</b>						
Rituximab (Mabthera)	Roche	Chimeric monoclonal antibody to CD20 B cells	1997	8.6 days	NA	RA
<b>Interleukin-6 inhibition</b>						
Tocilizumab (Roactemra)	Roche	Humanised monoclonal antibody to IL-6 receptor	2010	160+/- 34 hrs	<30kg: 12mg/kg fortnightly $\geq 30$ kg: 8mg/kg fortnightly	RA, sJIA ( $\geq 2$ yrs age)



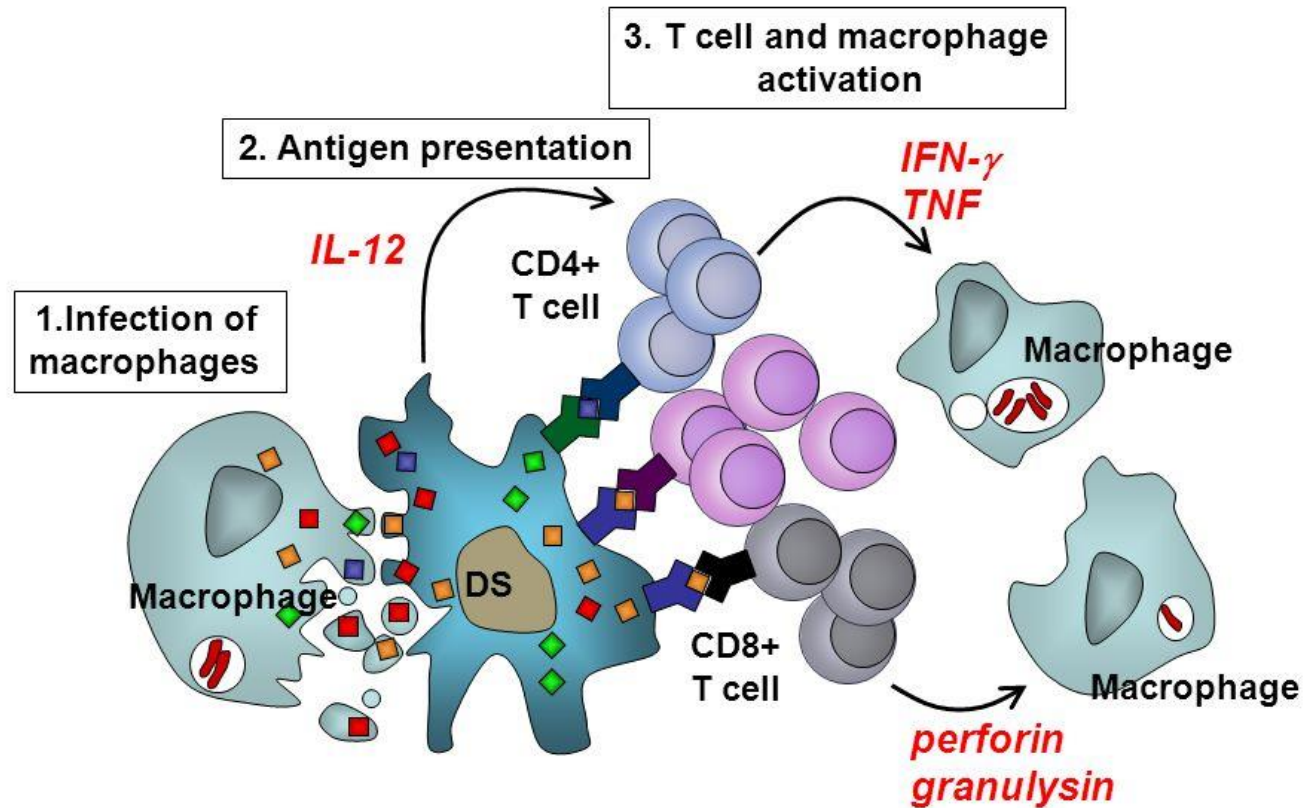


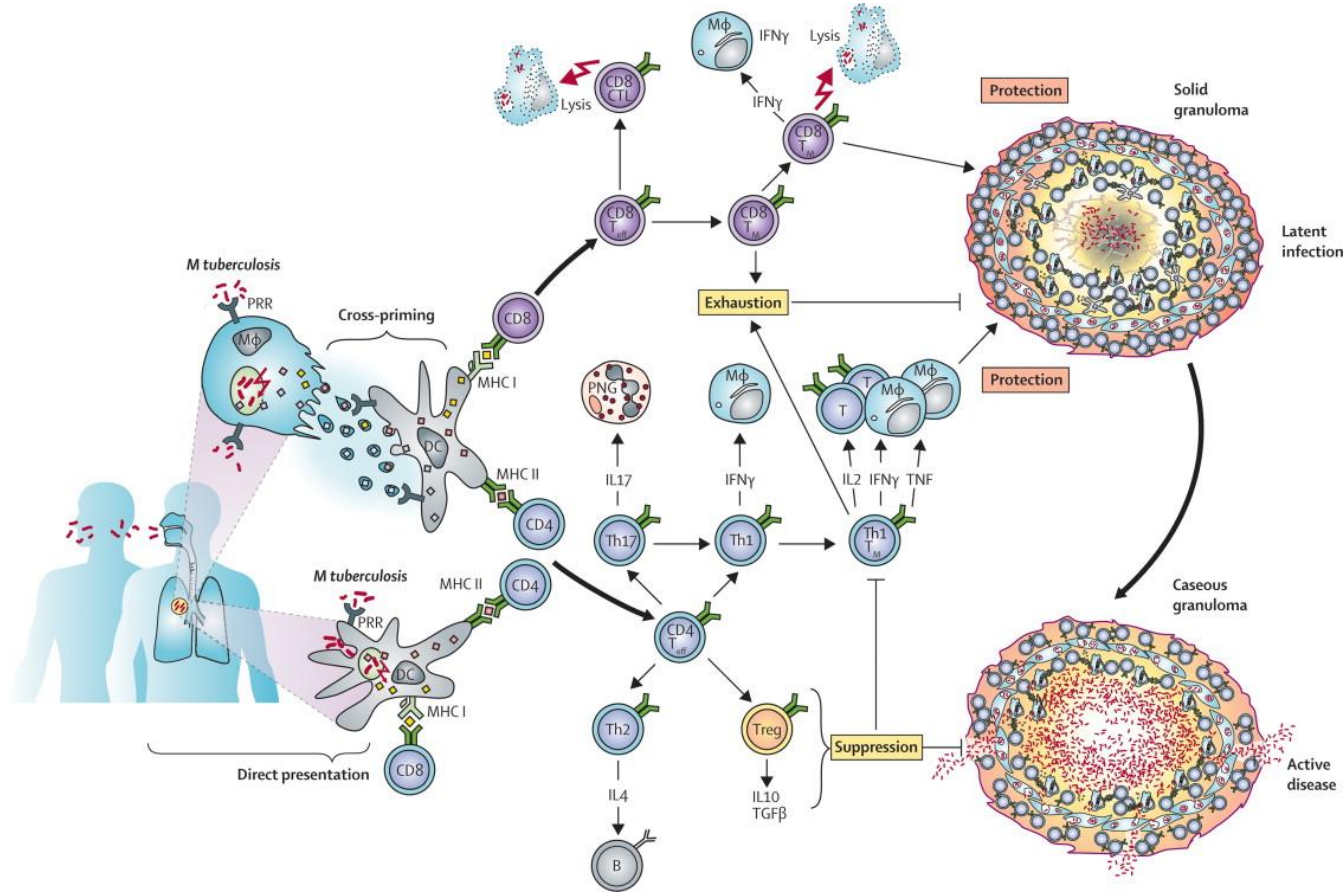
## Biyolojik Ajan Tedavilerinin Tüberküloz Hastalığı Gelişme Riskine Etkisi

- Standart tedavilere yanıt vermeyen otoinflamatuvar hastalıklarda kullanılan ve **TNF, IL 12 ve IFN gama** gibi proinflamatuvar sitokinlere yönelik biyolojik ajan tedavileri, **Tüberküloz enfeksiyonu ve hastalığı gelişme riskini** artırmaktadır.
- Anti-TNF tedavisinin Tb hastalığı gelişimini **1,6-25.1 (RR)** katında artırdığı farklı çalışmalarda bildirilmiştir.
- Bu risk yaş, sosyoekonomik durum ve coğrafi bölgelere göre farklılık göstermektedir.

