



Kanakinumab Tedavisi Alan Pediyatrik Romatolojik Hastalıklı Çocuklarda Latent Tüberküloz Enfeksiyonu

Latent Tuberculosis Infection in Children with Pediatric Rheumatologic Diseases Treated with Canakinumab

Hatice Adıgüzel Dundar¹(İD), Balahan Makay²(İD), Özge Altuğ Gücenmez²(İD), Serkan Türkuçar¹(İD), Süleyman Nuri Bayram³(İD), Nurşen Belet⁴(İD), Erbil Ünsal¹(İD), İlker Devrim³(İD)

¹ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Romatoloji Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

² Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Romatoloji Kliniği, İzmir, Türkiye

³ Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, İzmir, Türkiye

⁴ Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, İzmir, Türkiye

Makale atfı: Adıgüzel Dundar H, Makay B, Altuğ Gücenmez Ö, Türkuçar S, Bayram SN, Belet N ve ark. Kanakinumab tedavisi alan pediyatrik romatolojik hastalıklı çocuklarda latent tüberküloz enfeksiyonu. J Pediatr Inf 2024;18(3):162-167.

Öz

Giriş: Pediyatrik romatolojik hastalıklarda kanakinumabın (KAN) uzun dönemde tüberküloz (TB) açısından güvenliği hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır. Bu çalışmada, Türkiye'deki iki merkezde KAN ile tedavi edilen hastalarda latent TB insidansını ve hastalık seyrini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntemler: Hastane kayıtları retrospektif olarak incelendi. TB taraması için tüberkülin deri testi (TDT) ve/veya QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) testi kullanıldı. Tedaviden önce ve tedaviden sonra yıllık olarak akciğer grafileri çekildi. Hastalar aktif TB semptomları açısından değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya 67 hasta dahil edildi. Ortalama KAN kullanım süresi üç yıldır (2-4 yıl). Dokuz hastada (9/67, %13.4) tedavi öncesinde pozitif TST ve bir hastada (1/11, %1.4) normal akciğer grafisi ile birlikte pozitif QFT-G vardı. Bu hastalara latent TB için izoniazid (INH) profilaksisi verildi. Takip sırasında TST konversiyonu olan 11 hastaya (11/56, %19.6) ve pozitif QFT-G'si olan iki hastaya (2/22, %9) INH profilaksisi verildi. INH profilaksisi alan tüm hastaların akciğer grafileri normaldi ve aktif TB semptomları yoktu. Bir hastada KAN tedavisi öncesinde ve sırasında TST ve QFT-G testi negatif olmasına rağmen tedavinin dördüncü yılında inatçı öksürük ve ateş görüldü. Göğüs tomografisinde akciğer TB'sini düşündürülen bulgular saptandı ve anti-TB tedavi başlandı. Diğer hastalarda takip sırasında aktif TB gelişmedi.

Abstract

Objective: Knowledge of the long-term safety of canakinumab (CAN) regarding tuberculosis (TB) in pediatric rheumatologic diseases is limited. To determine the incidence and disease course of latent TB of patients treated with CAN in two centers from Türkiye.

Material and Methods: The hospital charts were analysed retrospectively. Tuberculin skin test (TST) and/or QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) test were used to screen for TB. Chest X-rays were performed prior to therapy and then yearly. Patients were evaluated for symptoms of active TB.

Results: A total of 67 patients were investigated. The median duration of CAN use was three years (ranging from 2-4 years). Nine patients (9/67, 13.4%) had positive TST and one patient (1/11, 1.4%) had positive QFT-G with normal chest X-ray prior to therapy. They were given isoniazid (INH) prophylaxis for latent TB. During follow-up 11 patients (11/56, 19.6%) with TST conversion and two patients (2/22, 9%) with positive QFT-G were given INH prophylaxis. All patients receiving INH prophylaxis had normal chest X-rays and no active TB symptoms. One patient experienced persistent cough and fever at the fourth year of CAN therapy though TST and QFT-G test were negative prior to and during CAN treatment. Chest tomography revealed findings suggestive of pulmonary TB, anti-TB treatment was started. The remaining patients had not developed active TB disease during follow-up.

Yazışma Adresi/Correspondence Address

Hatice Adıgüzel Dundar

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı,
Çocuk Romatoloji Bilim Dalı,
İzmir, Türkiye

E-mail: haticeadiguzel@hotmail.com

Geliş Tarihi: 21.01.2024

Kabul Tarihi: 25.04.2024

Çevrim İçi Yayın Tarihi: 13.09.2024

©Telif Hakkı 2024 Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları ve Bağışıklama Derneği. Makale metnine www.cocukenfeksiyon.org web sayfasından ulaşılabilir.

