



Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği

Biyolojik Ajan Kullanan Romatolojik Hastalarda Enfeksiyon Yönetimi



EDİTÖR

Canan AĞALAR

EDİTÖR YARDIMCILARI

Behice KURTARAN

Derya ÖZTÜRK ENGİN

Yasemin ÇAĞ



TÜRKİYE ENFEKSİYON HASTALIKLARI ve KLİNİK MİKROBİYOLOJİ UZMANLIK DERNEĞİ

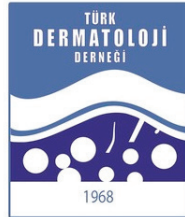
Biyolojik Ajan Kullanan Romatolojik Hastalarda Enfeksiyon Yönetimi



Türk Romatoloji
Derneği



Türkiye Romatizma
Araştırma ve Savaşma
Derneği



Türk Dermatoloji
Derneği



Türk Gastroenteroloji
Derneği



Türk Toraks Derneği



Türk Tıbbi Onkoloji
Derneği



Türk Hematoloji
Derneği



Viral Hepatitle
Savaşım Derneği



Türk Karaciğer
Araştırmaları Derneği



T.C. Sağlık Bakanlığı
Halk Sağlığı Genel
Müdürlüğü

Yayıncı Kuruluş: BİLİMSEL TIP YAYINEVİ

Genel Koordinatör: Ecz. İbrahim ÇEVİK

“Biyolojik Ajan Kullanan Romatolojik Hastalarda Enfeksiyon Yönetimi” kitabının basım ve yayın hakları BİLİMSEL TIP YAYINEVİ’ne aittir. Bu kitabın hiçbir bölümü yayıncının yazılı izni olmaksızın basılamaz, fotokopi, kayıt, tekrar çoğaltma gibi yöntemlerle elektronik ve mekanik bir şekilde çoğaltılamaz, ancak kaynak gösterilerek kısa alıntılar yapılabilir.

Ankara, 2021

ISBN: 978-605-4488-84-1

bilimsel tıp
yayınevi
www.bilimseltipyayinevi.com

Yayıncı Kuruluş: BİLİMSEL TIP YAYINEVİ
Bükreş Sokak No: 3/20 Kavaklıdere/ANKARA
Tel: 0312 426 47 47 • 0312 466 23 11
Faks: 0312 426 93 93
e-posta: bilimsel@bilimseltipyayinevi.com
www.bilimseltipyayinevi.com

Editör

Canan AĞALAR

Fenerbahçe Üniversitesi, Medicana Ataşehir Hastanesi, İstanbul

Editör Yardımcıları

Behice KURTARAN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Derya ÖZTÜRK ENGİN

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Yasemin ÇAĞ

İstanbul Medeniyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Yazarlar

Canan AĞALAR

Fenerbahçe Üniversitesi, Medicana Ataşehir Hastanesi, İstanbul

Esragül AKINCI

Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Ankara

Hale AKPINAR

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Filiz AKYÜZ

İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İstanbul

Şebnem ATAMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Ankara

Hatice BODUR

Ankara Şehir Hastanesi, Romatoloji, Ortopedi Rehabilitasyon ve Ağrı Kliniği, Ankara

Serhat BOR

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Emel BÜLBÜL BAŞKAN

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Dermatoloji Anabilim Dalı, Bursa

Serpil EROL

SBÜ Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Serap GENÇER

Acıbadem Mehmet Ali Aydınlar Üniversitesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul

Hale GÖKCAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Gökhan GÖZEL

Halk Sağlığı Genel Müdürlüğü, Bulaşıcı Hastalıklar Daire Başkanlığı, Ankara

Rahmet GÜNER

Ankara Şehir Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Ankara

Güneş GÜR AKSOY

Ankara Şehir Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Ankara

Yavuz HAVLUCU

Manisa Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

Ramazan İDİLMAN

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

Murat İNANÇ

İstanbul Üniversitesi-İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, İstanbul

Süheyla KÖMÜR

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Behice KURTARAN

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Ferit KUŞÇU

Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Adana

Fusun ÖNER EYÜBOĞLU

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Ankara

Güner Hayri ÖZSAN

Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Onkoloji Anabilim Dalı, İzmir

Servet ÖZTÜRK

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Derya ÖZTÜRK ENGİN

Fatih Sultan Mehmet Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Orhan SEZGİN

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Mersin

Fehmi TABAK

İstanbul Florence Nightingale Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, İstanbul

Murat TÖRÜNER

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, Ankara

İlker TURAN

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Gastroenteroloji Bilim Dalı, İzmir

Nazım Serdar TURHAL

Kocaeli Özel Anadolu Sağlık Merkezi, Tıbbi Onkoloji Kliniği, Kocaeli

Başak YALÇIN

Prof. Dr. Başak Yalçın Muayenehanesi, Ankara

Derya YAPAR

Hitit Üniversitesi Erol Olçok Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Çorum

İrfan YAŞAVOĞLU

Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, Hematoloji Bilim Dalı, Aydın

Arzu YORGANCIOĞLU

Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Manisa

**Soyadı alfabetik sırasına göre sıralanmıştır.*

İçindekiler

GENEL BİLGİLER.....	1
BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI ÖNCESİ HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	3
BİYOLOJİK AJAN KULLANAN HASTALARIN TÜBERKÜLOZ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ	4
BİYOLOJİK AJAN KULLANAN HASTALARDA HBV ENFEKSİYONUNA YAKLAŞIM.....	7
BİYOLOJİK AJAN KULLANAN HASTALARDA HCV ENFEKSİYONUNA YAKLAŞIM	11
HIV İLE ENFEKTE BİREYLERDE BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI.....	14
BİYOLOJİK AJAN KULLANAN HASTALARDA DİĞER ENFEKSİYONLARA YAKLAŞIM	16
BİYOLOJİK AJAN KULLANAN HASTALARDA BAĞIŞIKLAMA	19
BİYOLOJİK AJAN KULLANAN HASTALAR İÇİN ÖNERİLER.....	22

Önsöz

Biyolojik ajan kullanımı ile alınan başarılı sonuçlar, bu ilaçların kullanım alanlarının genişlemesine neden olmuştur. Ancak kullanım sırasında bazı enfeksiyonların ortaya çıkması veya mevcut enfeksiyonların alevlenmesi, ne yazık ki tedavi başarısını olumsuz etkilemekte ve aynı zamanda mortaliteyi arttırmaktadır. Klinisyenlerin bu ajanların kullanımı sırasında oluşabilecek riskler konusunda farkındalığının artması, enfeksiyonların önlenmesinde ilk basamaktır. Başlangıç taramaları, takip prosedürleri, eşlik eden hastalıklar ve kullanılan ilaçlarla bireyselleştirilmiş risk değerlendirmeleri dikkat edilmesi gereken noktalar dır.

Farklı ülkelerin biyolojik ajan kullanımı ve enfeksiyonlar konusunda değişik kılavuzları mevcuttur ve aralarında çeşitli bölgesel uygulama farklılıkları olduğu görülmektedir. Ülkemizde de, biyolojik ajan kullanmaya aday erişkin hastalarda enfeksiyon hastalıklarını tanıma ve korunma açısından ortak bir yaklaşımda oluşturmak amacıyla, konu ile ilgili derneklerin katılımı ile tüm uluslararası önerileri ve literatürü harmanlayarak bir uzlaşi raporu hazırlanmasına gerek duyulmuştur. Böylelikle, konuyla ilgilenen tüm hekimlerin ortak kavramlarda buluşabileceği, klinik uygulamadaki farklılıkları giderebilecek, kaynak olarak kullanılabilir bir metin hazırlamak hedeflenmiştir.

Uzlaşi rapor hazırlığı için Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği (EKMUD)'nin daveti üzerine Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği (TRASD), Türk Toraks Derneği (TTD), Türk Gastroenteroloji Derneği (TGD), Türk Dermatoloji Derneği (TDD), Türk Tıbbi Onkoloji Derneği, Türk Hematoloji Derneği, Viral Hepatitle Savaşım Derneği (VHSD), Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği (TKAD) ve T.C. Sağlık Bakanlığı'ndan toplam 33 temsilci, 2018 yılı Ekim ayında Ankara'da toplandı. İlk toplantıda görev paylaşımı ve format belirlenmesinden sonra her bir temsilci sorumlu olduğu konuda gerekli araştırmaları ve hazırlıkları gerçekleştirdi. İkisi online olmak üzere dokuz toplantı ve mail yoluyla yapılan değerlendirmeler sonrasında ortak olarak onaylanan uzlaşi raporu oluşturuldu.

