

COVID-19 Pandemisinde TNF İnhibitörlerinin Unutulmaması Gereken Bir Yan Etkisi: Akciğer Tüberkülozu

A Side Effect of TNF Inhibitors That Should not be Forgotten in the COVID-19 Pandemic: Pulmonary Tuberculosis

^{ID} Hüseyin KAPLAN^a, ^{ID} Senem ŞAŞ^a, ^{ID} Emre ŞENKÖY^a, ^{ID} Gizem CENGİZ^a, ^{ID} Hüseyin DEMİR^b

^aErciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD, Romatoloji BD, Kayseri, Türkiye

^bİzmir Tınaztepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD, İzmir, Türkiye

Bu çalışma, 8. Sivas Romatoloji Kongresi'nde (3-5 Eylül 2021, Online) sözlü olarak sunulmuştur.

ÖZET Ankilozan spondilit (AS); primer olarak aksiyal iskeleti etkileyen, ayrıca periferik eklemlerde ve entezis bölgelerinde de inflamasyona neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Erkeklerde daha sık görülür ve prevalansı %0,5-1,6 arasında bildirilmektedir. Tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), hastalığın etiopatogenezinde önemli bir sitokindir ve TNF'yi bloke eden biyolojik tedaviler son yıllarda yaygın bir şekilde AS'li hastalarda kullanılmaktadır. Tüberküloz enfeksiyonları, anti-TNF'lerin önemli bir yan etkisidir. Monoklonal antikorlar olan adalimumab ve infliksimabta riskin daha yüksek olduğu rapor edilmektedir. Koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)] pandemisinde kronik hastalığı olan bireylerin hastanelere başvurularında ciddi azalma meydana gelmiştir. Bu da hastaların komplikasyonlarla hastaneye başvurma ihtimalini ortaya çıkarmaktadır. Bu olgu sunumunda, COVID-19 pandemisi sürecinde adalimumab tedavisi altında tüberküloz enfeksiyonu gelişen AS tanılı bir vakayı sunuyoruz.

ABSTRACT Ankylosing spondylitis (AS) is a chronic inflammatory disease that primarily affects the axial skeleton and also causes inflammation in the peripheral joints and entheses areas. It is more common in men and its prevalence is reported to be between 0.5 and 1.6%. Tumor necrosis factor alpha (TNF- α) is an important cytokine in the etiopathogenesis of the disease, and biologic therapies that block TNF have been widely used in patients with AS in recent years. Tuberculosis infections are an important side effect of anti-TNFs. The risk is reported to be higher with the monoclonal antibodies adalimumab and infliximab. In the coronavirus disease-2019 (COVID-19) pandemic, there has been a serious decrease in the applications of individuals with chronic diseases to hospitals. This raises the possibility of patients presenting to the hospital with complications. In this case report, we present a case of AS who developed tuberculosis infection under adalimumab treatment during the COVID-19 pandemic.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit; TNF inhibitörleri; akciğer tüberkülozu

Keywords: Ankylosing spondylitis; TNF inhibitors; pulmonary tuberculosis

Ankilozan spondilit (AS); başlıca omurga ve sakroiliyak eklemleri etkileyerek ankiloza yol açan, ayrıca periferik eklemlerde ve entezis bölgelerinde de inflamasyon oluşturabilen kronik inflamatuvar bir hastalıktır.¹ Daha çok erkekleri etkiler ve 2-4. dekadlarda ortaya çıkar. Toplumdaki prevalansı %0,5-1,6 civarındadır.² AS'li hastalardaki genetik

zemin, 1973 yılında insan lökosit antijeni-B27'nin keşfi ile daha objektif bir boyuta ulaşmıştır.³ Hastalık semptomları bireyler arasında değişiklik gösterilir, ancak erken dönemde sıklıkla egzersizle düzelen bel ağrısı ve sabah tutukluğu, ilerleyen dönemlerde ise spinal mobilitede azalma, dizabilite, iş/iş gücü kaybı gelişir.⁴

Correspondence: Hüseyin KAPLAN

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ABD, Romatoloji BD, Kayseri, Türkiye

E-mail: hkaplan_87@hotmail.com

Peer review under responsibility of Journal of Physical Medicine and Rehabilitation Science.

