

TNF-alfa İnhibitörleri ve Tüberküloz Riski

The Risk of Tuberculosis and TNF-alpha Inhibitors

Manolya Acar¹, Murat Sütçü¹, Nuran Salman¹, Ayper Somer¹

¹ İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İstanbul

ÖZET

Otoimmün hastalıkların tedavisinde TNF- α inhibitörlerinin kullanımı son yıllarda giderek artış göstermektedir. Klinikte en çok kullanılan TNF- α inhibitörleri; etanersept, infliksimab ve adalimumabtır. TNF- α tüberküloz patogeneğinde önemli yer tutan bir mediyatör olduğundan, TNFAİ'lerinin kullanımının tüberküloz gelişim riskini arttırması şaşırtıcı değildir. Bu risk TNFAİ ajanları içinde de farklılık göstermektedir. Bu nedenle TNFAİ kullanımı adayı olan hastalar tedavi öncesi ve sırasında tüberküloz gelişimi açısından yakın takip edilmelidir. Tarama için altı ayda bir ayrıntılı anamnez, fizik muayene, tüberkülin deri testi ve/ veya interferon gama salınım testi ile akciğer grafisi önerilmektedir.

Anahtar Kelimeler: TNF- α inhibitörleri, tüberküloz, tarama.

ABSTRACT

The clinical use of TNF-alpha inhibitors have been increasing in the treatment of autoimmune disorders. The most common anti-TNF-alpha agents on clinical use are ethanercept, infliximab and adalimumab. TNF-alpha is an important mediator in the pathogenesis of tuberculosis, therefore the use of TNFAI increases the risk of tuberculosis. Patients who are on anti-TNF alpha treatment should be carefully evaluated for tuberculosis risk before and during therapy. The recommended screening tools are detailed history, physical examination, tuberculin skin test and/or interferon gamma release assay and chest X-ray every six months.

Keywords: TNF-alpha inhibitors, tuberculosis, screening.

Giriş

TNF- α inhibitörlerinin (TNFAİ) klinik kullanıma sunulmasıyla birlikte başta romatoid artrit olmak üzere, seronegatif spondilartropati ve inflamatuvar barsak hastalıkları gibi çok sayıda inflamatuvar hastalıkların tedavisinde önemli ilerleme sağlanmıştır. Pek çok anti inflamatuvar ajanın aksine TNFAİ hedefe yönelik tedavi mekanizması ile etki göstermektedir. Ancak bu ilaçlarla ilişkilendirilen çok sayıda yan etki de bildirilmektedir. Bunlar; başta tüberküloz (TB) olmak üzere mikobakteri enfeksiyonları, bakteriyel, viral ya da fungal diğer enfeksiyonlar, enjeksiyon yerinde lokal reaksiyon, infüzyon reaksiyonları, otoimmünitenin tetiklenmesi, demiyelinizan hastalıklar, kalp yetmezliği ve malignite olarak sayılabilir¹.

Klinikte en çok kullanılan TNF- α inhibitörleri; etanersept, infliksimab ve adalimumabtır (Şekil-1). İnsan monoklonal antikorlarından sertolizumab pegol ve golimumab yeni geliştirilen ajanlar olup, klinik kullanımına ilişkin yeterli sayıda çalışma bulunmamaktadır.

Şimerik (fare/insan) anti-TNF- α monoklonal antikorunu olan infliksimab, TNF- α 'nın çözünebilir ve transmembran formları için yüksek spesifite ve afinite göstermektedir. Benzer şekilde adalimumab da tamamen insan kaynaklı monoklonal anti-TNF- α antikorudur ve hem çözünebilir hem de transmembran yerleşimli TNF- α 'yı inhibe eder. Etanersept ise bu iki ajandan farklı olarak etkisini TNF- α reseptörleri üzerinden gösteren çözünebilir bir TNF- α reseptör füzyon proteindir. TNFR2 üzerine afinitesi TNFR1' e göre daha yüksektir^{2,3}. Klinikte yaygın kullanımı olan TNFAİ ajanlar Tablo-1'de özetlenmiştir.