# *M. Tuberculosis* Basiline Karşı İmmün Yanıt

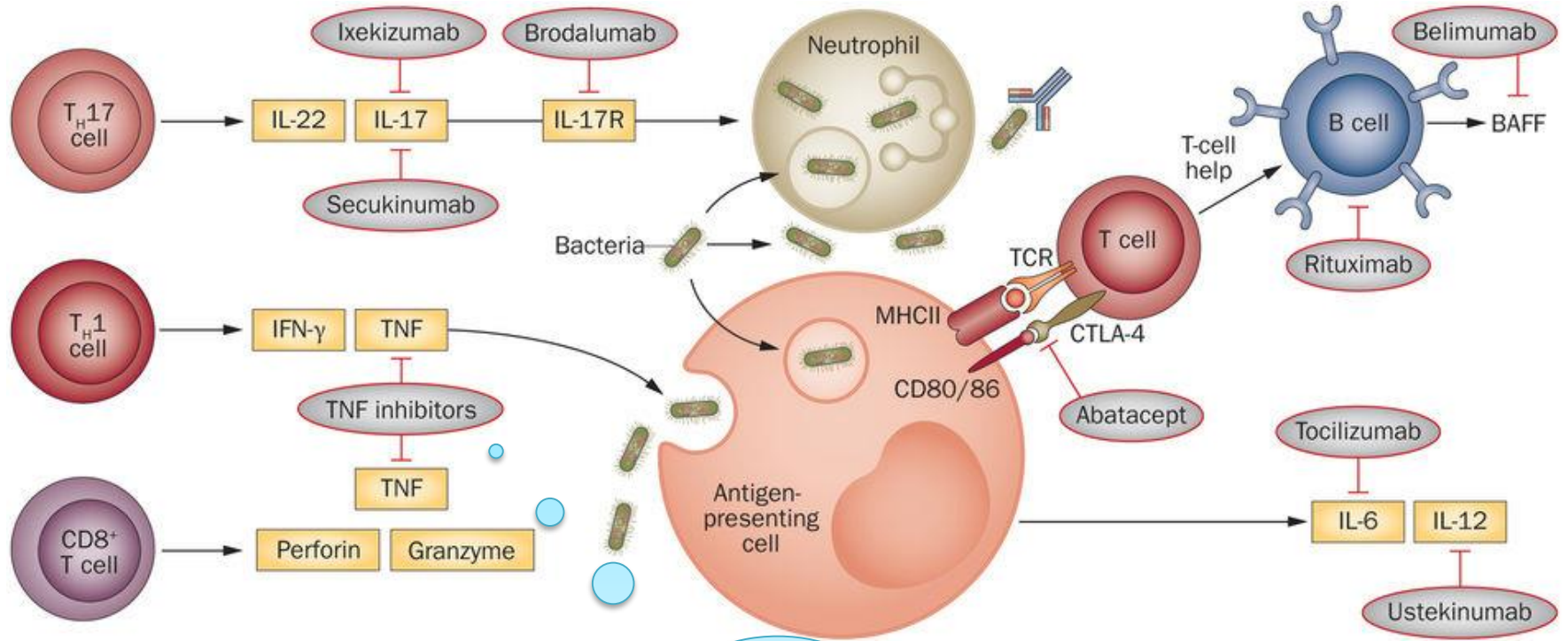
## Mycobacterium infection





*M. Tuberculosis* basiline karşı immün yanıtın bozulması basilin çoğalmasına ve aktif hastalığa neden olmaktadır

# Biyolojik Ajanların Etki Mekanizması



Tüberküloz hastalığı gelişme riskini artıran grup

# Anti TNF Biyolojik Ajanlar

## 1. Monoklonal antikorlar

- Şimerik monoklonal ab: İnfliksımab

- Tam insan yapısında monoklonal ab:

Adalimumab, Golimumab

- Pegile humanize ab: Sertolizumab pegol

## 2. Reseptör füzyon proteinleri

- TNFR1 Ig Füzyon Proteini: Etanersept

# Biologic Agents and Tuberculosis

CLAUDIA C. DOBLER<sup>1,2</sup>

**TABLE 1** Drug-specific RR of TB

Biologic	FDA-approved indications (as of 1 November 2016) <sup>a</sup>	RR of TB compared to that in the general population
Adalimumab	AS, JIA, RA, Ps, PsA, Crohn's, UC	29.3 (95% CI, 20.3–42.4) (3) based on SIR (standardized for age and sex)
Infliximab	AS, RA, Ps, PsA, Crohn's, UC	18.6 (95% CI, 13.4–25.8) (3) based on SIR (standardized for age and sex)
Etanercept	AS, JIA, RA, Ps, PsA	1.8 (95% CI, 0.7–4.3) (3) based on SIR (standardized for age and sex) 3.5
Certolizumab pegol	AS, RA, PsA, Crohn's	No definite increase in RR in pooled data from RCTs (4)
Golimumab	AS, RA, PsA, UC	No definite increase in RR in pooled data from RCTs (5)
Rituximab	Chronic lymphocytic leukemia, non-Hodgkin lymphomas, granulomatosis with polyangiitis, microscopic polyangiitis, RA	No definite increase in RR in pooled data from RCTs (6)
Tocilizumab	JIA, RA	No definite increase in RR in pooled data from RCTs (7)
Vedolizumab	UC, Crohn's	No definite increase in RR from drug safety data (8)
Ustekinumab	Ps, PsA, Crohn's	No definite increase in RR from drug safety data (9) First choice in patients with PsA at high infection and TB risk (10)
Abatacept	JIA, RA	No definite increase in RR in pooled data from RCTs (6)

<sup>a</sup>AS, ankylosing spondylitis; Crohn's, Crohn's disease; JIA, juvenile idiopathic arthritis; Ps, plaque psoriasis; PsA, psoriatic arthritis; RA, rheumatoid arthritis; RCTs, randomized controlled trials; UC, ulcerative colitis.



## SERIES “UPDATE ON TUBERCULOSIS”

Edited by C. Lange, M. Raviglione, W.W. Yew and G.B. Migliori

Number 2 in this Series

The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement

**TABLE 3** Risk of active tuberculosis in different studies in patients suffering from rheumatic diseases treated with TNF antagonists