Received: 16 Oct 2021 **Received in revised form:** 25 Apr 2022 **Accepted:** 01 Jun 2022 **Available online:** 08 Jun 2022

1307-7384 / Copyright © 2022 Turkey Association of Physical Medicine and Rehabilitation Specialist Physicians. Production and hosting by Türkiye Klinikleri.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



AS'li hastalarda tümör nekrozis faktör alfa (TNF- α), interökin (IL)-6, IL-17 ve IL-23 gibi sitokinlerin dolaşımdaki seviyelerinin arttığına ortaya konulması; benzer şekilde AS hastalarının sakroiliyak eklemlerinde TNF- α ve IL-6'nın overekspresyonunun tespiti bu hastalarda sitokinlerin blokajını hedef alan tedavilerin geliştirilmesini sağlamıştır.⁵ AS'nin medikal tedavisinde 1. basamakta ağrı ve inflamasyonu azaltan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSİİ) yer alır. Yanıtsızlık durumunda hızlı etki ve son zamanlarda umut verici sonuçlara sahip TNF blokerleri (adalimumab, etanercept, golimumab, infliximab, sertolizumab pegol) sıklıkla kullanılmaktadır.⁶ Bununla birlikte TNF inhibitörlerinin enfeksiyon, malignite, demiyelinizan bozukluklar/nöropati, hematolojik bozukluklar (anemi, pansitopeni vb.), konjestif kalp yetersizliğinde kötüleşme, antikör oluşumu ve otoimmünite, aşırı duyarlılık reaksiyonları gibi birçok yan etkisi de bildirilmiştir.⁷

Literatürde, TNF- α antagonistleri kullanan hastalarda kullanmayanlara göre 4 kat daha fazla tüberküloz enfeksiyonu riski olduğu rapor edilmiştir.⁸ Ayrıca infliximab ve adalimumab tedavisi alanlarda etanercepte göre 3-4 kat daha fazla tüberküloz oranı saptanmıştır. Güncel kılavuzlar, TNF blokeri kullanan bireylerde tüberküloz enfeksiyonu gelişmesi durumunda tedavinin kesilmesini önermektedir.⁹

2019 Aralık ayında Wuhan'da ortaya çıkan ve hızla yayılan koronavirüs hastalığı-2019 [coronavirus disease-2019 (COVID-19)], 2020 yılının ilk aylarında Dünya Sağlık Örgütü tarafından "pandemi" olarak ilan edilmiştir. Ülkemizde hastalığın yayılımının engellenmesi amacıyla gerekli hâller dışında sokağa çıkılmaması yönünde yapılan uyarılar, poliklinik başvurularında azalmayı da beraberinde getirmiştir.¹⁰

Burada, COVID-19 pandemisi sürecinde adalimumab tedavisi altında tüberküloz enfeksiyonu gelişen AS tanılı bir olgu sunulmuştur.

OLGU SUNUMU

On dört yıldır AS tanısı ile kliniğimizde takip edilen ve 7 yıldır adalimumab tedavisi alan 31 yaşındaki erkek hasta; 1 haftadır eklem ağrısı, ateş ve öksürük şikâyetleri ile polikliniğe başvurdu. Hastanın 9 aydır