Uzlaşi raporunda hedeflenen kitle biyolojik ajan tedavisini düzenleyen ilgili uzmanlık alanları ile sağlık uygulama tebliği gereği tedavi başlangıcında onay verme yetkisi tanımlanmış uzman hekimlerdir. Özetle bu hastaları takip eden tüm hekimlere yol gösterici olması hedeflenmiştir.

Prof. Dr. Canan AĞALAR

Editör

Kısaltmalar

ABA: Abatasept

ADA: Adalimumab

ANCA: Antinötrofilik sitoplazmik antikor

ART: Antiretroviral tedavi

AS: Ankilozan spondilit

ALT: Alanin aminotransferaz

AST: Aspartat aminotransferaz

BCG: Bacillus Calmette-Guérin

BOS: Beyin omurilik sıvısı

CRP: C reaktif protein

CS: Sikloserin

ÇİD: Çok ilaca dirençli

CMV: Cytomegalovirus

DEA: Direkt etkili antiviral

DGT: Doğrudan gözetimli tedavi

DMARD: Disease modifying antirheumatic drug (Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç)

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı

ETA: Etanersept

EMB: Etambutol

GFR: Glomerül filtrasyon hızı

GGT: Gama glutamil transferaz

HAART: Yüksek etkili anti-retroviral tedavi

HAV: Hepatit A virüsü

HBV: Hepatit B virüsü

HCC: Hepatoselüler kanser

HCV: Hepatit C virüsü

HIV: Human immunodeficiency virus (İnsan immun yetmezlik virüsü)

HSV: Herpes simpleks virüs

İBH: İnflamatuvar barsak hastalıkları

IFN: Interferon

IGST: Interferon gamma salınım testleri

INF: İnfliksimab
INH: İzoniazid
iNOS: İndüklenebilir nitrik oksit sentezi
INR: International normalized ratio (Uluslararası düzeltme oranı)
IL: İnterlökin
JIA: Juvenil idiyopatik artrit
JCV: John Cunningham virüsü
KHB: Kronik hepatit B
LTBE: Latent tüberküloz enfeksiyonu
MSS: Merkezi sinir sistemi
Mtb: *Mycobacterium tuberculosis*
NO: Nitrik oksit
NK: Natural killer (Doğal öldürücü)
PGE2: Prostaglandin E2
PsA: Psöriyatik artrit
PZA: Pirazinamid
PCR: Polymerase chain reaction (Polimeraz zincir reaksiyonu)
RA: Romatoid artrit
RIF: Rifampisin
RTX: Rituksimab
SLE: Sistemik lupus eritematozus
TB: Tüberküloz
TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri
TDT: Tüberkülin deri testi
TCZ: Tosilizumab
Th: T helper (T yardımcı)
TMP-SMX: Trimetoprim-sulfametoksazol
TNF: Tümör nekrozis faktör
UST: Ustekinumab
VZV: Varicella zoster virüs

GENEL BİLGİLER

İnflamatuvar romatizmal hastalıkların patogenezi ve proinflamatuvar sitokin ağrı hakkında bilgilerimizin artışıyla, çeşitli endojen sitokinler, reseptörler, hücreler gibi immün cevabın belli noktalarını hedef alan çeşitli antikörler biyoteknolojik olarak geliştirilmiştir. Geliştirilen bu biyolojik ilaçların, konvansiyonel hastalık modifiye edici ilaçlara (DMARD) göre çok daha etkili olmaları, belirgin klinik ve radyolojik iyileşmeye yol açmaları 'biyolojik çağı' olarak adlandırılan dönemi başlatarak tedavide çığır açmıştır. Böylece remisyon/düşük hastalık aktivitesi hedefine ulaşabilmek, daha olası hale gelmiştir.

Biyolojik ajanların en önemli özellikleri immün sistemin tamamını değil, "nokta atışı" yaparak hastalık patogenezinde önemli olan ve hedeflenen özel bir kısmını bloke etmeleridir. Hastalık patogenezinde rol alan sitokinleri (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-17, IL-23 gibi), B hücre ve T hücrelerini hedefleyen tedavilerle, uygunsuz immün yanıt baskılanabilmektedir.

Biyolojik ajanların isimlendirilmesi, yapıları hakkında fikir vermektedir (1,2).

- -sept bir ligandin reseptöre bağlanmasını engellenmesi,
- -ksimab kimerik monoklonal antikör,
- -zumab insanlaştırılmış monoklonal antikör,
- -mumab tamamen insan monoklonal antikör,
- -ra reseptör antagonisti

A. TNF- α İnhibitörleri (İnfliksımab, Etanersept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab Pegol)

İlk kullanılan biyolojik ilaçlar TNF- α inhibitörleridir. Romatoid artrit (RA), nonradyografik ve radyografik aksiyal spondiloartrit (aks SpA), juvenil idiyopatik artrit (JIA), psöriyazis, psöriyatik artrit (PsA), inflamatuvar barsak hastalıkları (İBH) başlıca kullanım alanlarıdır (1).

B. TNF İnhibitörü Olmayan (Non TNF) Biyolojik Ajanlar

TNF dışındaki diğer sitokinleri, T ve B hücreleri hedef alan ajanları içermektedir.

a. Sitokin İnhibitörleri

IL-1 inhibisyonu sağlayan ajanlar (Anakinra, rinolasept, kanakinumab, gevokizumab): Behçet Sendromu, kristal artritler, sistemik juvenil idiyopatik artrit/Still gibi otoinflamatuvar hastalıkların tedavisinde başarılı sonuçlar vermiştir.

IL-6 inhibisyonu yapan ajanlar (Tosilizumab, sarilumab, olokizumab, sirikumab): RA, büyük damar vaskülitleri, sistemik juvenil idiyopatik artrit ve erişkin Still hastalığında kullanılmaktadır.

IL-12/IL-23 inhibisyonu sağlayan ajanlar (Ustekinumab, tildrakizumab, guselkumab, briakinumab): Psöriasis, PsA ve spondil artritlerde kullanılmaktadır.

İnterlökin-17 inhibe eden ajanlar (Sekukinumab, brodalumab, iksekizumab): PsA ve aksSpA'da kullanılmaktadır.

b. T Hücre Hedefli Tedaviler (Abatasept)

T hücre ko-stimülasyonunda selektif modülasyon sınıfında ilk ilaç abatasepttir. Abatasept RA'da ve PsA'da kullanılmaktadır.

c. B Hücre Hedefli Tedaviler (Ritüksimab)

Ritüksimab B hücrelerin yüzeyindeki CD20 molekülünü hedef alan bir monoklonal antikördür. RA, antinötrofilik sitoplazmik antikör (ANCA) ilişkili vaskülitler, sistemik lupus eritematozus (SLE), inflamatuvar miyopatilerde kullanılmaktadır.

Sitokinleri, T ve B hücre fonksiyonlarını baskılayıcı çok sayıda biyolojik ajan geliştirilmeye devam edilmektedir. Bunun yanı sıra, bazı biyolojik ajanların patent koruma süresi dolduktan sonra biobenzerleri üretilmiştir (2).

d. Hedefe Yönelik Sentetik Hastalığı Modifiye Edici Anti-Romatizmal İlaçlar (tsDMARD)

Biyolojik ajanların yanı sıra bu alandaki bir diğer önemli gelişme, hedefe yönelik sentetik DMARD olarak adlandırılan küçük moleküllerin kullanıma girmesidir.