Sonuç: Bu çalışma, TB endemik bir ülkede KAN ile tedavi edilen çocuklarda latent TB enfeksiyonu sıklığının düşük olmadığını ancak KAN tedavisi altında TB hastalığına ilerlemenin de yaygın olmadığını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Kanakinumab, latent tüberküloz, pulmoner tüberküloz

Giriş

IL-1 sitokin ailesi, enflamatuvar yanıtın düzenlenmesinde temel bir rol oynamaktadır. Seçilmiş pro-enflamatuvar araçlardan oluşan bir ağı karmaşık bir şekilde kontrol eder ve ardından hem lökositlerde hem de endotelial hücrelerde integrinlerin ekspresyonunu düzenler (1). Romatolojik hastalıkların patogenezi hakkındaki bilgilerin artması ve IL-1 inhibitörlerinin etkili terapötik özelliklerinin anlaşılması, romatolojik hastalıkların yönetiminde önemli ilerlemelere yol açmıştır (2,3). IL-1 inhibitörlerinin otoenflamatuvar hastalıklar (OİH), sistemik juvenil idiyopatik artrit (SJİA), erişkin Still hastalığı ve gut artritinde terapötik etkileri vardır. Ayrıca, ailevi Akdeniz ateşi (FMF), Behçet hastalığı, üveit ve idiyopatik tekrarlayan akut perikardit gibi rahatsızlıklarda da etkili oldukları gösterilmiştir (4-8). Pediatrik romatolojik hastalıklarda (PRH), anti-IL-1 tedavilerinin genellikle uzun süreli kullanılması gerektiğinden, uzun dönem ilaç güvenliliği izlemi çok önemlidir. IL-1 yolağının patojenler karşısında savunmadaki önemli rolü göz önüne alındığında, IL-1 blokajı ile ciddi veya fırsatçı enfeksiyonların potansiyel riskine ilişkin teorik endişeler ortaya çıkmıştır. Özellikle, hayvan çalışmaları IL-1 hedefli tedavilerin aktif tüberküloza (TB) duyarlılığı arttırabileceğini göstermektedir (9,10). Ayrıca, aktif TB'li bireylerin akciğer granülomlarında IL-1 β üretiminin gösterilmesi de bu endişeleri arttırmaktadır (11). Buna ek olarak, IL-1 β geninde genel popülasyonda ekstrapulmoner TB riskini etkileyen spesifik tek nükleotid polimorfizmleri tanımlanmıştır (12).

Latent TB enfeksiyonu olan hastalarda anti-IL1 tedavisinin kullanımına ilişkin raporlar sınırlıdır. Vaka raporları, anti-IL tedavisiyle tedavi edilen latent TB hastalarının aktif TB'ye ilerlemediğini göstermektedir (13-15). Avrupa Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği, anti-IL-1 tedavileri kullanan hastalarda TB taraması yapılmasını önermiştir (16). Pediatrik romatolojik hastalıklarda anti-IL-1 tedavilerinin uzun dönem etkililiğini beş yıla kadar takiple bildiren birkaç çalışma varken; bildiğimiz kadarıyla, anti-IL1 tedavisi kullanan çocuklarda latent TB için bir tarama programını ve sonuçlarını bildiren tek bir yayın bulunmaktadır (17-20). Bu çalışmanın amacı, latent TB enfeksiyonu insidansını değerlendirmek ve insan immünglobulin G1 (IgG1) anti-IL-1 β monoklonal antikorunu olan kanakinumab (KAN) ile tedavi edilen hastaların klinik seyrini incelemektir (21). Çalışma Türkiye'deki iki pediatrik romatoloji merkezinde yürütülmüştür.

Gereç ve Yöntemler

Çalışma Popülasyonu

Şubat 2012 ile Mart 2020 tarihleri arasında İzmir'de referans çocuk romatoloji merkezinde (Dokuz Eylül Üniversitesi

Conclusion: This study suggests that although frequency of latent TB infection in children treated with CAN is not low in a TB endemic country, progression to TB disease under CAN treatment is not a common finding in our study.

Keywords: Canakinumab, latent tuberculosis, pulmonary tuberculosis

Hastanesi ve Dr. Behçet Uz Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi) en az bir yıl süreyle KAN tedavisi gören hastaların hastane dosyaları retrospektif olarak incelenmiştir. Toplam 67 hasta incelemeye alınmıştır. Kırk FMF, 16 SJİA, altı mevalonat kinaz eksikliği (MKD) ve beş kriyopirin ilişkili periyodik sendrom (CAPS) hastası değerlendirilmiştir. Kanakinumab, FMF hastalarında her sekiz haftada bir, SJİA, CAPS ve MKD hastalarında ise her dört haftada bir 2-4 mg/kg olarak uygulanmıştır. Türkiye'de yetişkin romatoloji bakımına geçiş sınırı olan 21 yaşın altındaki hastalar dahil edilmiştir.

Demografik ve klinik özellikler kaydedilmiştir: Yaş, cinsiyet, birincil hastalık, uygulanan diğer tedaviler, KAN öncesinde immünsupresif ilaç kullanımı, KAN tedavisi uygulandığında hastalığın süresi, KAN kullanım süresi, latent TB enfeksiyonu (LTBE) varlığı ve profilaktik anti-TB ilaç kullanımı.

Takip Protokolü

Hastalar KAN tedavisine başlamadan önce aktif TB belirtisi ve semptomları açısından kapsamlı bir değerlendirmeden geçirilmiştir. Tarama sürecinde hiçbir hastada geçmişte veya o an aktif TB belirtisi ve semptomları görülmemiştir. Ayrıca, hastaların hiçbirini yakın zamanda aktif TB tanısı konulmuş bir kişiyle yakın temas bildirmemiştir.