pandemi nedeni ile rutin kontrollere gelmediği ve adalimumab tedavisine devam ettiği öğrenildi. Sistemik sorgusunda; iştahsızlık, terleme, karın ağrısı, bulantı ve nefes darlığı yakınmaları mevcuttu. Ateş 39°C olarak ölçüldü. Laboratuvar parametrelerinde; eritrosit sedimentasyon hızı: 21 mm/sa (0-20), C-reaktif protein: 122,87 mg/L (0-5), beyaz küre sayısı: $9,790 \times 10^3/\mu\text{L}$, hemoglobin: 12,2 g/dL, platelet sayısı: $414 \times 10^3/\mu\text{L}$ olarak gelmesi üzerine COVID-19 enfeksiyonu ön tanısı ile polimeraz zincir reaksiyonu testi istendi ve sonuç negatif olarak değerlendirildi. Hastanın klinik bulgularının pandemi koşullarında COVID-19'u düşündürmesi üzerine bilgisayarlı toraks tomografi tetkiki istendi. Bilgisayarlı tomografi görüntülerinde nodüler değişiklik saptanması ve hastanın TNF inhibitörü tedavisi alması göz önüne alınarak, tümör ve tüberküloz yönünden göğüs hastalıkları konsültasyonu istendi (Resim 1). Hastaya bronkoalveolar lavaj yapılarak asidorezistan basil (ARB) tetkiki gönderildi. ARB pozitif geldi ve akciğer tüberkülozu teşhisi konularak tüberküloz tedavisi başlandı. Anti-TNF tedavinin kesilmesi sonrası AS hastalık aktivitesinde belirgin artış görülen (BASDAI 6.6) hastaya sekukinumab tedavisi başlandı. Hasta hâlen kliniğimizde takip edilmektedir ve IL-17 blokeri kullanılmaktadır. Hastadan resimlerin ve verilerin yayımlanması için yazılı olarak bilgilendirilmiş onay alındı.

TARTIŞMA

AS'li hastalarda egzersiz/fizyoterapi, NSAİİ, intraartiküler steroid enjeksiyonu, sülfasalazin (periferik eklem tutulumu varlığında), TNF inhibitörleri ve son



RESİM 1: Olgunun bilgisayarlı toraks tomografisinde sağ akciğerde infiltrasyon ve nodüler görünüm.

olarak IL-17 blokleri sekukinumab güncel olarak kabul edilen tedavi seçenekleridir.^{11,12}

TNF- α immün hücrelerin proliferasyonu ve farklılaşmasını etkileyerek immün ve inflamatuvar yanıtta rol alan bir sitokindir. Başlangıçta, membrana bağlı homotrimer (mTNF- α) yapıda üretilip TNF- α dönüştürücü enzim [converting enzyme (TACE)] aracılığıyla solubl TNF- α (sTNF- α) oluşur. Hem mTNF- α hem de sTNF- α biyolojik olarak aktiftir ve hücre yüzey reseptörleri olan TNFR1 ve TNFR2'ye bağlanırlar.⁸ TNF- α 'nın en önemli rollerinden biri bakteriyel, viral ve paraziter enfeksiyonlara karşı konakçı cevabındaki yeridir. Özellikle mTNF- α 'nın intrasölüler organizmaların inhibisyonundaki etkisi sTNF- α 'dan daha belirgindir.¹³ Buna ilaveten, TNF- α makrofaj aktivasyonu ve granülom oluşumu düzenleyerek tüberküloz enfeksiyonu sırasında bakterilerin üreme yeteneğini inhibe eder. Bu mekanizma da TNF inhibitörü tedavisi alan hastalarda tüberküloz aktivasyonunun gelişebileceğini ortaya koyar.¹⁴ Bu olgunun TNF blokleri kullanması, tüberküloz enfeksiyonu açısından risk içermektedir.

Murin değişken bölgesi içeren kimerik yapıda bir monoklonal antikor olan infliksimab; tamamen humanize monoklonal antikorlar adalimumab ve golimumab; pegolize insan Fab fragmanı sertolizumab ve TNFR2'nin ekstrasölüler domaini ile insan immüno-globulin (Ig)1 Fc fragmanının bir füzyon proteini olan etanercept klinik kullanım için onay alan TNF blokerleridir.¹⁵ Anti-TNF ajanlar, AS hastalarında hızlı ve güçlü etki, fiziksel fonksiyonlarda iyileşme ve ağrı kontrolü sağlamalarının yanı sıra hem tüberküloz hem de tüberküloz dışı viral (herpes zoster, varisella zoster vb.), bakteriyel (listeria, nokardiya, atipik mikobakteriler) ve fungal (kriptokok, aspergillus, pnemosistis) enfeksiyonlarda artış riskini de beraberinde getirir.^{11,16} Enfeksiyon riskinin, özellikle tedavinin ilk 1 yılında daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Monoklonal antikorlar olan adalimumab ve infliksimab ile solubl reseptör olan etanercepte kıyasla enfeksiyonlara eğilimin daha fazla olduğu rapor edilmiştir.^{16,17} Ek olarak, TNF blokerleri diğer immüno-supresiflerle kombine edildiğinde, monoterapilerine göre daha yüksek tüberküloz enfeksiyonu riski bildirilmektedir. Dahası anti-TNF tedaviler kesilse dahi bu hastalarda tüberküloz riskinin devam ettiği,

en az 6 ay takip edilmeleri önerilmektedir.¹⁸ Burada sunulan olgu, tüberküloz enfeksiyonu için daha fazla risk içeren monoklonal antikor grubunda yer alan anti-TNF biyolojik ajan kullanılmaktaydı.