Özellikle dört janus kinaz (JAK) inhibitörü, RA ve diğer inflamatuvar hastalıkların terapötik modülasyonunda kullanılmaktadır. Biyolojik ilaçlara benzer şekilde iyi yanıtlar alındığı görülmüştür. Tofasitinib bu gruptaki ilk ilaçtır. RA, PsA ve psoriasis tedavisinde etkindir. Barisitinib ve diğer JAK inhibitörleri de tedavide kullanılmaktadır. Hedefe yönelik sentetik DMARD olarak adlandırılan bu grup ilaçların tolerabilite profili de biyolojik ajanlara benzerdir (3).

Konvansiyonel tedavilere yanıtız hastalarda kullanılan bu ilaçların potansiyel yan etkileri daha fazladır. Enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğunun görülmesiyle, enfeksiyonların taranması, önlenmesi ve aşılama içereren stratejiler geliştirilerek bu risk giderilmeye ve önlenmeye çalışılmaktadır.

Klinisyenlerde farkındalık oluşturmak, uygun önlemlerin alınmasını sağlamak için çeşitli rehberler, uzlaşi raporları oluşturulmaktadır. Bu uzlaşi raporlarında hedef, enfeksiyon gelişimi açısından klinik pratikte yol gösterici temel noktaları vurgulamaktır. Tablo 1'de bu gruplarda yer alan başlıca ajanlar verilmiştir.

Tablo 1. İnflamatuvar romatolojik hastalıklarda kullanılan biyolojik ajanlar ve hedefe yönelik sentetik DMARD'lar

TNF- α inhibitörleri	İnfliksımab, etanersept, adalimumab, golimumab, certolizumab pegol
IL-1 inhibisyonu	Anakinra, rinolasept, kanakinumab, gevokizumab
IL-6 inhibisyonu	Tosilizumab, olokizumab, sarilimumab, siltuksımab, satralizumab, sirukumab, klazakizumab
T hücre kostimülasyonu selektif modülasyon	Abatasept
IL-17 inhibitörü	Sekukinumab, iksekizumab
IL-12/IL-23 inhibitörü	Ustekinumab, guselkumab
IL-23 inhibitörü	Risankizumab, tildrakizumab
B hücre hedefli	Rituksımab
CD22 antikoru	Epratuzumab
Blys-BAFF inhibisyonu	Belimumab
IL-5 inhibitörü	Mepolizumab
IgE inhibisyonu	Omalizumab
C5a-C5b inhibisyonu	Eculizumab
Hedefe yönelik sentetik DMARD'lar Tirozin kinaz inhibisyonu	Tofasitinib, barisitinib, upadacitinib
Biobenzer	İnfliksımab biobenzer: CT-P13, SB2 Etanersept biobenzer: SB4, GP2015 Adalimumab biobenzer: ABP 501

DMARD: Hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç.

KAYNAKLAR

1. Taylor PC, Azeez MA. Tumor necrosis factor inhibitors. In: Rheumatology Hochberg MC, Gravalles EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblat ME, Weisman MH. Eds. 7th Edition. Philadelphia, Elsevier, 2019:553-573.
2. Göğüş F. Non TNF Biyolojik Ajanlar. Romatoloji e-Kitap. Ataman Ş, Bodur H Ed. 1. baskı. Ankara, Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği; 2019:1-16.
3. van Vollenhoven RF. Tyrosine kinase inhibition. In: Rheumatology Hochberg MC, Gravalles EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblat ME, Weisman MH Eds. Seventh Edition. Philadelphia, Elsevier, 2019:527-33.

BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI ÖNCESİ HASTALARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Sistemik inflamatuvar romatizmal hastalıklarda genel popülasyona göre enfeksiyon gelişme riski artmıştır. Bu riski artışı, kısmen hastalıkların neden olduğu anormal immün yanıtta, kısmen de bu hastalıkların tedavisinde kullanılan immünsüpresif ilaçlara bağlıdır (1). Biyolojik ajan tedavisi başlanacak hastalar tedavi öncesinde değerlendirilmeli, gelişebilecek enfeksiyon hastalıkları yönünden tarama testleri istenmelidir. Hasta özelliklerine ve kullanılacak biyolojik ajana göre profilaksi ve tedavi uygulamaları farklılık gösterebilir. Biyolojik ajan tedavisi başlanacak hastalar, romatolojik hastalık tanısı alındığında, tedavi başlamadan önce ve tedavi altındayken periyodik olarak enfeksiyonların profilaksi ve tedavisi açısından değerlendirilmelidir.

Hastalar geçirilmiş ve mevcut enfeksiyonlar açısından detaylı bir şekilde sorgulanmalıdır. İleri yaş, diabetes mellitus, kronik akciğer hastalığı, böbrek yetmezliği, alkolizm, hipogamaglobulinemi ve diğer immünsüpresif ilaçların kullanımı gibi enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan risk faktörleri araştırılmalıdır. Hastaların daha önceki biyolojik ajan kullanımı, kullandığı diğer ilaçlar, bağışıklama durumu, HBV, HCV, HIV/AIDS varlığı, tüberküloz geçmişi, aktif tüberkülozlu hasta ile temas öyküsü irdelenmelidir. Tedavi öncesinde enfeksiyon varlığı yönünden sorgulanmalı, ayrıntılı fizik muayene ile birlikte aşağıda belirtilen laboratuvar testleri ve görüntüleme yöntemleri ile hasta değerlendirilmelidir.

- Tam kan sayımı
- CRP
- ESH
- Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, albumin, GGT, ALP, Total bilirubin, INR)
- Böbrek fonksiyon testleri (Kreatinin, GFR)
- Tüberkülin deri testi ve/veya IGST
- HBs Ag, Anti-HBs ve Anti-HBc IgG, Anti-HCV, Anti-HAV IgG
- Anti-HIV
- Akciğer grafisi
- İmmünglobulinler (B hücreye yönelik tedavi verilen hastalarda)

KAYNAKLAR

1. Bühler S, Eperon G, Ribic C, Kyburz D, van Gompel F, G Visser L, et al. Vaccination recommendations for adult patients with autoimmune inflammatory rheumatic diseases. Swiss Med Wkly 2015;145:w14159.

BİYOLOJİK AJAN KULLANAN HASTALARIN TÜBERKÜLOZ AÇISINDAN DEĞERLENDİRİLMESİ

Kullanılan ilaçlardan bağımsız olarak, romatolojik hastalarda TB gelişme riski artmıştır (1). Biyolojik ajanların kullanımı da TB riskini artırmaktadır (2). Biyolojik ajanlar TB'e karşı etkilerini T lenfositler, NK hücreler, makrofajlar, dentritik hücreler, CD4 hücrelerine etki ederek IFN-gama, TNF-alfa, IL-12, IL-23, IL-6, IL-17 ve IL-1β sitokinleri aracılığıyla yapmaktadır (3).

Anti-TNF dışı biyolojik ajanlar ile az sayıda çalışma bulunduğundan, TB yaklaşımında yeni veriler elde edilene kadar, anti-TNF tedavisi alan hastalardaki öneriler geçerlidir (4).

Biyolojik Ajan Kullanan Hastalarda Tüberkülozun Ortaya Çıkma Süresi

TNF-alfa inhibitörünün başlamasını takiben, erken dönemde ortaya çıkan TB vakaları sıklıkla LTBE reaktivasyonu sonucu gelişirken, geç dönemde gelişen vakalardan gecikmiş reaktivasyon ya da yeni edinilmiş enfeksiyon sorumlu tutulmaktadır (5). Anti-TNF kullanan hastalarda TB, sıklıkla ilk 18 ay içinde görülmektedir (6,7).

LTBE Taraması

Tüberküloz gelişme riskinin belirlenmesi için LTBE varlığı araştırılmalıdır. LTBE tanısı için, altın standart bir tanı yöntemi bulunmamaktadır. LTBE taraması için interferon gama salınım testleri (IGST) ve/veya tüberkülin cilt testi (TDT) kullanılmaktadır. İmmünsüprese hastalarda TDT ve IGST testlerine yanıt yeteneği

azaldığından bu testlerin duyarlılığı düşmektedir. Her iki test de aktif tüberküloz tanısında düşük öngörüye sahiptir (8).

Tüberkülin deri testi (TDT)

TDT değerlendirme kriterleri Tablo 1'de yer almaktadır.