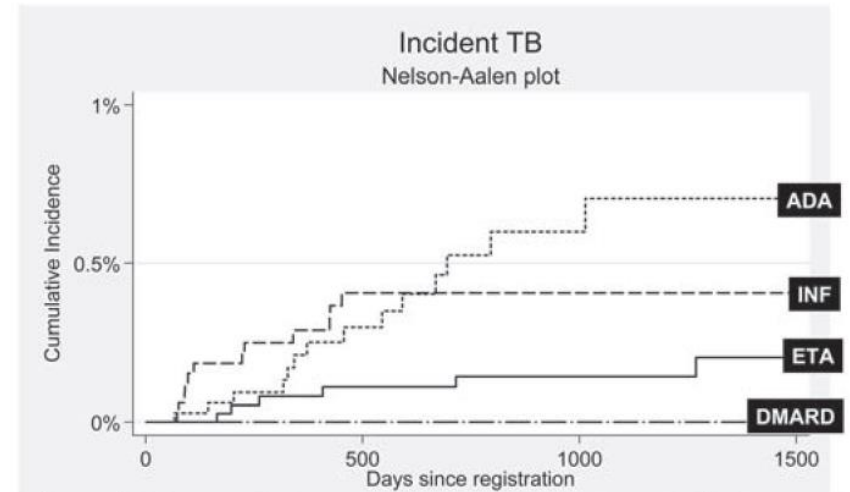
First author [ref.]	Country	Type of study	Adalimumab	Etanercept	Infliximab	Comments
WALLIS [12]	USA	Cases voluntarily reported to US FDA		IR 28/100000	IR 54/100000	Etanercept versus infliximab $p < 0.0001$
BRASSARD [105]	Canada	Search of a large pharmacy prescription database		RR 1.2 (0.9–1.8)	RR 1.6 (1.0–2.6)	
GOMEZ-REINO [14]	Spain	Data from registry	IR 176/100000	IR 114/100000	IR 383/100000	$p = \text{NS}$ , wide confidence interval
TUBACH [106]	France	Data from registry	IR 215/100000	IR 9.3/100000	IR 187.5/100000	SIR 29.3 for adalimumab SIR 1.8 for etanercept SIR 18.6 for infliximab. $p < 0.0001$
FONSECA [107]	Portugal	Data from registry	4 cases/171 patients	1 case/333 patients	8 cases/456 patients	Exposure is not provided

US FDA: US Food and Drug Administration; IR: incidence rate; RR: adjusted rate ratio; NS: nonsignificant; SIR: standardised incidence ratio.

## 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)

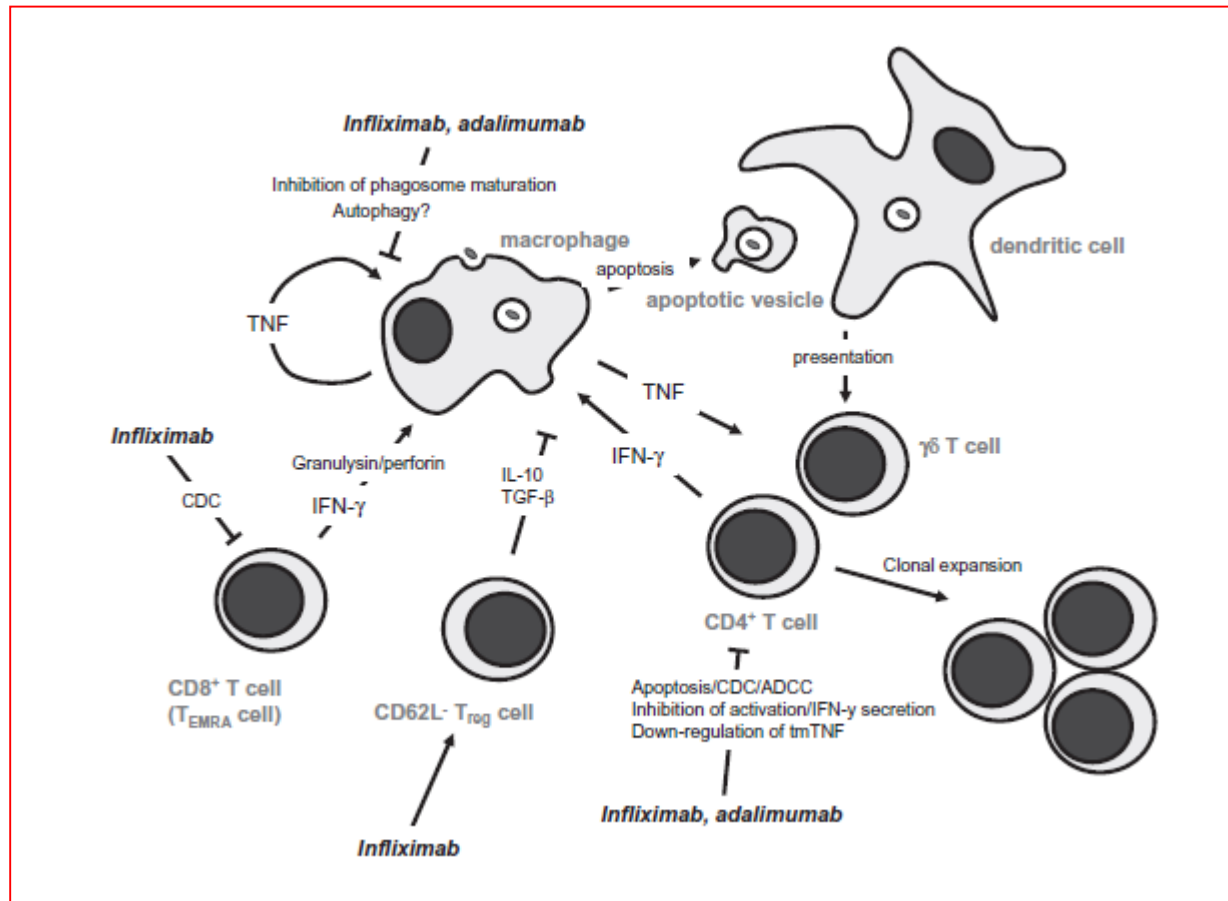
W G Dixon,<sup>1</sup> K L Hyrich,<sup>1</sup> K D Watson,<sup>1</sup> M Lunt,<sup>1</sup> J Galloway,<sup>1</sup> A Ustianowski,<sup>2</sup>  
B S R B R Control Centre Consortium, D P M Symmons,<sup>1</sup> on behalf of the BSR  
Biologics Register

- Adalimumab ve İnfliksımab tedavisi, Etanersept tedavisine göre Tb gelişme riskini 3-4 kat artırıyor.





# How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity





- Tüberküloz hastalığı çoğunlukla latent enfeksiyonun reaktivasyonu ile gelişmektedir, ancak yeni kazanılan Tb olguları da bildirilmiştir.
- Hastaların yaklaşık **%50' sinde akciğer dışı tüberküloz, %10'unda dissemine hastalık** görülmektedir.
- İlaç başladıktan sonra Tb gelişme süresine bakıldığında, Etanersept sonrası ortalama 11,2 ay; İnfliximab sonrası en erken 6. haftada olgular bildirilmiştir.

# Çocuklarda Durum...



**Table 3** Table summarizing cases published to date of mycobacterial disease in patients aged <18 years who were exposed to anti-TNF $\alpha$  agents

Pt	Ref	Primary disease	Anti-TNF $\alpha$ drug	Age/ gender	Time on drug	Details on mycobacterial disease
Tuberculosis disease						
1	[3]	JIA	Etanercept	NR	NR	Extrapulmonary
2	[3]	JIA	Etanercept	NR	NR	Extrapulmonary
3	[7]	Polyarticular JIA	Infliximab+ MTX	NR	2y	Asymptomatic miliary TB (MTB PCR positive in sputum) with good response to 9-month standard treatment
4	[8]	Systemic JIA	Etanercept $\rightarrow$ infliximab+ (previous extensive immunosuppressive therapy)	9y / female	NR	Subcutaneous cyst on the left wrist, after extensive microbiological studies, only MTB PCR in cyst fluid was positive. The child died after fulminant undiagnosed opportunistic pulmonary infection, 1 month after anti-TB drugs were implemented
5	[9]	Systemic JIA	Etanercept (previous CT and MTX)	9y / female	5wk	Ankle arthritis with positive MTB culture and normal chest X-ray; good response to 12-month standard treatment
6	[10]	SAPHO syndrome	Adalimumab (previous CT)	17y / female	3y	Meningeal and miliary TB presenting with septic shock; several PCR and cultures tested positive for MTB. Good response to therapy, but for neurologic sequelae. Adalimumab stopped 4 weeks earlier, suggesting immune reconstitution inflammatory syndrome
7	[11]	Polyarticular JIA	Infliximab (previous MTX)	13y / male	3 m	TB pleuritis (cultures negative) with good response to anti-TB therapy
8	[12]	Ulcerative colitis	Infliximab (previous CT and azathioprine)	17y / male	8 m	Miliary TB; the patient developed isoniazid-related hepatitis but
9	[12]	Crohn's disease	Infliximab	13y / female	2y	
Nontuberculous mycobacterial disease						
10	[13]	Crohn's disease	Infliximab $\rightarrow$ adalimumab (previous CT)	12y / female	9 m	
11	[14]	Mother's Crohn disease	Infliximab during gestation	3 m / male	36wk in utero	

BCG bacillus Calmette-Guérin, CT corticosteroids, MTB *Mycobacterium tuberculosis*, M Ref reference, SAPHO synovitis acne pustulosis hyperostosis and osteitis

•Çocuklarda Anti-TNF kullanımına bağlı Tb gelişme riski erişkinlere oranla daha düşük bulunmuştur.