TNF blokleri planlanan hastalarda tedaviye başlamadan önce latent tüberküloz enfeksiyonu taraması yapılmaktadır. Bu amaçla altın standart test olmakla beraber, tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon gama salınım testi (IGST) tarama amaçlı kullanılabilir. TDT'de endurasyon ≥ 5 mm ise pozitif kabul edilir ve koruma tedavisi uygulanır; < 5 mm olması durumunda ise 1-3 hafta sonra TDT tekrarı veya IGST yapılır. İkinci TDT ≥ 5 mm veya IGST pozitif ise yine koruma tedavisi verilir. İlk test olarak IGST kullanılır ve sonucu pozitif olarak saptanırsa bu da koruma tedavisi gerektirir. Bu durumlar dışında ise koruma tedavisine klinik olarak karar verilir. Başlangıçta latent tüberküloz saptanmayıp, anti-TNF tedavi başlanan hastaların latent tüberküloz enfeksiyonu açısından yıllık olarak taranması uygun görülmektedir.^{14,18} COVID-19 pandemisi sürecinde kronik hastalığı olan hastaların periyodik muayeneleri olumsuz etkilenmiştir. Çeşitli çalışmalarda, romatoloji polikliniği başvurularında %65'lere varan azalmalar rapor edilmiştir.¹⁹ Olgumuz, pandemi nedeniyle yaklaşık 9 aydır periyodik muayenelerine gelmemiştir. COVID-19 pandemisi süreci, hem tüberküloz enfeksiyonu açısından yapılan rutin kontrollerin aksamasına hem de mevcut şikâyetlerinin ilk planda COVID-19 lehine düşünülmesine neden olmuştur.

IL-17 ve IL 12/23 inhibitörleri gibi TNF dışı diğer yolakları hedefleyen biyolojik tedavilerle ilgili uzun dönem klinik veriler kısıtlı olsa da aktif tüberküloz enfeksiyonu veya latent tüberküloz enfeksiyonu reaktivasyonu riskinin daha düşük olduğu rapor edilmektedir.²⁰ Burada sunulan olguda, TNF inhibitörünün kesilmesinin ardından hastalık aktivitesinde artış saptandı ve hastaya tüberküloz enfeksiyonu için daha az risk barındıran IL-17A inhibitörü sekukinumab başlandı.

Sonuç olarak TNF inhibitörü, özellikle de infliksimab ve adalimumab kullanan hastalarda tüberküloz enfeksiyonları açısından artmış risk mevcuttur ve hekimin bu açıdan dikkatli olması gerekir. COVID-19 pandemisinde ertelenen periyodik mua-

yeneler, anti-TNF tedavi kullanan hastaların ciddi komplikasyonlarla başvurmasına neden olabilir. Ayrıca COVID-19 ve tüberküloz enfeksiyonlarının ortak bazı klinik, laboratuvar ve görüntüleme bulguları başlangıçta tanı karmaşasına yol açabilir.

Finansal Kaynak

Bu çalışma sırasında, yapılan araştırma konusu ile ilgili doğrudan bağlantısı bulunan herhangi bir ilaç firmasından, tıbbi alet, gereç ve malzeme sağlayan ve/veya üreten bir firma veya her-

hangi bir ticari firmadan, çalışmanın değerlendirme sürecinde, çalışma ile ilgili verilecek kararı olumsuz etkileyebilecek maddi ve/veya manevi herhangi bir destek alınmamıştır.

Çıkar Çatışması

Bu çalışma ile ilgili olarak yazarların ve/veya aile bireylerinin çıkar çatışması potansiyeli olabilecek bilimsel ve tıbbi komite üyeliği veya üyeleri ile ilişkisi, danışmanlık, bilirkişilik, herhangi bir firmada çalışma durumu, hissedarlık ve benzer durumları yoktur.