LTBE tedavisi başlamadan önce, hastada aktif tüberküloz dışlanmalıdır (9). Biyolojik ajan planlanan hastada LTBE süreç yönetimi Şekil 1'de özetlenmiştir.

LTBE tedavisi ile aktif TB gelişme riski %90 oranında azaltılabilir. Sağlıklı bireylerde veya LTBE olanlarda aktif TB hastalığına yakalanma riski, yıllık %0.1 oranındadır (10). INH tedavisinin koruyucu etkisinin 19 yıldan daha uzun süre devam ettiği gösterilmiştir (11). Koruyucu tedavinin bitiminde TDT'nin değişime uğraması beklenmemektedir. Daha önce herhangi bir nedenle koruyucu tedavi almış kişilerde yeni bir temas öyküsü olursa, yeniden koruyucu tedavi alması önerilebilir (9).

Aktif TB'li bireyler yakın zamanda teması olan immünosüpresif bireyler IGST ve TDT negatif olsa bile, LTBE tedavisi yönünden değerlendirilmelidir (12).

LTBE için tekrarlayan taramalar

Biyolojik ajan kullanan ve LTBE saptanmayan hastalara TB yönünden anamnez, fizik muayene, radyoloji ile 6 ayda bir ve IGST/TDT ile yıllık takip önerilir. LTBE tedavisi alan hastalarda ise

Tablo 1. Ülkemizde TDT değerlendirme kriterleri (9)

BCG'lilerde

0-5 mm*	Negatif kabul edilir
6-14 mm*	Negatif kabul edilir (BCG'ye ya da TDM**'lere bağlı olabilir)
15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir

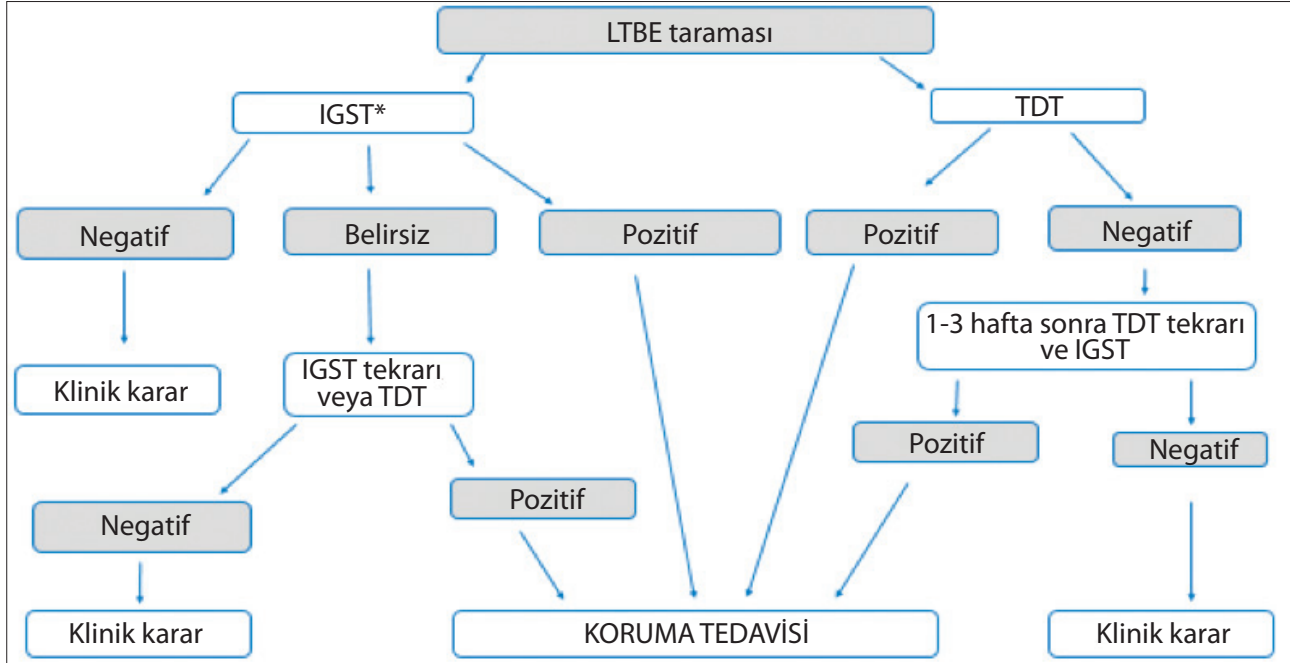
BCG'sizlerde

0-5 mm*	Negatif kabul edilir
6-9 mm*	Negatif kabul edilir (TDM'lere bağlı olabilir)
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir

Bağıışıklığı baskılanmış kişilerde 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir

*İkili TDT uygulaması: Erişkinlerde bağışıklık yanıtı sönebileceğinden, TDT sonucu negatif olarak değerlendirilirse, 1-4 hafta içerisinde ikinci TDT yapılır. Sönmüş olan bağışıklık yanıtının yeniden hatırlanması nedeniyle bu ikinci test güçlendirici (booster) etki yapar. İkinci test sonucu değerlendirilir ve kaydedilir. Bu uygulama daha çok periyodik tarama yapılacak kişilerin başlangıç testinde uygulanır.

** TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri



Şekil 1. Biyolojik ajan tedavisi planlanan hastalarda LTBE taraması (9).

* İmmünesüpresif hastalarda ve psöriazislielerde öncelikle IGST tercih edilir.

Tablo 2. Latent tüberküloz enfeksiyonu tedavisi için önerilen rejimler (9)

İsoniazid*	5 mg/kg (maksimum 300 mg) PO 6-9 ay
Rifampisin	10 mg/kg (maksimum 600 mg) PO 4 ay
İsoniazid ve rifampisin	İsoniazid 5 mg/kg (maksimum 300 mg) PO 3 ay Rifampisin 10 mg/kg (maksimum 600 mg) PO 3 ay
İsoniazid ve rifapentin	İsoniazid 3 ay boyunca haftada bir kez DGT** ile 15 mg/kg, maksimum 900 mg PO Rifapentin 3 ay boyunca haftada bir kez DGT** ile 50 kg ve üzeri için maksimum 900 mg PO 32-49 kg ise dozu 750 mg

*TNF-alfa blokörü ya da diğer bağışıklığı baskılayıcı tedavi alanlarda 9 ay.

**DGT: Doğrudan gözetimli tedavi; PO: Ağız yolu ile.

IGST/TDT tekrarı gerekli değildir; anamnez, fizik muayene, radyoloji ile 6 ayda bir değerlendirme önerilir (9).

LTBE Tedavisi İçin Önerilen Tedavi Rejimleri

INH, LTBE tedavisi için ilk seçenek ilaçtır. INH kullanılmıyorsa ise 4 ay RIF tedavisi verilir (Tablo 2). İlaç etkileşimi nedeniyle RIF kullanılmıyorsa, 4 ay rifabutın kullanılır (13).

LTBE Tedavisine Ara Verilmesi

LTBE tedavisine kesilmeden devam edilmesi önerilmektedir. INH verilen olgularda, iki aydan daha kısa süreliğine tedavi bırakılırsa, kaldığı yerden tedaviye devam edilebilir. Ancak iki aydan uzun süre ara verilmiş ise tedavi baştan başlatılmalıdır (14).

Çok İlaç Dirençli TB Temasında LTBE Tedavisi

Çok ilaca dirençli TB hastaları ile temas eden biyolojik ajan kullanıcılarının LTBE tedavisi için Sağlık Bakanlığı tarafınca belir-

lenmiş dirençli tüberküloz tedavisi yapan referans merkezlere yönlendirilmesi uygundur.

LTBE Tedavisi Alanlarda Biyolojik Ajan Kullanılması

Latent TB enfeksiyonu tedavisi en az bir ay kullanıldıktan sonra biyolojik ajan başlanması önerilmektedir (15). Ancak tedaviye başlama zamanı hastaya göre bireyselleştirilebilir.