•Metoteraksat ile birlikte kullanım riski artırmaktadır.

# Biyolojik Ajan Tedavisi Öncesi Tüberküloz Hastalık Taraması

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu



T.C. Sağlık Bakanlığı  
Türkiye Halk Sağlığı  
Kurumu

## Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi

ANKARA 2016

2012 Update of the  
(ACR) Recommendations for  
Rheumatic Drugs in  
Arthritis (RA)

2015 American College of Rheumatology Guideline  
for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

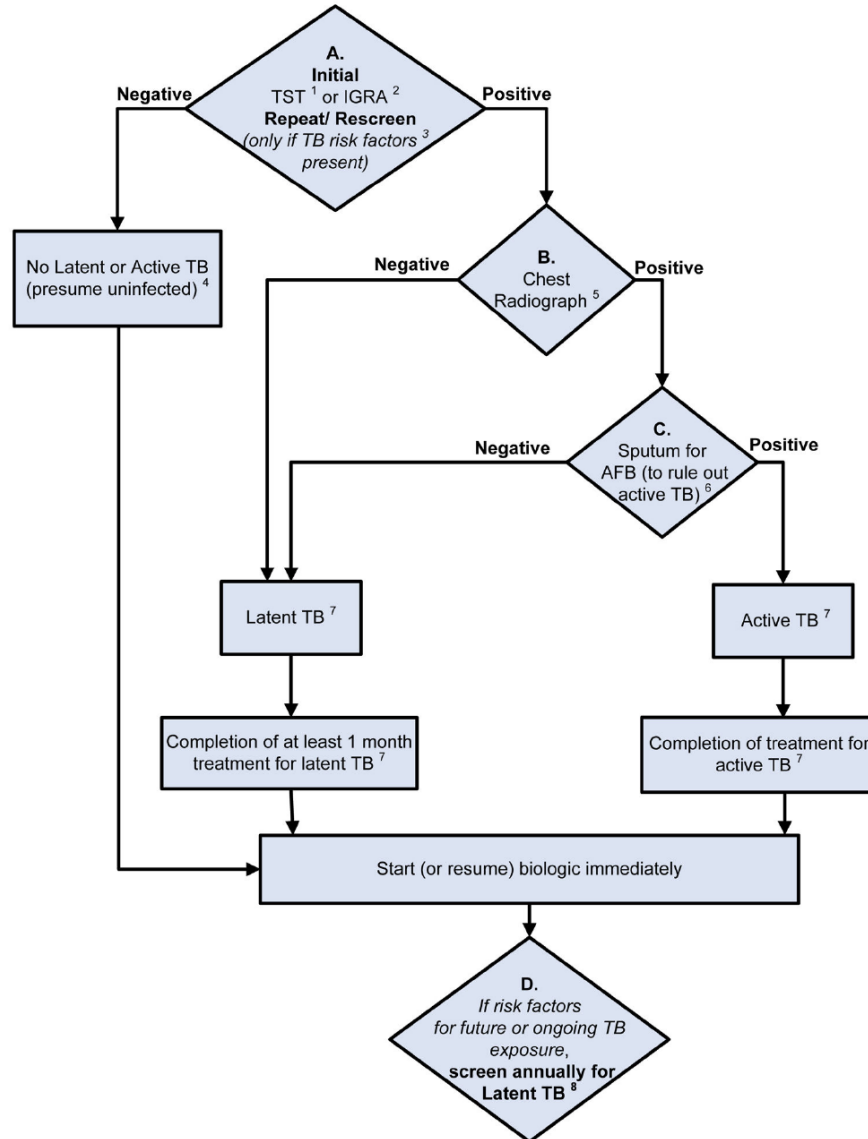
- Biyolojik ajan tedavisine başlamadan önce tüm hastalara **tüberkülin deri testi** veya **IGST** bakılması önerilmektedir.
- BCG aşısı olanlarda yanlış pozitif reaksiyon olabileceğinden "IGST" bakılması önerilmektedir.
- Tüberküloz için risk faktörü olan hastalarda testler negatif olsa bile 1-3 hafta sonra bu testlerin tekrarlanması önerilmektedir.

2015 American College of Rheumatology Guideline  
for the Treatment of Rheumatoid Arthritis



- **Aktif Tb hastalığı** saptanan hastalara antitb tedavi başlanmalı ve tedavi tamamlanıncaya kadar biyolojik ajan tedavisi önerilmemektedir.
- **Latent Tb enfeksiyonu** saptananlarda ise tedaviye başlandıktan en erken 1 ay sonra biyolojik ajan tedavisi önerilmektedir.