TNF- α inhibitörleri ve konak yanıtı

Hayvan modellerinde TNF- α 'nın mikobakteriyel enfeksiyonlara karşı çok sayıda koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir⁴⁻⁶. Mikobakteriler vücuda girdiği zaman konak tarafından öldürülemede, ancak langhans hücreleri, lenfositler ve fibroblastların çevrelediği granülomlar içinde saklı kalmaktadır. TNF- α , granülom yapısına inflamatuvar hücre göçünü ve granülom yapısının sürekliliğini sağlamada oldukça önemlidir^{7,8}. Beraberinde; TNF- α 'nın interferon gamma ile birlikte makrofajlarda antimikrobiyal aktiviteyi indüklemek, monositlerin ve dolaşımdaki antijen spesifik T hücrelerinin enfeksiyon bölgesine göçünü sağlamak, lökosit hareketini yönetip, vasküler endotelden geçişini kolaylaştırmak, sitotoksik T hücrelerini aktive etmek gibi görevleri de bulunmaktadır. Sağlıklı bir granülom gelişimi için TNF- α 'nın vücutta ve dokuda normal düzeylerde bulunması gerekmektedir. Düşük TNF- α düzeyleri dizorganize yapıda, makrofajların aktivasyonunun yetersiz olduğu basil oranı yüksek granülomlar oluştururken, TNF- α düzeylerinin gereğinden yüksek olduğu durumlarda, makrofajlar aşırı uyarılır ve enfekte hücreler ölür ancak basiller granülomun içinde ekstraselüler olarak çoğalmaya devam ederler⁹.

TNF- α 'nın TB patofizyolojisinde bu kadar önemli rolleri varken TNFAİ'lerinin yan etki olarak tüberküloz gelişimini arttırmaları şaşırtıcı değildir. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi Yan Etki Bildirim Sistemi raporlarına göre Amerika Birleşik Devletleri'nde 1998-2002 yılları arasında infliksimab ya da etanersept kullanan hastalarda tahmini TB oranı 54-28/100.000 saptanmış olup aynı dönemdeki ülke genelinin TB insidansından (5.2-6.8 /100.000) yüksek bulunmuştur¹⁰. Infliksimab ile ilişkili 70 TB olgusunun değerlendirildiği bir çalışmada, 64 olgunun TB insidansının düşük ülkelerden olduğu bildirilmiş ve TB gelişimi, tedaviye başladıktan sonraki ortalama 12 haftada en yüksek oranda saptanmış. Ekstrapulmoner tüberküloz oranı ise %57.1 bulunmuş¹¹. 2001-2006 yılları arasında infliksimab alımı sonrası TB saptanan 130 hastanın incelendiği diğer bir çalışmada TB gelişimini kolaylaştıran risk faktörleri; eşlik eden diğer immünsupressif ilaç kullanımı, latent ya da aktif TB öyküsü, TB endemik bölgede doğma ya da uzun süre yaşamış olma olarak belirlenmiştir¹².

Farklı TNF- α inhibitörleri için tüberküloz riski

TNFAİ'nin TB gelişimini kolaylaştırdığı genel olarak kabul edilmekle birlikte, çalışmalarda klinikte artan sıklıkta kullanılan bu üç ilaç için belirtilen riskin aynı oranda olmadığı gösterilmiştir. İngiltere'de TNFAİ tedavisi almış olan 10.000 hastanın TB insidansının değerlendirildiği bir çalışmada adalimumab(144/100.000) ve infliksimab (136/100.000) tedavileri sırasında TB gelişiminin etanerseptte (39/100.000) göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir¹³. Bunun nedenine ilişkin ortaya atılan hipotezlerden biri infliksimab tedavisinin intravenöz yoldan bolus şeklinde uygulandıktan sonra kanda çok yüksek düzeylere hızlıca yükselmesi ancak etanerseptin subkutan uygulama sonrası kan ilaç düzeylerinin kararlı durum göstermesidir. Ancak bu hipotez, adalimumabın farmokinetiğinin etanerseptte benzemesine rağmen riskin neden daha yüksek olduğunu açıklamamaktadır¹⁴. Diğer bir teori infliksimabın çözünebilir trimerik TNF- α 'ya bağlanması ile büyük immün kompleksler meydana getirip, kompleman sistemi aktivasyonu yoluyla hücre lizisi yapıyor oluşudur. Crohn hastalarının lamina propriasında infliksimab ve adalimumabın apoptoza bağlı hücre ölümüne yol açtığı