Biyolojik Ajan Kullanımı Sırasında Aktif Tüberküloz Gelişmesi

Biyolojik ajan kullanan hastalarda aktif TB hastalığı tanısı konulduğunda; biyolojik ajanın kesilmesi ve aktif TB tedavisine gecikmeden başlanması önerilmektedir. Aktif TB sırasında biyolojik ajanların kesilmesiyle hastada paradoksal olarak kötüleşme görülebileceği akılda tutulmalıdır. Aktif TB hastalarında biyolojik ajan tedavisine yeniden başlanma zamanı tartışmalı (5) olmakla birlikte, ideal olan tüberküloz tedavisi tamamlan-

dıktan sonra biyolojik ajanların uygulanmasıdır (15). Ancak olgu bazında tedavi bireyselleştirilebilir. Aktif tüberküloz sap-tanan hastalarda standart tüberküloz tedavisi başlanır, bildirim yapılarak “verem savaş dispanserleri”ne yönlendirilir.

Anti-TNF tedavi kesildikten sonra TB riski devam edebilir. Bu nedenle hastaların TB yönünden en az 6 ay daha takip edilme-si uygundur.

KAYNAKLAR

- Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gomez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, 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 [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect* 2018;24(2):S10-S20.
- Anton C, Dominguez-Machado F, Ahumada Ramirez JM, Bernardi RM, Palominos PE, Brenol CV, et al. Latent tuberculosis infection in patients with rheumatic diseases. *J Bras Pneurol* 2019;45(12);e20190023.
- Cantini F, Nannini C, Niccoli L, Petrone L, Ippolito G, Goletti D. Risk of tuberculosis reactivation in patients with rheumatoid arthritis, ankylosing spondylitis, and psoriatic arthritis receiving non-anti-TNF-targeted biologics. *Mediators Inflamm* 2017;2017:8909834.
- Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes C, Curtis E, et al; for the British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis-Executive summary. *Rheumatology (Oxford)* 2019;58:e3-e42.
- Winthrop KL. Tumor necrosis factor- α inhibitors and mycobacterial infections. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/tumor-necrosis-factor-alpha-inhibitors-and-mycobacterial-infections>. Erişim tarihi: 20.03.2021.
- Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, Lunt M, Galloway J, Ustianowski A; BSRBR Control Centre Consortium, D P M Symmons, on behalf of the BSR Biologics Register 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;69:522-8.
- Wallis RS, Broder MS, Wong JY, Hanson ME, Beenhouwer DO. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-5.
- Pai M, Denkinger CM, Kik SV, Rangaka MX, Zwerling A, Oxlade O, et al. Gamma interferon release assays for detection of Mycobacterium tuberculosis infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(1):3-20.
- T.C. Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi. 2 Baskı Ankara, Mayıs 2019.
- Menzies D. Approach to diagnosis of latent tuberculosis infection (tuberculosis screening) in adults. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-diagnosis-of-latent-tuberculosis-infection-tuberculosis-screening-in-adults>. Erişim tarihi: 20.03.2021.
- Comstock GW, Baum C, Snider DE. Isoniazid prophylaxis among Alaskan Eskimos: a final report of the bethel isoniazid studies. *Am Rev Respir Dis* 1979;119(5):827-30.
- Menzies D. Use of the tuberculin skin test for diagnosis of latent tuberculosis infection (tuberculosis screening) in adults. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/use-of-the-tuberculin-skin-test-for-diagnosis-of-latent-tuberculosis-infection-tuberculosis-screening-in-adults>. Erişim tarihi: 20.03.2021.
- Hasan T, Au E, Chen S, Tong A, Wong G. Screening and prevention for latent tuberculosis in immunosuppressed patients at risk for tuberculosis: a systematic review of clinical practice guidelines. *BMJ Open* 2018;8:e022445.
- Horsburgh CR. Treatment of latent tuberculosis infection in HIV-uninfected nonpregnant adults. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-of-latent-tuberculosis-infection-in-hiv-uninfected-nonpregnant-adults>. Erişim tarihi: 20.03.2021.
- Singh JA, Saag KG, Bridges Jr SL, Akl EA, Bannuru RA et al; American College of Rheumatology. 2015 American College of Rheumatology Guideline for the Treatment of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care (Hoboken)* 2016;68(1):1-25.
- Ormerod LP, Milburn HJ, Gillespie S, Ledingham J, Rampton D. BTS recommendations for assessing risk and for managing Mycobacterium tuberculosis infection and disease in patients due to start anti-TNF- α treatment. *Thorax* 2005;60:800-5.

BİYOLOJİK AJAN KULLANAN HASTALARDA HBV ENFEKSİYONUNA YAKLAŞIM

Biyolojik ajanların klinik kullanıma girmesiyle duyarlı kişilerde hepatit B reaktivasyonu riski ortaya çıkmıştır. HBV reaktivasyonu, karaciğer yetmezliği ve ölüme kadar gidebilen, yaşamı tehdit eden ciddi klinik tablolara neden olabilmektedir. Diğer taraftan biyolojik ajanlarla yapılan tedaviye ara verilmesini gerektirip, primer hastalığa bağlı morbidite ve mortalite artışına yol açmaktadır. Oysa, risk grubundakilere profilaktik antiviral tedavi başlanarak HBV reaktivasyonunun önlenmesi mümkündür.

Serolojik olarak HBsAg pozitifliği olan hastalarda immünsüpresyon durumunda gelişen kontrolsüz viral replikasyon sonucu artmış olan viral partiküller, direkt sitolitik etki ile hepatositlerde hasara neden olurlar. Diğer taraftan immünsüpresif tedavi kesildikten sonra gelişen immün rekonstrüksiyon nedeniyle enfekte hepatositlerde şiddetli immün-aracılı hasar meydana gelir. Bu geç tip reaktivasyon, immünsüpresif tedavi kesildikten sonra bir süre daha devam eder (1,2).

HBV reaktivasyon riski kişinin virolojik ve serolojik profiline, biyolojik ajanın türüne, immünsüpresyonun süresi ve şiddetine göre değişmektedir.

a. Virolojik ve Serolojik Profil

HBV reaktivasyonu riski ile ilişkili virolojik ve serolojik göstergeler HBV DNA, HBsAg, HBeAg ve anti-HBc'dir. HBsAg pozitif hastalar arasında HBeAg pozitif olanlarda risk HBeAg negatiflere göre daha fazladır (3). Biyolojik ajan tedavisi alanlarda HBV reaktivasyonu HBsAg pozitifler için %12.3-39 ve HBsAg negatif, anti-HBc pozitifler için %1.7-3 arasında bildirilmektedir (4-6). Anti-HBc pozitif hastalarda anti-HBs titresi >100 IU/ml olduğunda reaktivasyon gelişme olasılığının daha düşük olduğunu gösteren bazı veriler olmasına rağmen, anti-HBc pozitiflerde anti-HBs varlığının veya titresinin HBV reaktivasyonu üzerine etkisi kanıtlanmamıştır (1). HBV reaktivasyonu ile HBV DNA düzeyi arasında da bir ilişki olup, HBV DNA düzeyi yükseldikçe reaktivasyon riski de artmaktadır (1,7).

b. İmmünsüpresif İlaç Türü

B hücreleri hedef alan ilaçlar kuvvetli immünsüpresyona neden olduklarından HBV reaktivasyonu riski en yüksek olan ajanlardır. Bu ilaçları kullanan HBsAg pozitif ve HBsAg negatif/anti-HBc pozitif hasta grubunun her ikisinde de HBV reaktivasyonu riski vardır. TNF-alfa, sitokin, integrin ve tirozin kinaz inhibitörleri de HBV reaktivasyonu riskine sahiptir (1) (Tablo 1).

c. Biyolojik Ajan Tedavisine Başlamadan Önce HBV Taraması

Biyolojik ajan tedavisine aday olan hastalar hepatit B yönünden taranıp, HBV seronegatif olanlar aşılanmalıdır. Bu kişilerde HBsAg, anti-HBc ve anti-HBs bakılmalı; HBsAg ve/veya anti-HBc pozitif ise HBV DNA istenmelidir (1,2,7). Kronik hepatit B saptananlar ise hepatit B'ye yönelik antiviral tedavi açısından değerlendirilmelidir (2).

d. Reaktivasyon Bulguları

Reaktivasyon gelişen her hastada hepatit semptomları görülmeyebilir; biyokimyasal ve serolojik göstergeler reaktivasyonu işaret edebilir. Önce HBV DNA pozitifleşir, sonra ALT yükselir (1). Reaktivasyon geliştiğinde hemen antiviral tedavi başlanması ve immünsüpresif tedavinin kesilmesi ya da ertelenmesi önerilmektedir (8,9). Bununla birlikte, immünsüpresif tedavinin kesilmesi halinde immün restorasyona bağlı hepatosit hasarı ve hepatit gelişebileceği bildirilmektedir. Bu nedenle immünsüpresif tedavi sırasında HBV reaktivasyonu ortaya çıktığında uzman görüşü alınması önerilmektedir (6).