# 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis



2015 American College of Rheumatology Guideline  
for the Treatment of Rheumatoid Arthritis

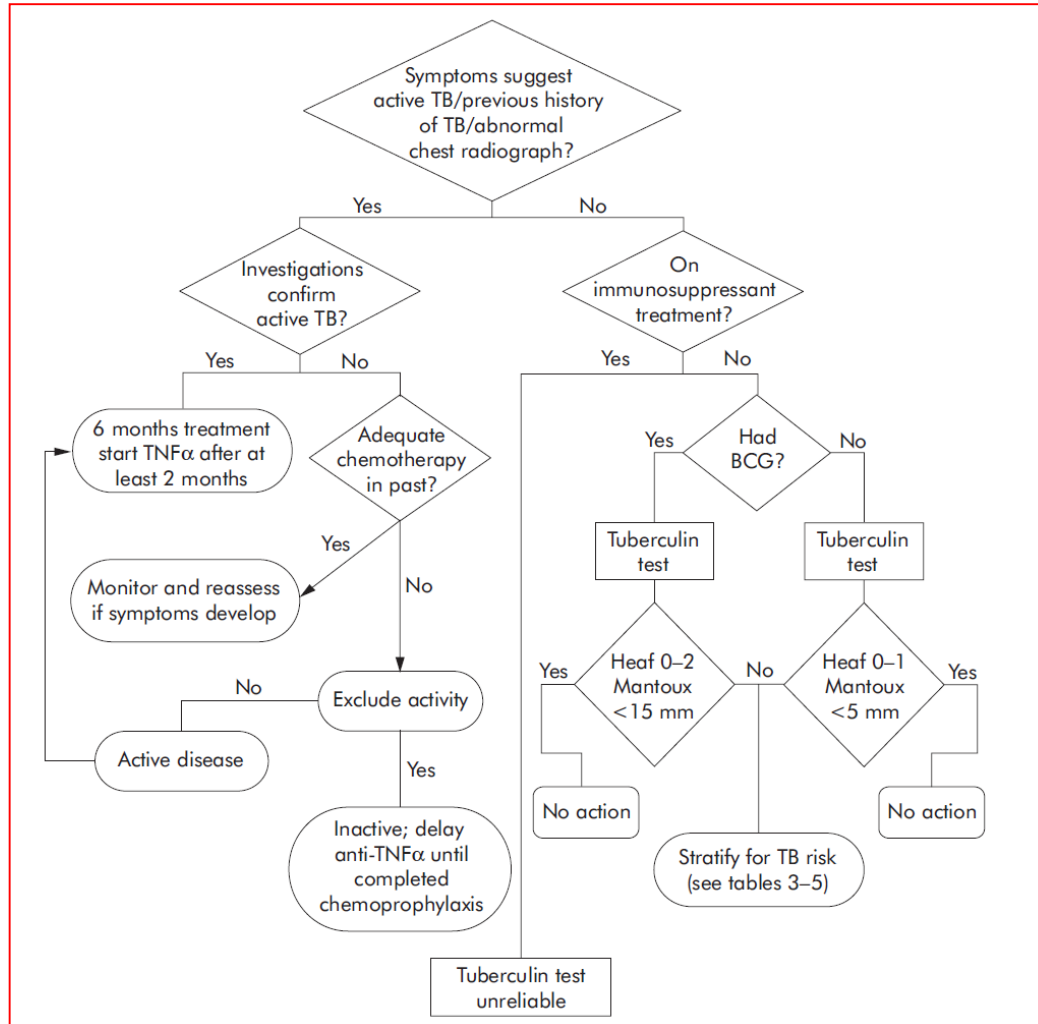


- Biyolojik ajan tedavisi alanlarda Tb için risk faktörleri devam ediyorsa **yıllık tarama** önerilmektedir.
- Tüberkülin deri testi pozitif olan veya IGSST pozitif olan hastalarda tedaviye rağmen bu testler pozitif olmaya devam edecektir.
- Testlerin tekrarlanması bu hastalarda rekürren hastalık tanısına yardımcı olmayacağından; hastaların **linik bulgularla ve semptomlarıyla** değerlendirilmesi önerilmektedir.



# BTS recommendations for assessing risk and for managing *Mycobacterium tuberculosis* infection and disease in patients due to start anti-TNF- $\alpha$ treatment

British Thoracic Society Standards of Care Committee\*



## Guidance for the management of patients with latent tuberculosis infection requiring biologic therapy in rheumatology and dermatology clinical practice

Fabrizio Cantini <sup>a,\*</sup>, Carlotta Nannini <sup>a</sup>, Laura Niccoli <sup>a</sup>, Florenzo Iannone <sup>b</sup>, Giovanni Delogu <sup>c</sup>, Giacomo Garlaschi <sup>d</sup>, Alessandro Sanduzzi Zamparelli <sup>e</sup>, Andrea Matucci <sup>f</sup>, Francesca Prignano <sup>g</sup>, Michele Conversano <sup>h</sup>, Delia Goletti <sup>i</sup>,  
 on behalf of SAFE BIO (Italian multidisciplinary task force for screening of tuberculosis before and during biologic therapy)

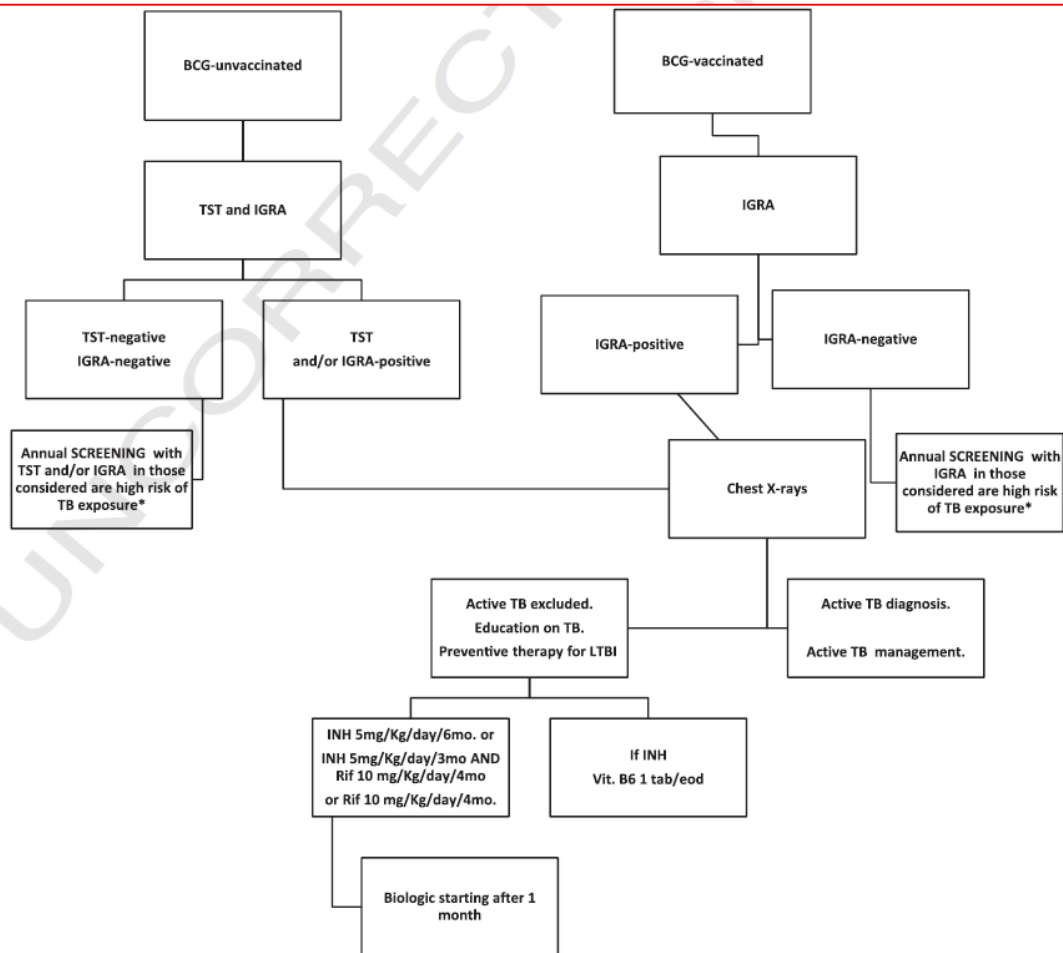


Fig. 1. SAFE BIO recommendations for LTBI detection and active TB prevention in RA patients before biologic therapy starting.

# Biologic Agents and Tuberculosis

CLAUDIA C. DOBLER<sup>1,2</sup>

**TABLE 2** Recommendations for LTBI screening and treatment in different countries<sup>a</sup>

Agency and/or country or region, year	LTBI screening tests	LTBI treatment regimen (duration in months, medication)	Anti-TNF- $\alpha$ starting delay	Repeat testing
Centers for Disease Control and Prevention, United States, 2004 and 2010 (update) ( <a href="#">54</a> , <a href="#">55</a> )	TST or IGRA, combined use of TST and IGRA supported Positive TST: $\geq 5$ mm	9H	No definite recommendation, completion of LTBI treatment before anti-TNF- $\alpha$ therapy, if possible	Only in individuals at increased risk for TB infection
American College of Rheumatology, United States ( <a href="#">56</a> )	TST or IGRA	Not specified	1 mo	Annually in individuals with risk factor for future or ongoing TB exposure
Canada, 2013 ( <a href="#">57</a> )	TST or IGRA, combined (sequential) use of TST and IGRA supported	9H	No recommendation	Only in individuals at increased risk for TB infection
British Thoracic Society, United Kingdom, 2005 ( <a href="#">58</a> )	Use of risk stratification tables (and chest X ray) for patients on IST. TST performed only in patients not on IST (positive TST is $\geq 15$ mm in BCG-vaccinated patients and $\geq 5$ mm in non-BCG-vaccinated patients)	6H 3RH	$\geq 2$ mo Delay until completed LTBI treatment if abnormal chest X ray, history of TB	Not specified
France, 2003 ( <a href="#">59</a> , <a href="#">60</a> )	TST only Positive TST: $\geq 10$ mm	2RZ 3RH 9H	$\geq 3$ wks	Not specified
Switzerland, 2007 ( <a href="#">61</a> )	IGRA only	9H 4R	1 mo	Not specified
TBNET International consensus, Europe ( <a href="#">23</a> )	TST or IGRA. TST performed only in patients without BCG. Positive TST: $\geq 10$ mm	9–12H 3RH	4 wks	Not specified

<sup>a</sup>R, rifampin; H, isoniazid; Z, pyrazinamide; IST, immunosuppressive therapy.