gösterilmiştir¹⁵. Diğer yandan yapılan bir çalışmada infliksimab ve adalimumabın CD4 hücrelerinin TB yanıtını 70% ve 50% oranında, interferon(IFN) gamma üretimini de 65% ve 70% oranında azalttığı ancak etanerseptin böyle bir etkisinin olmadığı gösterilmiştir¹⁶. Ek olarak, bu ajanların etki mekanizmaları incelendiğinde, adalimumab ve infliksimab doğrudan TNF- α 'yı inhibe etmekte, etanersept ise etkisini TNF-R1 ve TNF-R2 olarak tanımlanan reseptörlere bağlanarak göstermektedir. Tüberküloz patofizyolojisinde granülom oluşumundan esas sorumlu olanın TNF-R1 reseptörü olduğu bilinmektedir. Etanerseptin TNF-R1 üzerine afinitesinin daha düşük olmasının tüberküloz riskini daha az arttırması ile ilişkili olması olası gözükmetedir².

TNFAİ kullanımı sırasında TB gelişimi için gereken ortalama süre de ilaçlar arasında farklılık göstermektedir.Çeşitli çalışmalar infliksimab tedavisi sonrası TB gelişme zamanının etanerseptte göre daha erken olduğunu göstermiştir. İnfliksimab tedavisi sonrası TB gelişmesi ortalama 5.5 ay ile etanersept (ortalama 13.4 ay) ve adalimumabdan (18.5 ay) daha kısa bulunmuştur¹¹. Diğer bir çalışmada, infliksimab ilişkili TB olgularının %43'ü tedavinin ilk 90 günü içinde gelişirken, etanersept için bu risk tedavi süresince homojen bir şekilde dağılım göstermiştir¹⁰.

Genel olarak, TNFAİ tedavisi başladıktan kısa süre sonra TB gelişen olgular reaktivasyon, daha uzun sürede gelişenler ise gecikmiş reaktivasyon ya da yeni TB enfeksiyonu olarak düşünülmektedir. Ancak, TB ile karşılaşma riskinin yüksek olduğu bölgelerde gelişen tüberkülozun latent TB aktivasyonu mu yoksa yeni kazanılmış TB enfeksiyonu mu olduğu ancak DNA dizileme yöntemi sayesinde belirlenebilir.Bu nedenle, TB endemik ülkelerde tedavi altında TB gelişimini latent enfeksiyonun reaktivasyonu olarak yorumlamak daha mantıklı olacaktır.

Latent tüberküloz

Latent TB enfeksiyonu (LTBE) tanısı koymak oldukça güçtür. Özellikle ülkemiz gibi BCG aşılmasının rutin olarak yapıldığı ülkelerde LTBE tanısı koymak için birden fazla parametreyi değerlendirmek gerekmektedir. Çünkü, tüberkülin deri testi (TDT) BCG aşısına bağlı olarak pozitif bulunabilir, interferon gamma salınım testleri (IGRA) belirsiz sonuç verebilir, LTBE iyileşmiş bireylerdeki immünolojik hafıza TDT ve IGRA sonucunu yalancı pozitif olarak gösterebilir ya da tam aksine, immün supresyon altındaki bireylerde IGRA/ TDT yalancı negatif olabilir^{17,18}.

Amerikan hastalık kontrol ve önleme merkezi (CDC), TNFAİ tedavisi başlanmadan önce tüm hastaların ayrıntılı anamnez, fizik muayene, TDT ya da interferon gamma salınım testleri (IGRA) ile taranmasını, ancak anamnez, fizik muayene ya da testlerden birinde TB şüphesi yüksek ise akciğer grafisinin çekilmesini önermektedir¹⁹. Ancak, ülkemizde TB insidansı yüksek olduğundan LTBE taramasında akciğer grafisi önerilmektedir²⁰.