*HBsAg pozitif hastalarda HBV reaktivasyonu bazale göre HBV DNA'da artış olmasını veya bazal değer mevcut değilse HBV DNA'da mutlak bir değer saptanmasını ifade eder. Aşağıdaki kriterlerden birinin olması HBV reaktivasyonu + hepatit alevlenmesi (HBV-ilişkili hepatit) olarak tanımlanır (7).

1. Bazal HBV DNA düzeyinde >2 log (100 kat) artış
2. Önceki tetkiklerde saptanamayan HBV DNA düzeyi olan hastalarda HBV DNA düzeyinin >3 log (1.000) IU/mL olması
3. Önceki HBV DNA değeri bilinmeyen hastalarda HBV DNA düzeyinin >4 log (10.000) IU/mL olması

**HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda ise aşağıdakilerden birinin olması HBV reaktivasyonunu gösterir (7):

HBV DNA'nın saptanabilir düzeyde olması veya

HBsAg'nin pozitifleşmesi (HbsAg seroreversiyonu)

HBV reaktivasyonunu takiben hepatit alevlenmesi (ALT'nin bazal düzeyin 3 kat üzerine çıkması ve 100 U/L'in üzerinde olması) ortaya çıkabilir (7,9). Bu tablo sarılık, asit ve ensefalopati gibi klinik bulgularla kendini gösteren karaciğer yetmezliğine ve ölüme kadar ilerleyebilir.

Tablo 1. Biyolojik ajanlar ve diğer immünsüpresif tedavi alan hastalarda HBV reaktivasyon riski*

İmmünsüpresif Tedavi	
HBsAg (+) hastalarda reaktivasyon riski	
Reaktivasyon riski yüksek	B-hücre hedefli tedaviler (rituximab, ofatumumab, natalizumab, ibritumomab, obinutuzumab, alemtuzumab) Yüksek-doza kortikosteroidler β Antrasiklinler (doxorubicin ve epirubicin) Daha potent TNF- α inhibitörleri (infiximab, adalimumab, certolizumab, ve golimumab) TACE ile HCC için lokal tedavi
Reaktivasyon riski orta	Sistemik kemoterapi Daha az potent TNF- α inhibitörleri (etanercept) Sitokin bazlı tedaviler (abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab ve vedolizumab) İmmünophilin inhibitörleri (siklosporin) Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib ve nilotinib) Proteasome inhibitörleri (bortezomib gibi) HDI'lar (romidepsin gibi) Orta-doza kortikosteroidler**
Reaktivasyon riski düşük	Antimetabolitler (azathioprine, 6-mercaptopurine ve methotrexate) Kısa süre düşük-doza kortikosteroidler İntra-artiküler steroid enjeksiyonları (oldukça düşük risk)
HBsAg (-)/anti-HBc (+) hastalarda reaktivasyon riski	
Reaktivasyon riski yüksek	B-hücre hedefli tedaviler (rituximab, ofatumumab, natalizumab, ibritumomab, obinutuzumab, alemtuzumab) Yüksek-doza kortikosteroidler* Antrasiklinler (doxorubicin ve epirubicin) Daha potent TNF- α inhibitörleri (infiximab, adalimumab, certolizumab, ve golimumab) HCC dahil sistemik kanser kemoterapisi
Reaktivasyon riski orta	Sitokin bazlı tedaviler (abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab ve vedolizumab) İmmünophilin inhibitörleri (siklosporin) Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib ve nilotinib) Proteasome inhibitörleri (bortezomib gibi) HDI'lar (romidepsin gibi)
Reaktivasyon riski düşük	Orta- ve düşük-doza kortikosteroidler*** Antimetabolitler (azathioprine, 6-mercaptopurine ve methotrexate)

* Kaynak 13'ten adapte edilmiştir.

HCC: Hepatosellüler karsinoma, TACE: Transarterial kemoembolizasyon, HDI: Histon deasetilaz inhibitörleri.

 β Yüksek doza steroid: prednizon ≥ 20 mg/day, ≥ 4 hafta.**Orta-doza steroidler: prednizon 10–20 mg/day, ≥ 4 hafta.

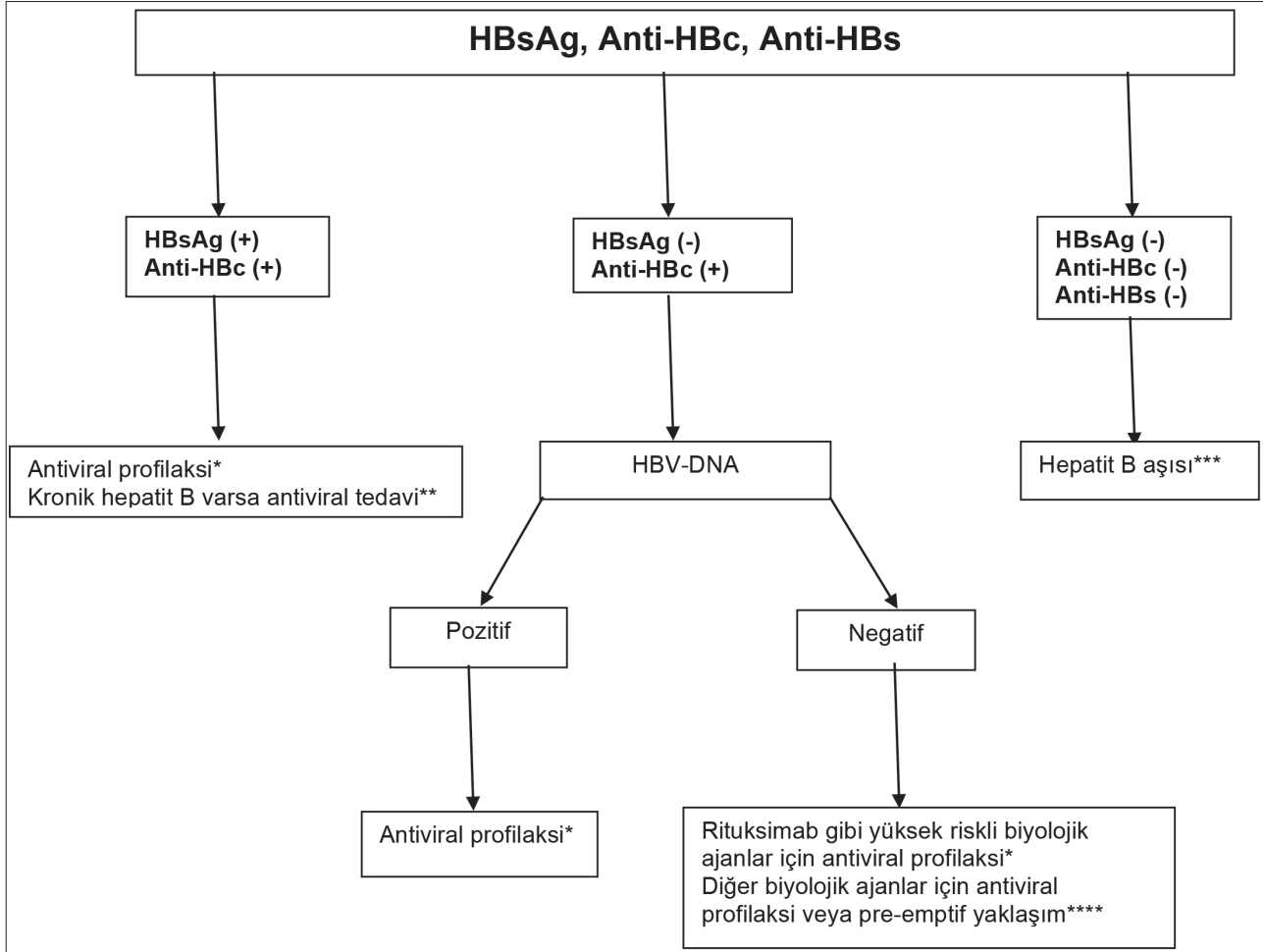
***Düşük doza steroid: prednizon <10 mg/gün.