KAYNAKLAR

- Gorman JD, Sack KE, Davis JC Jr. Treatment of ankylosing spondylitis by inhibition of tumor necrosis factor alpha. *N Engl J Med.* 2002;346:1349-56. [Crossref] [PubMed]
- Duruöz MT, Doward L, Turan Y, et al. Translation and validation of the Turkish version of the Ankylosing Spondylitis Quality of Life (ASQOL) questionnaire. *Rheumatol Int.* 2013;33:2717-22. [Crossref] [PubMed]
- Chen B, Li J, He C, et al. Role of HLA-B27 in the pathogenesis of ankylosing spondylitis (Review). *Mol Med Rep.* 2017;15:1943-51. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Maxwell LJ, Zochling J, Boonen A, et al. TNF-alpha inhibitors for ankylosing spondylitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;CD005468. [Crossref] [PubMed]
- Sveaas SH, Berg IJ, Provan SA, et al. Circulating levels of inflammatory cytokines and cytokine receptors in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional comparative study. *Scand J Rheumatol.* 2015;44:118-24. [Crossref] [PubMed]
- van der Heijde D, Ramiro S, Landewé R, et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:978-91. [Crossref] [PubMed]
- Antoni C, Braun J. Side effects of anti-TNF therapy: current knowledge. *Clin Exp Rheumatol.* 2002;20:S152-7. [PubMed]
- Godfrey MS, Friedman LN. Tuberculosis and biologic therapies: anti-tumor necrosis factor- α and beyond. *Clin Chest Med.* 2019;40:721-39. [Crossref] [PubMed]
- Murdaca G, Spanò F, Contatore M, et al. Infection risk associated with anti-TNF- α agents: a review. *Expert Opin Drug Saf.* 2015;14:571-82. [Crossref] [PubMed]
- Cankurtaran D, Tezel N. COVID-19 pandemisi döneminde fiziksel tıp ve rehabilitasyon polikliniğine başvuran hastaların başvuru tanılarının incelenmesi [Evaluation of admission diagnoses of the patients admitted to the physical rehabilitation and medicine outpatient clinic at COVID-19 Pandemic]. *J PMR Sci.* 2021;24. [Crossref]
- Pavelka K, Forejtová S, Stolfa J, et al. Anti-TNF therapy of ankylosing spondylitis in clinical practice. Results from the Czech national registry ATTRA. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:958-63. [PubMed]
- Blair HA. Secukinumab: a review in ankylosing spondylitis. *Drugs.* 2019;79:433-43. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Horiuchi T, Mitoma H, Harashima S, et al. Transmembrane TNF-alpha: structure, function and interaction with anti-TNF agents. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49:1215-28. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Cantini F, Lubrano E, Marchesoni A, et al. Latent tuberculosis infection detection and active tuberculosis prevention in patients receiving anti-TNF therapy: an Italian nationwide survey. *Int J Rheum Dis.* 2016;19:799-805. [Crossref] [PubMed]
- Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, et al. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15:11-34. [Crossref] [PubMed]
- Sampaio-Barros PD, van der Horst-Bruinsma IE. Adverse effects of TNF inhibitors in SpA: are they different from RA? *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2014;28:747-63. [Crossref] [PubMed]
- Liao H, Zhong Z, Liu Z, et al. Comparison of the risk of infections in different anti-TNF agents: a meta-analysis. *Int J Rheum Dis.* 2017;20:161-8. [Crossref] [PubMed]
- Er A, Gül A, İnan Süer A, et al. Anti TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi. Ankara: Türkiye Halk Sağlığı Kurumu; 2016.
- Ziadé N, Hmamouchi I, El Kibbi L, et al. The impact of COVID-19 pandemic on rheumatology practice: a cross-sectional multinational study. *Clin Rheumatol.* 2020;39:3205-13. [Crossref] [PubMed] [PMC]
- Elewski BE, Baddley JW, Deodhar AA, et al. Association of secukinumab treatment with tuberculosis reactivation in patients with psoriasis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis. *JAMA Dermatol.* 2021;157:43-51. [Crossref] [PubMed] [PMC]