Benzer şekilde, CDC her hasta için rutinde TDT ve IGRA kombinasyonunu gerekli bulmamaktadır. Ancak ilk testin negatif olduğu, enfeksiyon ya da progresyon riskinin olduğu ya da klinik gidişin kötü olacağı öngörülen olgularda ikisinin birden yapılmasının yararlı olabileceği ifade edilmektedir¹⁹. LTBE ve aktif hastalığa transformasyon riski yüksek olgularda pozitif TDT, IGRA negatif olsa da dikkate alınmalı ve bu hastalar izoniazid (INH) verilmesi açısından dikkatli olarak incelenmelidir. Bu hastalarda şüphe yüksek tutularak, IGRA ya da TDT'den herhangi biri pozitif olduğunda INH verilmesi düşünülmelidir.

Ülkemizde TNFAİ tedavisi TDT pozitif olan (≥ 5 mm), akciğer grafisinde fibrotik/kalsifik lezyonu olan ve son bir yıl içinde aktif TB'li bir hasta ile yakın teması bulunan kişilerde TB koruyucu tedavisi önerilmektedir. Bu mutlak endikasyonlar dışında hekim, hem ilk hem de tekrar ölçülen TDT sıfır mm olanlarda risk yarar oranını gözeterek tedaviye başlayabilir²¹. Ulusal rehberlere göre en az bir ay

izoniazid aldıktan sonra TNFAİ başlanması, izoniazidin 300 mg/gün dozunda 9 ay süreyle kullanılması önerilmektedir²⁰(Tablo-2).Dört ay süre ile rifampisin kullanımı alternatif olarak kullanılabilir. Kısa süreli pirazinamid ve rifampisin kombinasyonu hepatotoksisite riskinin yüksek olması sebebiyle önerilmemektedir. Tercih edilen latent TB tedavisi bittikten sonra TNFAİ'ne başlanması olsa da, gerekli hallerde izoniazid tedavisinde 1-2 ay sonra başlanabileceği kabul edilmektedir.

İzlem sırasında aktif TB gelişen hastalarda TNFAİ tedavisi hemen sonlandırılmalı ve aktif TB tedavisi uygulanmalıdır. TNFAİ kesilen olgularda inflamatuvar yanıt sendromunun bir parçası olarak başlangıçta paradoksal olarak kötüleşme olabilir^{22,23}. Böyle bir durumda kortikosteroidlerin faydalı etkisi gösterilmiştir²⁴.

TNFAİ tedavisi sırasında diğer enfeksiyonlar

TNFAİ kullanan hastalarda TB enfeksiyonu dışında başta ÜSYE olmak üzere genellikle hafif enfeksiyonlar gözlenmektedir. En sık gözlenen ciddi enfeksiyonlar ise sepsis, gastrointestinal sistem ve yumuşak doku enfeksiyonları olup en sık karşılaşılan viral etken Varisella Zoster Virüs'dür. Çalışmalarda *Listeria monocytogenes*, histoplazma, *Pneumocystis jiroveci* enfeksiyonları bildirilmiştir³.

TNFAİ öncesi aşılama konusunda veriler yetersiz olmakla birlikte, önerilenler; yıllık influenza aşısı, pnömokok aşısı, Human Papilloma Virüs ve Hepatit B aşılardır. Tedavi öncesinde hastalar suçiçeği ve kızamık açısından değerlendirilmeli ve mümkünse suçiçeği, Kızamık-Kızamıkçık-Kabakulak aşısı izle aşılanmalıdır³.