Hastaların ön TB taraması tüberkülin deri testi (TDT) ve/veya QuantiFERON-TB Gold (QFT-G) testi ile yapılmıştır. Tüberkülin deri testi için, ön kolun volar yüzüne beş tüberkülin test ünitesi saflaştırılmış protein türevinin intradermal yolla enjekte edilmesini içeren Mantoux yöntemi kullanılmıştır. Sonuçlar enjeksiyondan 48-72 saat sonraki maksimum endürasyon çapına (milimetre cinsinden) göre değerlendirilmiştir. Daha önce immünsupresif tedavi görmemiş hastalar için TDT endürasyon boyutunun ≥ 15 mm (BCG aşısı olanlar için) ve ≥ 10 mm (BCG aşısı olmayanlar için) olması pozitif test sonucu olarak kabul edilmiştir. BCG aşısı durumu, üst kolda yara izinin varlığına göre belirlenmiştir. Önceden immünsupresif ilaç kullanımı olan vakalarda, TDT kesme sınırı ≥ 5 mm olarak belirlenmiştir. Tüberkülin deri testi veya QFT-G sonucu pozitif olan ancak aktif TB olasılığı dışlanan hastalar, KAN tedavisine başlamadan önce en az bir ay süreyle latent TB için profilaktik izoniazid (INH) tedavisi (10 mg/kg/gün, 300 mg/gün'e kadar) almış ve toplam tedavi süresi dokuz ay olmuştur. Tedaviden önce ve daha sonra yıllık olarak akciğer grafileri çekilmiştir. Tüm hastalara KAN tedavisine başlamadan önce TDT ile tarama yapılmıştır. Halihazırda immünsupresif tedavi gören hastalar için KAN uygulamasından önce QFT-G ile ek bir tarama yapılmıştır. Tüberkülin deri testi sonuçlarının anejrik olduğu vakalarda, hem akciğer grafisi hem de TDT üç ay sonra tekrarlanmıştır. Kanakinumab tedavisi dönemi boyunca hastalar,

T.C. Sağlık Bakanlığı tarafından biyolojik ajanların kullanımına ilişkin olarak belirlenen kılavuzlar uyarınca, her üç ayda bir enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından aktif TB belirti ve semptomları açısından düzenli olarak izlenmiştir (22). Her yıl, X-ray taramaları ile birlikte TDT ve/veya QFT-G yapılmıştır. Tüberkülin deri testi konversiyonu, en az üç ay arayla yapılan iki TDT arasında ≥ 5 mm'lik bir değişiklik olarak tanımlanmıştır. Çalışma sırasında TB şüphesi varsa, kapsamlı TB testi (TDT, QFT-G ve akciğer grafisi) ve aside dirençli basiller için balgam/sabah erken mide sıvısı incelemelerinin yanı sıra göğüs tomografisi görüntülemesi yapılmıştır. Her 4-8 haftada bir tam kan sayımı, alanin aminotransferaz ve aspartat aminotransferaz düzeyleri dahil olmak üzere rutin laboratuvar analizleri yapılmıştır.

İstatistiksel Analiz

Değişkenlerin istatistiksel analizi SPSS yazılımının 15. sürümü kullanılarak yapılmıştır. Verilerin normal dağılımı Shapiro-Wilk testi ve varyasyon ile değerlendirilmiştir. Tanımlayıcı analizler medyan ve çeyrekler arası aralık (IQR) ile sunulurken, kategorize edilmiş değişkenler sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. 0.05'lik bir anlamlılık düzeyi istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Çalışma Yerel Etik Komiteden onay almıştır (Etik Kurul onay numarası: 2020/03-43) ve Helsinki Bildirgesi'nde belirtilen ilkelere bağlı kalmıştır.

Bulgular

KAN tedavisine başlama yaşı medyan 10 (dağılım 5-15) yılıydı. Hastaların 39 (%58.2)'u erkekti. Tanı anında medyan yaş beş yıl, altı aydı (3-7 yıl). Tanı sonrası KAN başlangıcına kadar geçen medyan süre üç (2-4) yıldır. Medyan KAN kullanım süresi üç (2-4) yıldır. Kanakinumab tedavisi öncesinde kullanılan tedaviler arasında kolşisin (n= 47), anakinra (n= 13), prednizolon (n= 16), metotreksat (n= 15), etanersept (n= 4), siklosporin-A (n= 2) ve sülfasalazin (n= 1) yer almıştır (Tablo 1). Tüm hastalar TDT ile taranmıştır. Kanakinumab tedavisine başlamadan önce 11

hastada QFT-G bakılmış ve 11 hastanın 10'unda negatif sonuç elde edilmiştir. Altmış yedi hastadan dokuzunda TDT sonucu pozitif çıkarken, TDT sonucu negatif olan bir hastada QFT-G testi pozitif çıkmış ve tedavi öncesinde akciğer grafisi ise normal bulunmuştur. Sonuç olarak, aktif TB hariç olmak üzere TDT veya QFT-G sonuçları pozitif olan tüm bireyler latent TB için İNH profilaksisi almıştır (Tablo 2).