e. HBV Reaktivasyonunun Önlenmesi

HBsAg ve/veya anti-HBc pozitif hastalara immünsüpresif tedavi başlanmadan önce antiviral profilaksi açısından değerlendirilmelidir. Profilaksi önerileri HBV serolojisine ve kullanılacak ajana göre değişmektedir. İmmünsüpresif tedaviye başlandığında hepatit serolojisine bakılmamış ise hastanın görüldüğü ilk ziyarette tetkik edilmeli ve antiviral profilaksi ihtiyacı açısından değerlendirme yapılmalıdır.

HBsAg pozitif hastalar: Bu hasta grubunda HBV reaktivasyonu riski yüksektir. Tüm HBsAg pozitif hastaların, HBV DNA değerinden bağımsız olarak, biyolojik ajan tedavisine başlamadan önce antiviral profilaksi alması gereklidir (2,7-12). Bu hastalar kronik hepatit B açısından değerlendirilmeli, kronik hepatit B tespit edilenlerin antiviral tedavisi ve takibi immün-kompetan hastalarda olduğu gibi yapılmalıdır (2,13).

HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalar: Bu hasta grubunda ise HBV reaktivasyon riski, HBsAg pozitiflere göre daha dü-



Şekil 1. Biyolojik ajan tedavisi nedeniyle HBV reaktivasyonu riski taşıyan hastalara yaklaşım.

*Profilaksizde ilk seçenek olarak ETV, TNF ya da TAF önerilmektedir. Antiviral profilaksi başlanan hastalarda 3-6 ay arayla HBsAg, HBV DNA, ALT ve AST bakılmalıdır. Antiviral profilaksiye, biyolojik ajandan 1-2 hafta önce başlanmalı, biyolojik ajan kesildikten sonra en az 12 ay daha devam ettirilmelidir. Ritüksimab gibi B-hücreleri hedef alan ilaçlar kullanılmış ise biyolojik ajan kesildikten sonra en az 18 ay daha antiviral profilaksi verilmelidir. Profilaksi kesildikten sonra hasta en az 1 yıl daha hepatit B açısından takip edilmelidir.

**HBsAg pozitif hastalarda HBV DNA, HBeAg, anti-HBe, anti-delta, ALT, AST istenmeli ve hasta kronik hepatit B açısından değerlendirilmelidir. Kronik hepatit B tanısı konulanlarda antiviral tedavi başlanmalı, tedavi ve takipleri immünkompetan hastalarda olduğu gibi yapılmalıdır.

***Bakınız 'Biyolojik Ajan Kullananlarda Bağışıklama' bölümü

****Antiviral profilaksi veya pre-emptif yaklaşım hastaya göre bireyselleştirilebilir. Pre-emptif yaklaşımda hastalar için 1-3 ayda bir HBsAg, ALT, AST ve HBV DNA takibi yapılmalı, reaktivasyon bulgusu saptanın saptanmaz anti-viral tedavi başlanmalıdır.

şüktür. HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda, altta yatan hastalığa, virolojik profile, biyolojik ajanın tipi ve tedavi süresine, yakın monitörizasyon imkanı olup olmadığına ve hasta uyumuna göre antiviral profilaksi verilebilir veya yakın takip edilerek HBV reaktivasyonunun ilk bulgusu ortaya çıktığında antiviral tedavi başlanabilir (2,7). Bu hastalarda immünsüpresyon sırasında ve sonrasında 1-3 ayda bir HBsAg ve/veya HBV DNA takibi yapılmalı ve HBV reaktivasyon bulguları (HBsAg pozitifleşmesi veya saptanabilir HBV DNA düzeyi) ortaya çıktığında antiviral tedavi verilmelidir. HBV DNA saptanabilir düzeyde olan hastalara da, HBsAg pozitif hastalar gibi antiviral tedavi verilmelidir (2,10).

HBsAg negatif, anti-HBc pozitif ve ritüksimab gibi HBV reaktivasyonu riski yüksek, B hücreyi hedef alan ajanlarla tedavi gö-

ren hastalarda antiviral profilaksi başlanmalıdır (2,7,9,11). HBV reaktivasyonu riski orta düzeyde olan biyolojik ajan kullanan hastalarda ise genellikle antiviral profilaksi yerine pre-emptif tedavi önerilmektedir (2,7,10). Pre-emptif tedaviye, ALT düzeyinden bağımsız olarak en kısa zamanda başlanmalıdır. Bununla birlikte, uzun süreli immünsüpresyon, hasta takibinde yaşanan uyum sorunu, viral reaktivasyon riski bilinmeyen yeni biyolojik ajan kullanımı gibi seçilmiş bazı klinik durumlarda pre-emptif tedavi yerine antiviral profilaksi önerilmektedir (2).

f. Profilaksizde Önerilen Antiviral Ajanlar

HBV reaktivasyonunun önlenmesinde antiviral profilaksi için ilk seçenek olarak direnç bariyeri yüksek olan entekavir (ETV) ve tenofovir (TDF, TAF) gibi potent antiviral ajanlar önerilmektedir (2,7,11) Lamivudin maliyet-etkin olmakla birlikte, direnç

riskinin yüksek olması nedeniyle ancak seçilmiş hasta grubunda kullanılabileceği belirtilmektedir.

g. Antiviral Profilaksi Süreci

Biyolojik ajan başlanmadan 1-2 hafta önce, en geç biyolojik ajan ile birlikte antiviral profilaksiye başlanmalıdır (1,7,8). Profilaksi biyolojik ajan kesildikten sonra en az 12 ay daha devam ettirilmelidir (2,10). Rituksimab gibi yüksek riskli ilaçlar kullanılmış ise biyolojik ajan kesildikten sonra en az 18 ay daha antiviral profilaksiye devam edilmesi önerilmektedir (2).

Antiviral profilaksi alan hastalarda 3-6 ay ara ile, HBsAg pozitifler için HBV DNA, ALT ve AST; HBsAg negatif, anti-HBc pozitifler için HBsAg, HBV DNA, ALT ve AST düzeyleri takip edilmelidir (2). Antiviral profilaksi kesildikten sonra da en az 1 yıl süreyle takibe devam edilmelidir (1,2). Hastalar HBsAg seroreversiyonu, HBV DNA, ALT, AST yükselmesi açısından izlenmelidir (1,6). Antiviral profilaksi kesildikten sonra test periyodları için konsensus olmamakla birlikte ilk yıl 3 ayda bir test yapılması önerilmektedir (1).