# Screening and Treatment of Latent Tuberculosis Among Patients Receiving Biologic Agents

*A National and International Survey of Rheumatologists*

*Nhu Quynh Tran, PhD,\* Melinda Garcia-Rosell, MD,† Debendra Pattanaik, MD,‡  
Syed Hasan Raza, MD,‡ and Laura Carbone, MD§*

- ACR üyesi 768 romatoloğa anket uygulanmış.
- Tarama testi olarak katılımcıların %19'u Tüberkülin deri testi, %32'si IGST tercih ettiğini belirtmiş.
- Latent tüberküloz tedavisinde ise katılımcıların %49'u enfeksiyon uzmanına yönlendirmiş, %37'si 9-12 aylık INH tedavisi başlamış, %14'ü 6 aylık INH tedavisi başlamış.
- Katılımcıların %60'ı Anti-TNF tedaviyi 1 ay sonra başlamayı tercih ediyormuş. Geri kalanı da 2, 3, 6 ya da 9 ay sonra tedavi başladığı cevabını vermiş.

# Screening and Treatment of Latent Tuberculosis Among Patients Receiving Biologic Agents

## *A National and International Survey of Rheumatologists*

*Nhu Quynh Tran, PhD,\* Melinda Garcia-Rosell, MD,† Debendra Pattanaik, MD,‡ Syed Hasan Raza, MD,‡ and Laura Carbone, MD§*

**TABLE 2A.** Frequency of Screening and Methods Used for LTBI

Screening and Methods Used for LTBI	Practice Location			Practice Patient Population				Years of Experience				<i>P</i> <sup>a</sup>
	US	Non-US	<i>P</i> <sup>a</sup>	Adult	Pediatric	Both	<i>P</i> <sup>a</sup>	<5	5–10	10–15	>15	
How often do you screen for TB?			<0.0001				0.0733					0.2105
Every 2 y	108 (17%)	8 (6%)		100 (16%)	5 (7%)	10 (12%)		26 (17%)	17 (14%)	10 (13%)	62 (15%)	
Annually on all patients	173 (27%)	15 (11%)		140 (23%)	26 (37%)	22 (27%)		47 (31%)	31 (25%)	16 (22%)	91 (22%)	
Annually on patients with risk factors	162 (26%)	20 (14%)		145 (24%)	19 (27%)	17 (21%)		33 (21%)	38 (31%)	16 (22%)	94 (23%)	
Only once prior to therapy	186 (30%)	95 (69%)		229 (37%)	20 (29%)	32 (40%)		47 (31%)	38 (31%)	32 (43%)	164 (40%)	
When do you check a chest radiograph when screening for TB?			<0.0001				0.0007					0.0108
On all my patients	171 (27%)	120 (87%)		238 (39%)	13 (18%)	40 (49%)		46 (30%)	46 (37%)	27 (36%)	171 (42%)	
Only if latent TB test is positive	287 (46%)	10 (7%)		232 (38%)	41 (59%)	23 (28%)		75 (50%)	55 (44%)	31 (42%)	133 (33%)	
Only in patients with risk factors for TB or never	165 (26%)	8 (6%)		138 (23%)	16 (23%)	18 (22%)		30 (20%)	23 (19%)	16 (22%)	104 (22%)	
What screening method do you use for LTBI?			<0.0001				<0.0001					0.2792
Tuberculin skin test	89 (14%)	57 (41%)		111 (18%)	22 (31%)	13 (16%)		30 (20%)	15 (12%)	18 (24%)	82 (20%)	
Interferon- $\gamma$ release assay	207 (33%)	35 (25%)		206 (34%)	4 (6%)	30 (37%)		53 (35%)	41 (33%)	25 (34%)	123 (30%)	
Both	333 (53%)	46 (33%)		297 (48%)	44 (63%)	38 (47%)		70 (46%)	68 (55%)	31 (42%)	206 (50%)	

<sup>a</sup> $\chi^2$  *P* values.

# Ülkemizdeki Uygulama

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu



T.C. Sağlık Bakanlığı  
Türkiye Halk Sağlığı  
Kurumu

## Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi

ANKARA 2016

# Anti TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi-2016



## Anti-TNF Tedavi Öncesi Tb Hastalık Taraması

- Anti-TNF tedavi öncesinde aktif Tb hastalığı dışlanmalıdır.
- Aktif Tb varlığında anti-TNF tedavi başlanması kontrendikedir.
- Tüberküloz tanısı konulan hastalarda Tb tedavisi tamamlanmadan anti-TNF tedavi başlanmamalıdır.

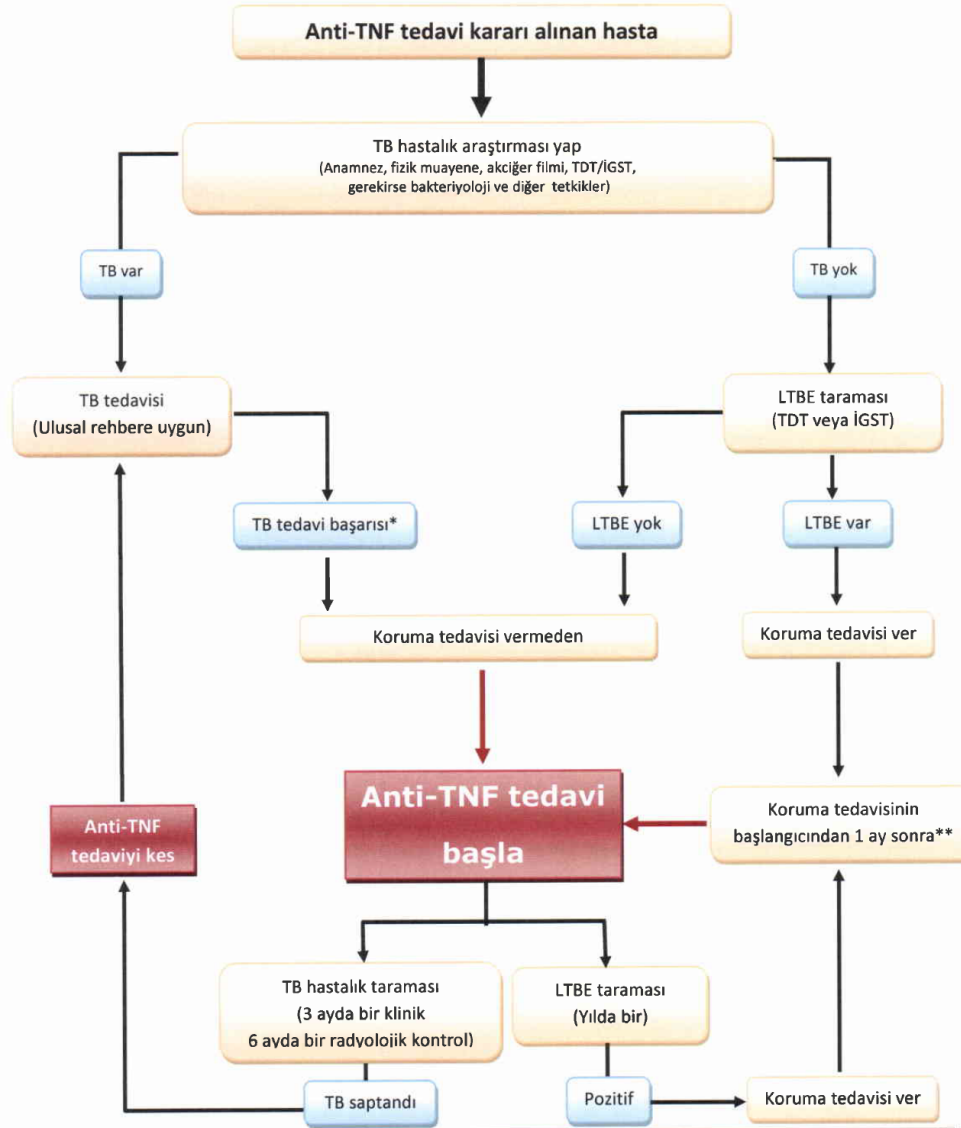
# Anti TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi-2016

- Anti-TNF tedavi başlanan hastalar asemptomatik olsa bile Tb hastalığı açısından **3 ayda bir klinik, 6 ayda bir radyolojik kontrol** yapılmalıdır.
- Semptomatik olgular ise Tb hastalığı açısından incelenmelidir.