Tüm hastalara takip sırasında LTBE için TDT ve/veya QFT-G ile tarama yapılmıştır. Takip süresi boyunca 11 hastada TDT konversiyonu meydana gelmiştir (ilk yılda üç, ikinci yılda altı ve üçüncü yılda iki). Ayrıca, takip sırasında 22 hastada QFT-G değerlendirilmiş ve iki hastada pozitif sonuç elde edilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik verileri (n= 67)

Cinsiyet, kadın/erkek	28/39
Mevcut yaş (yıl)*	14 (10-18)
Tanı anında medyan yaş (yıl)*	5.5 (3-7)
Medyan takip süresi (yıl)*	6 (3.5-11)
KAN başlangıcındaki medyan yaş (yıl)*	10 (5-15)
Medyan KAN kullanım süresi (yıl)*	3 (2-4)
Tanıdan KAN başlangıcına kadar geçen medyan süre (yıl)*	3 (1-7.5)
Hastalık, n (%)	
FMF	40 (59.7)
SJIA	16 (23.8)
MKD	6 (8.9)
CAPS	5 (7.4)
KAN öncesinde/ile birlikte kullanılan ilaçlar, n (%)	
Yüksek doz prednizolon	16 (23.8)
Anakinra	13 (19.4)
Kolşisin	47 (70.1)
Etanersept	4 (5.9)
Metotreksat	15 (22.3)
Siklosporin-A	2 (2.9)
Sülfasalazin	1 (1.4)
KAN: Kanakinumab, CAPS: Kriyopirin ilişkili periyodik sendromlar, FMF: Ailevi Akdeniz ateşi, MKD: Mevalonat kinaz eksikliği, SJIA: Sistemik juvenil idiyopatik artrit. *Medyan (çeyrekler arası aralık).	

Tablo 2. LTBE taramasının sonuçları

KAN öncesinde, n (%)	Pozitif TDT	9*/67 (13.4)
	Pozitif QFT-G testi	1**/11 (9.0)
	İzoniazid profilaksisi	10/67 (14.9)
KAN sırasında, n (%)	Pozitif TDT	11*/56 (19.6)
	Pozitif QFT-G testi	2**/22 (9.0)
	İzoniazid profilaksisi	13/67 (19.4)
Toplam, n (%)	LTBE pozitif	23/67 (34.3)
	Aktif Mtb enfeksiyonu	-

KAN: Kanakinumab, LTBE: Latent tüberküloz enfeksiyonu, Mtb: *M. tuberculosis*, QFT-G: QuantiFERON-TB Gold, TDT: Tüberkülin deri testi.

*Akciğer grafileri normaldi. Hiçbirinde öksürük, ateş, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi aktif TB semptomları yoktu. Bu hastalarda mikobakteriyel kültürler, indüklenmiş balgam (hipertonik salin nebulizasyonu yoluyla) veya sabah mide aspiratlarının mikobakteri tüberküloz PCR'i negatifti. Bu hastalara latent TB için izoniazid profilaksisi uygulanmıştır.

**TDT negatif olan bir hastada QFT-G pozitif çıkmıştır.

*Biri KAN öncesinde İNH profilaksisi almış, diğeri ise TDT ile taranamamıştır.

Bunlardan biri KAN tedavisinden önce İNH profilaksisi almış, diğeri ise TDT taramasından geçmemiştir (Tablo 2).

QFT-G testi pozitif olan ve TDT konversiyonu gelişen hastalar aktif TB açısından ayrıca değerlendirilmiştir. Bu kişilerin akciğer grafileri normal bulunmuştur ve aktif TB belirtisi (öksürük, ateş, gece terlemesi ve/veya kilo kaybı) bildirmemişlerdir. İndüklenmiş balgam (hipertonik salin nebulizasyonu yoluyla) veya sabah mide aspiratlarının mikobakteriyel kültürleri ve *Mycobacterium tuberculosis* polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) dahil olmak üzere ileri tanı testleri negatif sonuç vermiştir. Nihayetinde, latent TB için İNH profilaksisi reçete edilmiştir. Önemli bir konu da, hastaların hiçbirinde TB profilaksisi sırasında karaciğer enzimlerinde yükselme görülmemesidir.

Yedi yaşında bir kız hastada öksürüğün yanı sıra konstüsyonel semptomlar gelişmiştir. Bu hasta KAN tedavisinin dördüncü yılında iki haftalık seftriakson ve klaritromisin tedavisine rağmen devam eden öksürük, ateş, gece terlemesi ve göğüs ağrısı yaşamıştır. Tıbbi öyküsünde hafif astım ve tekrarlayan bronkopnömoni tanısı dikkat çekmektedir. Bronkopnömoni ataklarına pediatrik göğüs hastalıkları bölümü tarafından tanı konmuş ve alerji ve immünoloji uzmanları tarafından değerlendirilmiştir. Lenfosit paneli ve immünglobulin A, G ve M düzeyleri yaşa göre normal bulunmuştur. Tüberkülin deri testi anejik ve QFT-G testi negatif bulunmuştur. Akciğer grafisinde sağ akciğerde parakardiyak infiltrasyon ve sol perihiler alanda nodüler opasitede artış saptanmıştır. Bu nedenle göğüs tomografisi çekilmiş ve sağ paratrakeal, subkarinal ve bilateral hiler bölgede TB'yi düşündüren çok sayıda lenf nodu (en büyüğü 1 cm çapında) tespit edilmiştir. Tomografi bulguları olası TB'yi gösterdiğinden, anti-TB tedavisi (İNH, etambutol, rifampisin, pirazinamid) başlanmış ve KAN kesilmiştir. Mikobakteriyel kültürler ve üç gün üst üste balgamdan alınan *M. tuberculosis* PCR testi negatif çıkmıştır. Bu nedenle TB tanısı mikrobiyolojik olarak doğrulanmamıştır. Hasta 12 aylık anti-TB tedavisini tamamlamış ve anti-TB tedavisinin üçüncü ayından sonra KAN yeniden uygulanmıştır. Göğüs bilgisayarlı tomografisi bulguları üç ay sonraki takipte düzelmiştir. Kanakinumab kesilmemiş ve hasta bugüne kadar herhangi bir ek sorun olmaksızın yedi yıl tedavi görmüştür.