Sonuç olarak, TNFAİ kullanan hastaların izlemi ile ilgili olarak daha geniş kapsamlı çalışmalar gerekmektedir. Bu hastalarda tüberküloz değerlendirmesi için ülkemiz için uyarlanmış, daha geniş kapsamlı, güncel kılavuzlara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kaynaklar

1. Koo S, Marty FM, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. Infect Dis Clin North Am 2010; 24:285.
2. Schouwenburg PA, Rispens T, Wolbink GJ. Immunogenicity of anti-TNF biologic therapies for rheumatoid arthritis. Nat. Rev. Rheumatol 2013;9:164–72.
3. Toussi SS, Pan N, Walters HM et al. Infections in Children and Adolescents with Juvenile Idiopathic Arthritis and Inflammatory Bowel Disease Treated with Tumor Necrosis Factor Alpha Inhibitors: Systematic Review of the Literature. Clin Infect Dis 2013;57:1318-30.
4. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against Mycobacterium tuberculosis in mice. Immunity 1995; 2:561.
5. Benini J, Ehlers EM, Ehlers S. Different types of pulmonary granuloma necrosis in immunocompetent vs. TNFRp55-gene-deficient mice aerogenically infected with highly virulent Mycobacterium avium. J Pathol 1999; 189:127.
6. Bopst M, Garcia I, Guler R, et al. Differential effects of TNF and LTalpha in the host defense against M. bovis BCG. Eur J Immunol 2001; 31:1935.

7. Randhawa PS. Lymphocyte subsets in granulomas of human tuberculosis: an in situ immunofluorescence study using monoclonal antibodies. *Pathology* 1990; 22:153.
8. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003; 3:148.
9. Dorhoi A, Kaufman SHE. Tumor necrosis factor alpha in mycobacterial infection. *Seminars in Immunology* 2014;26:203-9.
10. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004; 38:1261.
11. Keane J, Gershon S, Wise RP, et al. Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent. *N Engl J Med* 2001; 345:1098.
12. Raval A, Akhavan-Toyserkani G, Brinker A, Avigan M. Brief communication: characteristics of spontaneous cases of tuberculosis associated with infliximab. *Ann Intern Med* 2007; 147:699.
13. 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; 69:522.
14. Nestorov I. Clinical pharmacokinetics of TNF antagonists: how do they differ? *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34:12.
15. Ringheanu M, Daum F, Markowitz J, et al. Effects of infliximab on apoptosis and reverse signaling of monocytes from healthy individuals and patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:801.
16. Saliu OY, Sofer C, Stein DS, et al. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis* 2006; 194:486.
17. Nardell EA, Wallis RS. Here today--gone tomorrow: the case for transient acute tuberculosis infection. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174:734.
18. Coaccioli S, Di Cato L, Marioli D, et al. Impaired cutaneous cell-mediated immunity in newly diagnosed rheumatoid arthritis. *Panminerva Med* 2000; 42:263.
19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Tuberculosis associated with blocking agents against tumor necrosis factor-alpha--California, 2002-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2004; 53:683.
20. Keser G, Direskeneli H, Akkoç N et al. TNF- α : Engelleyici İlaç Kullanan Olguların Tedavi Öncesinde Tüberküloz Açısından Değerlendirilmesi ve Alınması Gerekli Önlemler. RAED II. Uzlaş Toplantısı Raporu, 7 Mayıs 2005, İzmir.
21. Kıyan E. Bağışıklığı baskılanmış durumlarda tüberküloz: Tüberküloz. Ed. Özkara Ş, Kılıçaslan Z. İstanbul: Aves Yayıncılık; 2010:383-98.
22. Garcia Vidal C, Rodríguez Fernández S, Martínez Lacasa J, et al. Paradoxical response to antituberculous therapy in infliximab-treated patients with disseminated tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005; 40:756.
23. Wallis RS, van Vuuren C, Potgieter S. Adalimumab treatment of life-threatening tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2009; 48:1429.

24. Rivoisy C, Nicolas N, Mariette X, et al. Clinical features and risk factors of paradoxical aggravation of tuberculosis after anti-TNF-alpha withdrawal. A case-control study. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2012. Oral presentation O227.