## 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.



# Anti TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi-2016



## Anti-TNF Tedavi Öncesi LTBE Taraması

- Latent Tb enfeksiyonu taramasında, **tüberkülin deri testi (TDT) veya IGST** kullanılabilir.
- İlk test olarak TDT tercih edildiğinde BCG aşısı olmayanlarda **5 mm ve üzeri**; BCG aşıllı olanlarda **10 mm ve üzeri** endurasyon pozitif kabul edilir.
- TDT negatif olan hastalarda IGST yapılabilir, sonucu pozitifse koruma tedavisi verilir, negatifse hasta takip edilir.



# Anti TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi-2016



- Taramada ilk test olarak **IGST** tercih edildiğinde sonuç pozitifse koruma tedavisi verilir.
- **IGST** sonucunun belirsiz olduğu durumlarda **IGST** tekrarı veya **TDT** yapılması önerilir, ikinci testin sonucu da negatif ise klinik olarak karar verilir.
- Anti-TNF tedavi kararı verilen psoriasis hastalarında taramada **IGST** öncelikle tercih edilir.

- Biyolojik ajan tedavisi alanlarda ve BCG aşısı olanlarda IGST, TDT'den daha sensitif bir yöntemdir.
- Hastalarda immünsupresif tedaviye bağlı yanlış negatif yada belirsiz IGST sonuçları görülebilmektedir.
- IGST duyarlılığı 2 yaş altında olmak üzere küçük çocuklarda daha düşüktür.

# The risk of tuberculosis related to tumour necrosis factor antagonist therapies: a TBNET consensus statement

**TABLE 4** Summary of studies analysing the concordance of interferon- $\gamma$  release assays (IGRA) and tuberculin skin testing (TST) for the screening of tuberculosis infection in patients with chronic immune-mediated inflammatory diseases (IMID)

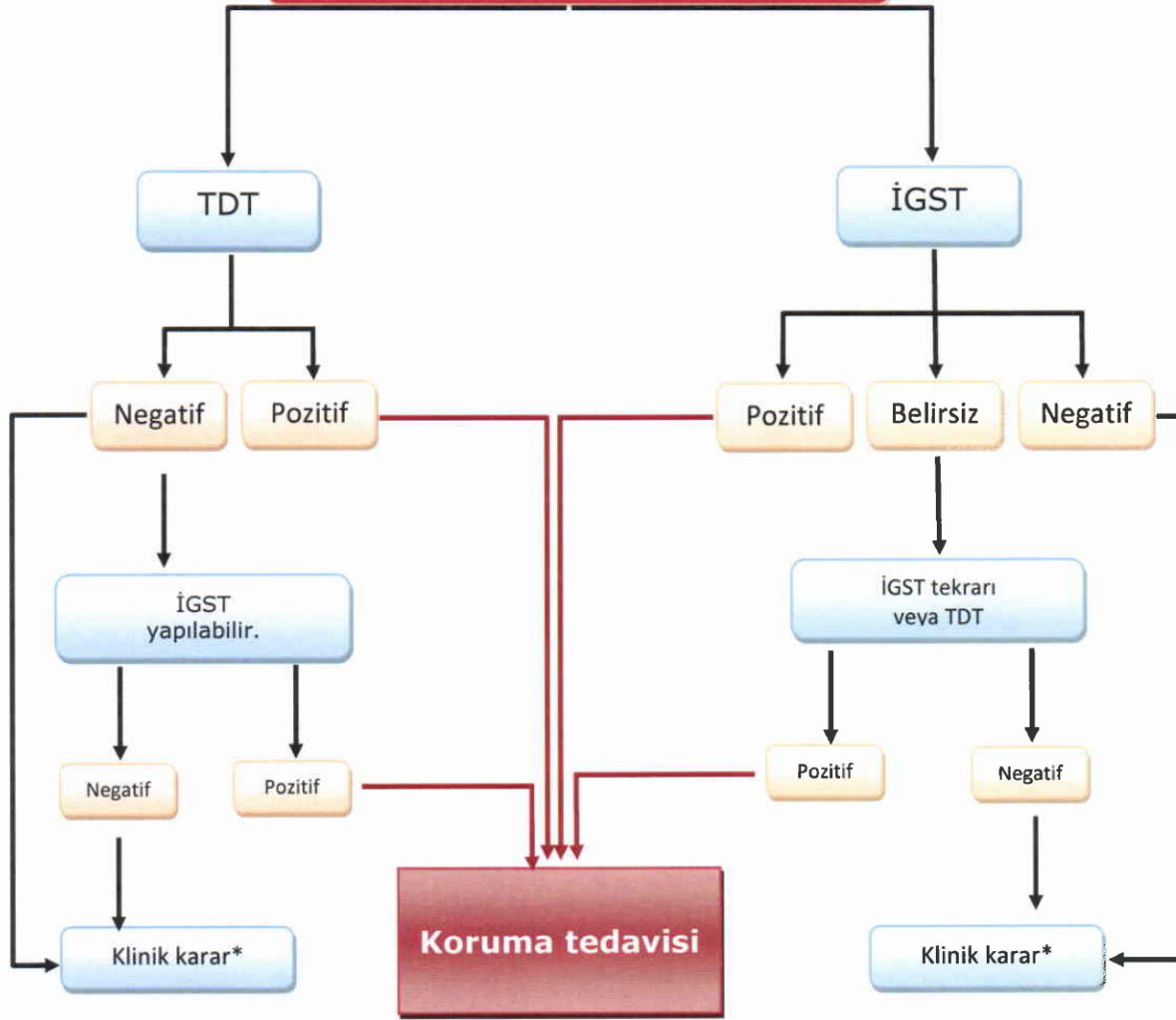
First author [ref.]	Country	IGRA	TST cut-off mm <sup>#</sup>	Participants n	IMID condition	BCG %	Indeterminate %	$\kappa$	Concordant results		Discordant results	
									TST+/IGRA+	TST-/IGRA-	TST-/IGRA+	TST+/IGRA-
									n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
COBANOGU [143]	Turkey	QFT-G IT	10	68 cases	>65% RA+AS	100	10.3	0.14	8 (13.1)	23 (37.7)	1 (1.6)	29 (47.5)
				38 controls			5.3	-0.05	0	23 (63.8)	1 (2.8)	12 (33.3)
MATULIS [144] <sup>†</sup>	Switzerland	QFT-G IT	5	142	>65% RA+SA	83	6	0.16	10 (7)	60 (44.7)	5 (3.5)	34 (25.4)
DINSER [132]	Germany	Flow cytometric assay	5	97	>50% RA	5.1	0	0.31	6 (6.2)	74 (76.3)	10 (10.3)	7 (7.2)
PONCE DE LEON [145]	Peru	QFT-G IT	5	101 cases	RA	80.2	1.9	0.37	21 (20.8)	50 (49.5)	24 (23.8)	6 (5.9)
				93 controls		80.6	0	0.55	16 (17.2)	61 (65.6)	5 (5.4)	11 (11.8)
VASSILOPOLOS [146]	Greece	T-SPOT.TB	5	70	>85% RA+AS+PA	40	0	0.38	12 (17.1)	39 (55.7)	4 (5.7)	15 (21.5)
BOCCHINO [147]	Italy	QFT-G IT	5	69	RA+IBD+PA	2.8	2.8	0.57	14 (20.9)	41 (61.2)	8 (11.9)	4 (6)
		T-SPOT.TB		69								
BARTALESI [148]	Italy	QFT-G IT	f	398								
MURAKAMI [149]	Japan	ELISPOT <sup>‡</sup>	5	71								
MARTIN [150] <sup>†</sup>	Ireland	T-SPOT.TB	5	150								
		QFT-G		72				2.8	NA <sup>++</sup>	NA <sup>++</sup>	NA <sup>++</sup>	NA <sup>++</sup>
BEHAR [151]	USA	T-SPOT.TB	5 <sup>##</sup>	179	>80% RA	4.7	0	-0.019	0 (0)	167 (93.3)	10 (5.6)	2 (1.1)
LAFFITTE [152]	Switzerland	T-SPOT.TB	5	50	SP	90	0	0.33	8 (16)	28 (56)	2 (4)	12 (24)
SOBORG [153]	Denmark	QFT-G	**	234	>50% RA	76	5	0.2	9 (4)	180 (77)	9 (4)	36 (15)
INANC [154]	Turkey	QFT-G	5	140	RA+AS	84	5.7	0.29	41 (31)	40 (30)	5 (4)	46 (35)