Tartışma

Bu çalışmadan elde edilen bulgular, muhtemelen çalışma ülkesindeki endemik risk nedeniyle KAN tedavisi gören çocuklar arasında LTBE prevalansının nispeten yüksek olmasına rağmen, KAN kullanımının yüksek aktif TB riskiyle bağlantılı olmadığını göstermektedir. Özellikle, KAN tedavisi sırasında sadece bir TB vakası görülmüştür. Bildiğimiz kadarıyla bu çalışma, KAN tedavisi gören pediatrik hastalarda latent TB enfeksiyonu insidansına ilişkin yapılan ilk araştırmadır. Ayrıca, KAN tedavisi bağlamında latent TB enfeksiyonu için takip protokolu daha önce belirlenmemiştir.

Pediatrik popülasyonda anti-TNF tedavisi sırasında LTBE/TB enfeksiyonu gelişimini araştıran birçok çalışma bildirilmiştir. Brunelli ve arkadaşları, JİA'lı 69 hastanın üçünde TDT ile LTBE taramasının pozitif bulunduğunu bildirmişlerdir (23). Hiçbirinde aktif TB bulunmamıştır. Anti-TNF ilaçlarla tedavi edilen 221 pediatrik hasta üzerinde yapılan bir başka çalışmada, üç LTBE vakası tespit edilmiştir. Üçünde de QFT-G pozitif sonuç verirken, birinde TDT pozitif çıkmıştır. Herhangi bir aktif TB vakası bildirilmemiştir (24). Kılıç ve arkadaşları, anti-TNF- α tedavisi ile tedavi edilen JİA ve FMF'li 144 pediatrik hastayı LTBE açısından değerlendirmişlerdir (25). Anti-TNF tedavisi öncesinde TDT pozitif olan 21 (%14.5) hasta ve takip sırasında TDT pozitif olan yedi hasta (%4.8) bildirilmiştir. Bu hastalara profilaksi verilmiş ve dokuz ay sonra hiçbir hastada TB görülmemiştir. Türkiye, *M. tuberculosis* enfeksiyonu açısından düşük riskli bir bölge olmasına rağmen, anti-TNF ilaç kullanan hastalar arasında yüksek oranda LTBE görülmektedir (26). Ancak, bu hastalarda aktif TB tespit oranı düşüktür. Aktif TB'nin düşük oranda görülmesi, LTBE hastalarının düzenli olarak taranması ve profilaktik anti-TB tedavisi uygulanmasıyla açıklanabilir. Benzer şekilde, bu çalışmada da dokuz hastada (9/67, %13.4) KAN öncesinde pozitif TDT ve bir hastada (1/11, %9) pozitif QFT-G saptanmıştır. Takip sırasında TDT konversiyonu olan 11 hastaya (11/56, %19.6) ve QFT-G pozitif olan iki hastaya (2/22, %9) İNH profilaksisi verilmiştir. Hastaların %34.5'inde (23/67) çalışma sırasında LTBE gelişmiştir. Mevalonat kinaz eksikliği olan bir hastaya tomografi bulguları nedeniyle anti-TB tedavisi uygulanmıştır. Mevalonat kinaz eksikliği olan hastaların bir tür immün yetmezliğe sahip olduğu (temel immünoloji tarama testleriyle kolayca gösterilemeyen) ve immünsupresif ilaçlardan bağımsız olarak tekrarlayan akciğer enfeksiyonları gelişme eğiliminde oldukları gösterilmiştir (27). Pediatrik Tüberküloz Ağı Avrupa Çalışmaları Grubu tarafından yapılan ve anti-TNF- α tedavisi sırasında TB hastalığı gelişen 18 yaş altı hastaları kapsayan retrospektif çok merkezli bir çalışmada, 19 hastada aktif TB geliştiği bildirilmiştir. Bu hastaların dörtte üçünde ciddi morbidite ve mortalite ile ilişkili olan miliyer TB görülmüştür. Anti-TNF- α tedavisi öncesinde 15/19 hastada LTBE taraması yapıldığı, ancak yalnızca bir LTBE tespit edildiği bildirilmiştir. LTBE taramasının, muhtemelen test performansını bozan immünsupresanlar nedeniyle sıklıkla yalancı negatif sonuç verdiği öne sürülmüştür (28). Ayrıca, bu hastaların çoğunda enflamatuvar bağırsak hastalığı olduğundan, hastalar daha fazla immünsupresif tedaviye ihtiyaç duymakta ve bu da onları herhangi bir fırsatçı enfeksiyona karşı daha duyarlı hale getirmektedir. Çalışmamızda, KAN öncesinde immünsupresif tedavi alan 16 hasta vardır ve sadece birinde TDT pozitif bulunmuştur. Üç hastada takip sırasında TDT konversiyonu olmuştur. Hiçbirinde aktif TB meydana gelmemiştir.