Biyolojik ajan (Uygulama şekli)	İlacın yapısı	Yarılanma süresi	Doz	Endikasyonu*
İnfliksımab (Remicade) (IV)	Şimerik IgG1 monoklonal antikor	8-9.5 gün	Başlangıçta 3mg/kg, sonra; 2. ve 6. haftalarda 3mg/kg İdame: 3-6mg/kg 8 haftada bir	JİA için onay yok. ≥6yaş orta-ciddi CH ve ÜK
Etanersept (Enbrel) (Subkutan)	İnsan; füzyon proteini	4.25±1.25 gün	0.8 mg/kg/hafta ya da 0.4 mg/kg/doz haftada 2 kez	≥2yaş, orta-ciddi poliaritiküler JİA İBH için onay yok.
Adalimumab (Humira) (Subkutan)	100% insan	10-20gün	JİA: 15-29kg; iki haftada bir 20 mg ≥30kg, iki haftada bir 40 mg CH: İndüksiyon; <40 kg; 1.gün 80 mg, 14.gün 40 mg >40 kg; 1.gün 160 mg, 14.gün 80 mg İdame: <40 kg; iki haftada bir 20 mg >40 kg; iki haftada bir 40 mg	≥4yaş, orta-ağır poliaritiküler JİA Pediatrik İBH için onay yok.

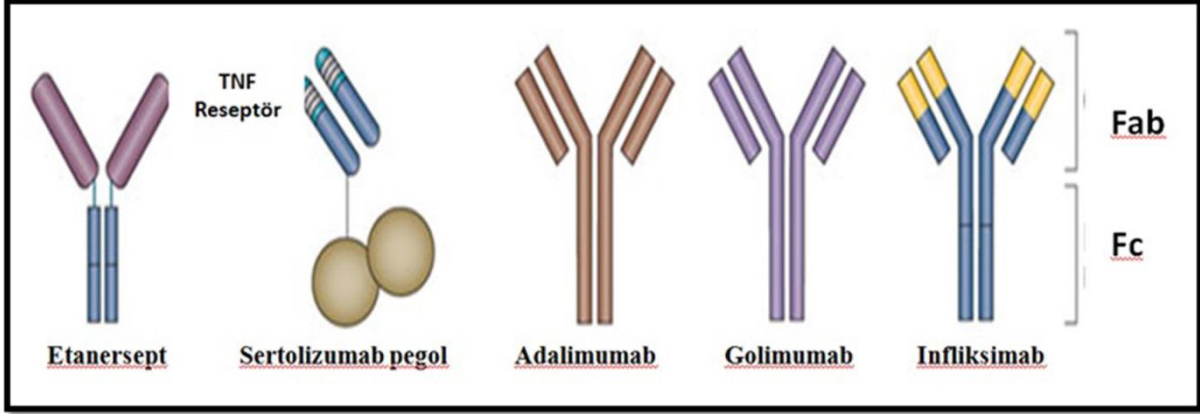
*FDA (Food and Drug Administration) onayı olan kullanım endikasyonu
CH; Crohn Hastalığı, JİA; juvenil idiyopatik artrit, İBH; inflamatuvar barsak hastalığı, ÜK; ülseratif kolit

Tablo-1. TNFAİ ajanların özellikleri³

Tablo-2. TNFAİ tedavisi kullanacak olan hastaların tedavi öncesi ve sonrasında TB açısından değerlendirilme önerileri²⁰

1. TNFAİ tedavisi aktif TB varsa kontrendikedir ve tüberküloz tedavisi bitene kadar başlanmamalıdır.
2. TNFAİ tedavi adayı olan herkese TB taraması yapılmalıdır.
3. Tarama için önerilenler; anamnez, fizik muayene, akciğer grafisi, tüberkülin deri testidir.
4. TDT negatif olan (<5mm), akciğer grafisinde fibrotik/kalsifik lezyonu bulunmayan ve son bir yıl içinde aktif tüberkülozlu bir hasta ile yakın teması olmayan kişilerde TB koruyucu tedavisi gerekmez.
5. Akciğer grafisinde fibrotik/kalsifik lezyonu olan olgularda aktif TB açısından daha ileri inceleme yapılmalıdır.
6. Aktif TB dışlanan ve TNFAİ tedavisi başlanan hastalar tedavi süresince aktif TB gelişme

olasılığı nedeniyle tedavinin altıncı ve onikinci aylarında, ardından senede bir tekrar değerlendirilmelidir.



Şekil-1.Klinikte sık kullanılan TNF-α inhibitörleri²