• Tb prevalansı ve BCG aşılama oranı düşük olan ülkelerde TDT ve IGST uyumu güçlü

BCG: bacillus Calmette-Guérin; QFT-G IT: QuantiFERON TB Gold In-tube; QFT-G: QuantiFERON TB Gold; RA: rheumatoid arthritis; AS: ankylosing spondylitis; SA: spondylarthropathies; PA: psoriatic arthritis; SP: severe psoriasis; IBD: inflammatory bowel disease; NA: not available. #: refers to the TST cut-off in the IMID subjects (and not in the controls, where present); †: TST analysed retrospectively; the median time between performing the TST and the QFT assay was 102 days (range 7–184 days); ‡: concordance between QFT-G and T-SPOT.TB 98.4% (agreement:  $\kappa=0.9$ ); §: in-house ELISPOT with antigens CFP-10 and ESAT-6; †: TST cut-off >5, >10 or >15, stratified by groups at risk and risk factors for *Mycobacterium tuberculosis* infection; ##: TST was read, after instruction, by the patients themselves; \*\*: TST cut-off  $\geq 12$  for BCG vaccinated and  $\geq 6$  for unvaccinated; ++: data on discordant results between two tests not available.



## Çocuklarda LTBE taraması



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

# Anti TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi-2016



## Anti-TNF Tedavisi Alanlarda Koruma Tedavisi

- Koruma tedavisinin anti-TNF tedavisinden **en az 1 ay önce** başlanması önerilir.
- Ciddi organ tutulumu veya hayatı tehdit eden durumlarda her iki tedavi eş zamanlı başlanabilir.
- Anti-TNF tedavi almakta iken LTBE saptandığında koruma tedavisi hemen başlanır.

# Anti TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi-2016

- Koruma tedavisi için **9 ay INH** kullanılır. INH'ın kullanılmadığı durumlarda **4 ay Rifampisin** tedavisi önerilir.
- Koruma tedavisi başlandıktan sonra anti-TNF tedavisi herhangi bir nedenle kesilse bile koruyucu tedavi tamamlanmalıdır.
- Koruma tedavisini herhangi bir nedenle bırakan hasta, Tb hastalığı açısından değerlendirildikten sonra koruma tedavisine tekrar alınır.
- Anti-TNF tedavisi kesilen hastaların 6 ay süresince klinik bulguları takip edilmelidir.



# Anti TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi-2016



## Anti-TNF Tedavisi Sırasında Ortaya Çıkan Tb Hastalığına Yaklaşım

- Anti-TNF tedavi sırasında Tb hastalığı gelişirse hasta Ulusal Tüberküloz Tanı ve Tedavi rehberine uygun tedavi edilmelidir.
- Tb tedavisi tamamlanmadan anti-TNF tedavi başlanmamalıdır.
- Bazı olgularda hastanın tedavisinden beklenen yarar ve olası riskler değerlendirilerek, Tb tedavisinin başlangıç döneminin sonunda anti-TNF tedavi başlamaya karar verilebilir.

## ANTI-TNF TEDAVİ ALAN ÇOCUK HASTALARDA TB YÖNETİMİ

T.C.  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
Türkiye Halk Sağlığı Kurumu



Anti-TNF tedavi kararı alınan hasta

TB hastalık araştırması yap  
Klinik muayene, akciğer filmi, TDT/İGST,  
bakteriyoloji ve diğer tetkikler)

TB yok

LTBE taraması  
(TDT veya İGST)

LTBE yok

LTBE var

Koruma tedavisi vermeden

Koruma tedavisi ver

**Anti-TNF tedavi  
başla**

Koruma tedavisinin  
başlangıcından 1 ay sonra\*\*

TB hastalık taraması  
(3 ayda bir klinik  
6 ayda bir radyolojik kontrol)

LTBE taraması  
(Yılda bir)

TB saptandı

Pozitif

Koruma tedavisi ver

### OLGU 1

- FMF tanısı
- Anti IL-1Beta (Kanakinumab) başlanması planlanıyordu
- Asemptomatik, TDT Anerjik, Akciğer radyolojisi normal
- **Hastaya tedavi için onay verildi.**

### OLGU 2

- Poliartiküler JIA
- Metotreksat, Etanersept (Anti TNF), Tocilizumab (Anti IL6) tedavileri alıyordu.
- Asemptomatik, TDT Anerjik, Kuantiferon negatif, Akciğer radyolojisi normal
- **Hastaya tedavi için onay verildi.**

### OLGU 3

- Sistemik JIA tanısı
- Steroid tedavisi altında (Anti IL1) başlanması planlanıyordu
- Asemptomatik, TDT 12 mm, Akciğer radyolojisi normal
- **INH profilaksisi başlandı**
- **1 ay sonraki kontrol muayenesi sonrası tedavi için onay verildi.**

### Yıllık LTBE taraması

Hastalar immünespresif kabul edildiği için TDT 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilmektedir (AAP 2012-Redbook 2012)

Hastanın tedavisinden beklenen yarar ve olası riskler değerlendirilerek TB tedavisinin başlangıcı Anti-TNF tedavinin başlamasına karar verilebilir.

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

# PULMONARY INVOLVEMENT IN CHILDREN WITH RHEUMATIC DISEASES



Nagehan Emiraliođlu<sup>1</sup>, Ezgi Deniz Batu<sup>2</sup>, Hafize Emine Sönmez<sup>2</sup>, Gökçen Dilşâ Tuđcu<sup>1</sup>, Zehra Serap Arıcı<sup>2</sup>, Mithat Halilođlu<sup>1</sup>,  
Yelda Bilginer<sup>3</sup>, Ebru Yalçın<sup>1</sup>, Deniz Dođru Ersöz<sup>1</sup>, Uđur Özçelik<sup>1</sup>, Seza Özen<sup>1</sup>, Nural Kiper<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Pulmonology

<sup>2</sup>Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Rheumatology

<sup>3</sup>Hacettepe University Faculty of Medicine, Department of Pediatric Radiology

- Biyolojik ajan tedavisi alan 98 hastanın hiçbirinde Tb hastalığı gelişmedi.
- Hastaların aldıkları biyolojik ajan tedavileri; Anakinra, Etanersept, Adalimumab, Canakinumab, Tosilizumab, Infliksımab, Abatacept olarak sıralandı.
- Hastaların ortalama izlem süresi 24 aydı (5-108 ay).
- PPD 10 mm ve üzeri 29 (%29.6) hasta latent Tb enfeksiyonu tanısıyla 9 ay INH profilaksisi aldı
- 13 hastaya (%13.3) Kuantiferon bakılabildi, sonucu negatif bulundu.



**TEŞEKKÜR EDERİM...**