Anti-TNF ilaçlar ile LTBE/TB arasındaki ilişki birçok çalışma tarafından bildirilmiştir; ancak IL1 inhibitörleri ile LTBE/TB arasındaki ilişkiye dair çalışmalar sınırlıdır. Kanakinumabın etkisi,

faz III pivotal çalışmaların beş yıllık uzun dönem uzatma evresinde SJIA tanısı konan 144 hastada araştırılmıştır. Bu çalışmanın sonuçları tek bir hastada dört fırsatçı enfeksiyon (toksoplazmoz, sitomegalovirüs enfeksiyonu, Salmonella gastroenteriti ve adenovirüs enfeksiyonu) olduğunu ortaya koymuştur. Araştırmacılar bu olaylardan ikisinin KAN ile ilişkili olduğundan şüphelenmiştir. Neyse ki, tüm olaylar uygun tedavi sonrasında düzelmiştir. Ayrıca, hiçbir TB vakası bildirilmemiştir (29). Buna ek olarak, SJIA tanısı almış ve biyolojik ajan kullanan hastaların uzun dönemli sürveyansını inceleyen iki büyük kohort çalışmasında aktif TB varlığı bildirilmemiştir (30,31). Türkiye'den bildirilen çalışmada, çeşitli biyolojiklerle tedavi edilen 162 JIA hastası arasında kanakinumab ile tedavi edilen 13 JIA hastası olduğu, bunlardan ikisinde zaman içinde akciğer TB geliştiği bildirilmiştir (32). Kanakinumabın randomize, çift kör bir çalışması olan CANTOS çalışması, daha önce miyokard enfarktüsü geçirmiş ve kalıcı pro-enflamatuvar yanıtı olan binden fazla yetişkin hastayı içermiştir. Kanakinumab, tekrarlayan vasküler olayları önleyip önleyemeyeceğini değerlendirmek için bu hastalarda kullanılmıştır. Çalışma sırasında altı TB vakası bildirilmiştir, ancak oranlar KAN grubu ve plasebo grubunda benzerdir (33). Bu çalışmalarda LTBE taraması yapılmamıştır.

Anti-IL-1 ilaçların kullanımıyla ilişkili olarak LTBE taramasına yönelik çalışmalar, bir çalışma haricinde, vaka raporlarıyla sınırlıdır. Çalışmada, KAN ile tedavi edilen 18 PRH hastası da dahil olmak üzere farklı biyolojiklerle tedavi edilen 121 PRH hastası rapor edilmiştir. Kanakinumab kullanan 12 hastanın üçünde takip sırasında TDT konversiyonu olduğu bildirilmiştir (%25). Sonuçlar bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir (20). Tek bir vaka raporunda, romatoid artritli bir hastada 23 aylık anakinra tedavisinden sonra önceki bir pulmoner *M. tuberculosis* enfeksiyonunun yeniden aktive olduğu belgelenmiştir (34). Lopalco ve arkadaşları, Schnitzler sendromlu yetişkin bir hastada LTBE saptandığını ve anakinra ile tedavi edildiğini bildirmiştir. Hastanın ciddi yan etkilerin gelişmesi nedeniyle profilaktik anti-TB ilacı İNH alamadığını ve LTBE reaktivasyonu olmadığını bildirmişlerdir (35). Migkos ve arkadaşları, 11 yıldır anakinra ve kortikosteroid tedavisi gören 85 yaşında romatoid artritli bir hastada TB piyomiyozit vakası bildirmişlerdir (36).

Bu çalışma, retrospektif bir çalışmadır ve bazı kısıtlılıkları vardır. Kanakinumab kullanan hastaların LTBE taramasında hem TDT hem de QFT-G tüm hastalara uygulanmadığından testler arasında güvenilirlik açısından yorum yapmak zordur. Bununla birlikte, bu çalışmanın sonuçları hem TDT hem de QFT-G'nin akciğer grafisi ile birlikte LTBE taraması için güvenli bir yöntem olduğunu göstermiştir. Çalışmada, hastaların %34'ünde (23/67) LTBE olmasına rağmen bir hasta KAN tedavisi sırasında anti-TB tedavisi almıştır.

Sonuç

Sonuç olarak, KAN ile tedavi edilen çocuklarda latent TB enfeksiyonu sıklığı, TB yükü hafif olan bir ülkede düşük değil-

dir. Kanakinumab ile tedavi edilen hastalarda aktif TB riski düşüktür. Bu hastaların aktif TB açısından düzenli olarak taranması ve latent TB için uygun profilaktik tedavi alması önemli olmakla birlikte, mikobakterilerde kültür ve PCR duyarlılığının sınırlı olduğu unutulmamalıdır. Kanakinumab ile tedavi edilen çocukların pediatrik enfeksiyon hastalıkları bölümü tarafından yakın takibi, TB'nin erken tanısı için önemlidir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için Dokuz Eylül Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulundan onay alınmıştır (Karar no: 2020/03-43, Tarih: 03.02.2020).

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - HAD, BM, İD; Tasarım - Tüm araştırmacılar; Denetim - BM, İD, HAD; Kaynaklar - HAD, BM; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - Tüm araştırmacılar; Analiz ve/veya - HAD, BM, İD, EÜ; Literatür taraması - HAD, BM, İD; Yazıyı yazan - Tüm araştırmacılar; Eleştirel inceleme - Tüm araştırmacılar.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Kaynaklar

1. Dinarello CA. Interleukin-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory diseases. *Blood* 2011;117(14):3720-32. <https://doi.org/10.1182/blood-2010-07-273417>
2. Martinon F, Burns K, Tschopp J. The inflammasome: A molecular platform triggering activation of inflammatory caspases and processing of pro IL-beta. *Molecular Cell* 2002;10(2):417-26. [https://doi.org/10.1016/S1097-2765\(02\)00599-3](https://doi.org/10.1016/S1097-2765(02)00599-3)
3. Dinarello CA. A clinical perspective of IL-1 β as the gatekeeper of inflammation. *Eur J Immunol* 2011;41(5):1203-17. <https://doi.org/10.1002/eji.201141550>
4. Vitale A, Insalaco A, Sfriso P, Lopalco G, Emmi G, Cattalini M, et al. A snapshot on the on-label and off-label use of the interleukin-1 inhibitors in Italy among rheumatologists and pediatric rheumatologists: A nationwide multi-center retrospective observational study. *Front Pharmacol* 2016;7:380. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00380>
5. Fabiani C, Vitale A, Rigante D, Emmi G, Lopalco G, Di Scala G, et al. The presence of uveitis is associated with a sustained response to the interleukin (IL)-1 inhibitors Anakinra and Canakinumab in Behçet's disease. *Ocul Immunol Inflamm* 2020;28(2):298-304. <https://doi.org/10.1080/09273948.2018.1511810>
6. Sag E, Akal F, Atalay E, Kaya Akca U, Demir S, Demirel D, et al. Anti-IL1 treatment in colchicine-resistant paediatric FMF patients: Real life data from the HELIOS registry. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(11):3324-9. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa121>
7. Fabiani C, Sota J, Tosi GM, Franceschini R, Bruno F, Galeazzi M, et al. The emerging role of interleukin (IL)-1 in the pathogenesis and treatment of inflammatory and degenerative eye diseases. *Clin Rheumatol* 2017;36(10):2307-18. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3527-z>
8. Brucato A, Imazio M, Gattorno M, Lazaros G, Maestroni S, Carraro M, et al. Effect of anakinra on recurrent pericarditis among patients with colchicine resistance and corticosteroid dependence: The AIRTRIP randomized clinical trial. *JAMA* 2016;316(18):1906-12. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.15826>

9. Guler R, Parihar SP, Spohn G, Johansen P, Brombacher F, Bachmann MF. Blocking IL-1 α but not IL-1 β increases susceptibility to chronic Mycobacterium tuberculosis infection in mice. *Vaccine* 2011;29(6):1339-46. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.10.045>
10. Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, Adam MC, Whittle HC, Hill AV. Assessment of the interleukin 1 gene cluster and other candidate gene polymorphisms in host susceptibility to tuberculosis. *Tuber Lung Dis* 1998;79(2):83-9. <https://doi.org/10.1054/tuld.1998.0009>
11. Hossain MM, Norazmi MN. Pattern recognition receptors and cytokines in Mycobacterium tuberculosis infection-the double-edged sword? *Biomed Res Int* 2013;2013:179174. <https://doi.org/10.1155/2013/179174>
12. Chao WC, Yen CL, Hsieh CY, Huang YF, Tseng YL, Nigrovic PA, et al. Mycobacterial infection induces higher interleukin-1 β and dysregulated lung inflammation in mice with defective leukocyte NADPH oxidase. *PLoS One* 2017;12(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189453>
13. Lopalco G, Vitale A, Iannone F, Cantarini L. Anakinra long-term efficacy and safety in the management of Schnitzler's syndrome and latent tuberculosis infection. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(2):353.
14. Emmi G, Silvestri E, Squatrito D, Vitale A, Bacherini D, Vannozzi L, et al. Long-term efficacy and safety of anakinra in a patient with Behçet's disease and concomitant tuberculosis infection. *Int J Dermatol* 2017;56(2):218-20. <https://doi.org/10.1111/ijd.13337>
15. Bilginer Y, Ayaz NA, Ozen S. Anti-IL-1 treatment for secondary amyloidosis in an adolescent with FMF and Behçet's disease. *Clin Rheumatol* 2010;29(2):209-10. <https://doi.org/10.1007/s10067-009-1279-8>
16. Winthrop KL, Mariette X, Silva JT, Benamu E, Calabrese LH, Dumusc A, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: An infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: Agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clin Microbiol Infect* 2018;24(2):21-40. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.002>
17. Sibley CH, Plass N, Snow J, Wiggs EA, Brewer CC, King KA, et al. Sustained response and prevention of damage progression in patients with neonatal-onset multisystem inflammatory disease treated with anakinra: A cohort study to determine three- and five-year outcomes. *Arthritis Rheum.* 2012;64(7):2375-86. <https://doi.org/10.1002/art.34409>
18. Kullenberg T, Löfqvist M, Leinonen M, Goldbach-Mansky R, Olivecrona H. Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes. *Rheumatology (Oxford)* 2016;55(8):1499-506. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kew208>
19. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat NM, Horneff G, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis* 2018;77(12):1710-9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213150>
20. Özlü C, Türkuçar S, Asrak HK, Dündar HA, Ünsal ŞE, Belet N. Tuberculosis risk in the biologic era: Tuberculin skin test conversion rates in children with rheumatologic diseases. *Turk J Pediatr* 2021;63(6):978-85. <https://doi.org/10.24953/turkped.2021.06.005>
21. Church LD, McDermott MF. Canakinumab, a fully-human mAb against IL-1 β for the potential treatment of inflammatory disorders. *Curr Opin Mol Ther* 2009;11(1):81-9.
22. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. AntiTNF kullanan hastalarda tüberküloz rehberi. [İnternet]. Erişim adresi: http://www.mhsm.gov.tr/images/diger_haberler/anti_tnf_kullanan_hasta_tb_rehber.pdf
23. Brunelli JB, Bonfiglioli KR, Silva CA, Kozu KT, Goldenstein-Schainberg C, Bonfa E, et al. Latent tuberculosis infection screening in juvenile idiopathic arthritis patients preceding anti-TNF therapy in a tuberculosis high-risk country. *Rev Bras Reumatol Engl Ed* 2017;57(5):392-6. <https://doi.org/10.1016/j.rbr.2016.09.005>
24. Calzada-Hernández J, Anton-López J, Bou-Torrent R, Iglesias-Jiménez E, Ricart-Campos S, Martín de Carpi J, et al. Tuberculosis in pediatric patients treated with anti-TNF α drugs: A cohort study. *Pediatr Rheumatol Online J* 2015;13:54. <https://doi.org/10.1186/s12969-015-0054-4>
25. Kilic O, Kasapcopur O, Camcioglu Y, Cokugras H, Arisoy N, Akcakaya N. Is it safe to use anti-TNF- α agents for tuberculosis in children suffering with chronic rheumatic disease? *Rheumatol Int* 2012;32(9):2675-9. <https://doi.org/10.1007/s00296-011-2030-8>
26. UK Health Security Agency. World Health Organization (WHO) estimates of tuberculosis incidence by country, 2020.
27. Jeyaratnam J, Frenkel J. Management of mevalonate kinase deficiency: A pediatric perspective. *Front Immunol* 2020;11:1150. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.01150>
28. Noguera-Julian A, Calzada-Hernández J, Brinkmann F, Basu Roy R, Bi-logortseva O, Buettcher M, et al. Tuberculosis disease in children and adolescents on therapy with antitumor necrosis factor- α agents: A collaborative, multicenter paediatric tuberculosis network european trials group (ptbnet) study. *Clin Infect Dis* 2020;71(10):2561-9. <https://doi.org/10.1093/cid/ciz1138>
29. Ruperto N, Brunner HI, Quartier P, Constantin T, Wulffraat NM, Horneff G, et al. Canakinumab in patients with systemic juvenile idiopathic arthritis and active systemic features: Results from the 5-year long-term extension of the phase III pivotal trials. *Ann Rheum Dis* 2018;77(12):1710-9. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2018-213150>
30. Klein A, Klotsche J, Hügler B, Minden K, Hospach A, Weller-Heinemann F, et al. Long-term surveillance of biologic therapies in systemic-onset juvenile idiopathic arthritis: Data from the German BIKER registry. *Rheumatology (Oxford)* 2020;59(9):2287-98. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/kez577>
31. Dumaine C, Bekkar S, Belot A, Cabrera N, Malik S, von Scheven A, et al. Infectious adverse events in children with Juvenile Idiopathic Arthritis treated with Biological Agents in a real-life setting: Data from the JIRcohort. *Joint Bone Spine* 2020;87(1):49-55. <https://doi.org/10.1016/j.jbspin.2019.07.011>
32. Balcı S, Demir İ, Serbes M, Doğruel D, Altıntaş DU, Ekinci RMK. Retrospective analyzes of adverse events during biologic agents in children with juvenile idiopathic arthritis from a single center in Turkey. *Reumatologia* 2020;58(6):367-74. <https://doi.org/10.5114/reum.2020.102001>
33. Thompson PL, Nidorf SM. Anti-inflammatory therapy with canakinumab for atherosclerotic disease: Lessons from the CANTOS trial. *J Thorac Dis* 2018;10(2):695-8. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.01.119>
34. Settas LD, Tsimirikas G, Vosvotekas G, Triantafyllidou E, Nicolaidis P. Reactivation of pulmonary tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with IL-1 receptor antagonists (anakinra). *J Clin Rheumatol* 2007;13(4):219-20. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31812e00a1>
35. Lopalco G, Vitale A, Iannone F, Cantarini L. Anakinra long-term efficacy and safety in the management of Schnitzler's syndrome and latent tuberculosis infection. *Clin Exp Rheumatol* 2016;34(2):353.
36. Migkos MP, Somarakis GA, Markatseli TE, Matthaiou M, Kosta P, Voulgari PV, et al. Tuberculous pyomyositis in a rheumatoid arthritis patient treated with anakinra. *Clin Exp Rheumatol* 2015;33(5):734-46.