KAYNAKLAR

- Pattullo V. Prevention of Hepatitis B reactivation in the setting of immunosuppression. *Clin Mol Hepatol* 2016 Jun;22(2):219-37.
- EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the management of hepatitis B virus infection. *Journal of Hepatology* 2017;(67):370-98.
- Shouval D, Shibolet O. Immunosuppression and HBV reactivation. *Semin Liver Dis* 2013;33(2):167-77.
- Lee YH, Bae SC, Song GG. Hepatitis B virus reactivation in HBsAg-positive patients with rheumatic diseases undergoing anti-tumor necrosis factor therapy or DMARDs. *Int J Rheum Dis* 2013;16:527-31.
- Pe´rez-Alvarez R, Di´az-Lagares C, Garc´ıa-Herna´ndez F, Lopez-Roses L, Brito-Zero´n P, Pe´rez-de-Lis M, et al. Hepatitis B virus (HBV) reactivation in patients receiving tumor necrosis factor (TNF)-targeted therapy: analysis of 257 cases. *Medicine (Baltimore)*;90(6):359-71.
- Mori S, Fujiyama S. Hepatitis B virus reactivation associated with anti-rheumatic therapy: Risk and prophylaxis recommendations. *World J Gastroenterol* 2015;21:10274-89.
- Terrault NA, Lok ASF, McMahon BJ, Chang KM, Hwang JP, Jonas MM, et al. Update on prevention, diagnosis, and treatment of chronic hepatitis B: AASLD 2018 hepatitis B guidance. *Hepatology* 2018 Apr;67(4):1560-99.
- Mastroianni CM, Lichtner M, Citton R, Del Borgo C, Rago A, Martini H, et al. Current trends in management of hepatitis B virus reactivation in the biologic therapy era. *World J Gastroenterol* 2011 Sep 14;17(34):3881-7.
- Aygen B, Demir AM, Gümüş M. Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. *Turk J Gastroenterol* 2018;29:259-69.
- Asian-Pacific clinical practice guidelines on the management of hepatitis B: a 2015 update. *Hepatol Int* (2016);10:1-98.
- Hwang JP, Lok ASF. Management of patients with hepatitis B who require immunosuppressive therapy. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2014;11(4):209-19. doi:10.1038/nrgastro.2013.216.
- Reddy KR, Beavers KL, Hammond SP, Lim JK, Falck-Ytter YT; American Gastroenterological Association Institute. American Gastroenterological Association Institute guideline on the prevention and treatment of hepatitis B virus reactivation during immunosuppressive drug therapy. *Gastroenterology* 2015;148(1):215-9;quiz e16-7.
- Loomba R, Liang TJ. Hepatitis B reactivation associated with immune suppressive and biological modifier therapies: current concepts, management strategies, and future directions. *Gastroenterology* 2017;152(6):1297-309.

BİYOLOJİK AJAN KULLANAN HASTALARDA HCV ENFEKSİYONUNA YAKLAŞIM

Biyolojik ajanlarla tedavi edilen hastalarda hepatit B reaktivasyonuna ilişkin çok sayıda kanıt olmasına rağmen, hepatit C virüsünün (HCV) reaktivasyonuna ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Hepatit C reaktivasyonu immünsüpresif tedavi veya kemoterapi sonrası bazal HCV-RNA düzeyinde $1 \log_{10}$ IU/mL'den fazla artış olması olarak tanımlanmaktadır (1,2). Buna hepatit alevlenmesi (akut ekzaserbasyon) eşlik edebilir veya etmeyebilir. Hepatit alevlenmesi başka bir neden olmadan (örneğin; karaciğerde tümör infiltrasyonu, hepatoksik ilaç kullanımı, ALT yükselmesinden 1 ay öncesine kadar kan transfüzyonu öyküsü ve HAV, HBV, CMV, adenovirüs, HSV, VZV, HIV gibi diğer sistemik enfeksiyonlar) ALT değerinde 3 kat veya daha fazla artış olmasını ifade eder (1). Hepatit C reaktivasyonu klinik açıdan asemptomatik olarak kalabileceği gibi, karaciğer dekompanzasyonundan, akut karaciğer yetmezliği ve ölüme kadar değişen klinik spektrumda olabilir. Biyolojik ajanlarla tedavi esnasında veya sonrasında reaktivasyon riski HCV enfeksiyonunda hepatit B'ye göre daha nadir olmakla birlikte, eğer ağır hepatit ortaya çıkarsa mortalite oranları benzerdir (3,4).

HCV reaktivasyonu en sık ilişkili bulunan ajanlar rituksimab ve yüksek doz steroiddir (2). Rituksimab dışı diğer hedefe yönelik ajanlarla tedavi alan hastalarda da (Alemtuzumab, cetuximab, ruxolitinib, trastuzumab, bortezomib, carfilzomib, bevacizumab, dasatinib, ipilimumab, dabrafenib, trametinib, vismodegib, ofatumumab, pazopanib ve regorafenib) HCV reaktivasyonu izlenen ve izlenmeyen hastalar karşılaştırıldığında istatistiksel fark saptanmamıştır (2). Tirozin kinaz inhibitörü kullanan hastalarda HCV reaktivasyonu bildirilmese de, bu ajanlarla akut hepatit ve karaciğer yetmezliği gelişebileceği için hastalar yakından takip edilmelidir (4-6). mTOR inhibitörleri ile ilgili az sayıda çalışma vardır. Sirolimusun HCV sirozu nedeniyle karaciğer nakli olmuş olan hastalarda HCV viral yükünü azalttığı bildirilmiştir (7). Everolimusun ise in vivo ve in vitro olarak genotipe göre farklı şekilde HCV viral yükünü etkilediği izlenmiştir (8).

Romatoid artrit, inflamatuvar barsak hastalığı, psöriazis gibi hastalığı olan kronik hepatit C hastalarında anti-TNF α tedavisi esnasında HCV reaktivasyonunun gelişmediği veya çok nadiren geliştiğine dair raporlar bulunmaktadır (9-11). HCV ile enfekte hepatositlerin apoptotik sinyal yolağında rol alan TNF- α 'nın inhibisyonunun teorik olarak viral replikasyonu artıracığı öngörülebilir. Ancak literatür incelemelerinde bu oranın çok düşük olduğu görülmektedir (12-16). Yine de uzun dönem kontrollü çalışmalar olmadığı için, kronik HCV enfeksiyonu varlığında an-

ti-TNF tedavilerin güvenliği konusunda kesin bir öneri yapmak zordur (17).

TNF- α inhibitörleri ile tedaviye bağlı reaktivasyon çok daha nadir bir durum olduğundan, akut hepatit C ve siroz dışında HCV enfeksiyonu anti-TNF ajanların kullanımı için kontrendike bir durum olarak kabul edilmemektedir. Sirozlu hastalarda yarar zarar oranı hasta bazında değerlendirilmelidir. Kompanze sirozu olan hastalarda dikkatli kullanımı önerilirken, dekompanze sirozlu hastalarda kontrendike olarak kabul edilmektedir (18,19). Amerikan Romatoloji Derneği endikasyonu olan olgulara etanersept'i tercih edilecek anti-TNF ajan olarak önermektedir (18).

Yayımlanan vaka raporlarında tocilizumab ve abatacept, HCV hastalarında güvenli görünmektedir (20-22). Ustekinumab (IL-12/IL-23 inhibitörü) ile ilgili de veri çok kısıtlı olup, olgu sunumu bazındadır, bu olgularda da HCV reaktivasyonu ve HCC rekürrensi bildirilmiştir (23).

Biyolojik ajanlarla tedavi başlanacak olan tüm hastalarda anti-HCV bakılması konusu tartışmalıdır. Bazı yazarlar düşük prevalanslı ülkelerde rutin tarama yerine risk grubundakilerin taranmasını önerirken, bazıları ise tüm hastaların taranmasını önermektedir (3,4,19). Türkiye'de genel popülasyonda anti-HCV seropozitifliği bölgelere ve yaş gruplarına göre değişmek üzere %0.7-%7.2 arasında bildirilmekle birlikte (24-26), yapılan en geniş popülasyon bazlı çalışmada Türkiye'de anti-HCV pozitifliği %1 bulunmuştur (27).

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarında anti-HCV pozitiflik oranı, genel popülasyonla benzerdir (28). Bölgelere ve yaşa göre değişen bu oranlar nedeni ile ülkemiz koşullarında biyolojik ya da immünsüpresif ajanlarla tedavi planlanan tüm hastalarda tedavi öncesi anti-HCV bakılması önerilir. Anti-HCV pozitif bulunan hastalarda HCV-RNA bakılmalıdır. HCV-RNA pozitif bulunan hastalarda genotip tayini yapılmalı ve karaciğer hastalığının şiddeti değerlendirilmelidir. Anti-HCV negatif hastalardan yüksek risk grubunda olanlara (Tablo 1) yıllık olarak anti-HCV bakılmalıdır. Risk grubunda olmayan hastalarda ise yıllık anti-HCV tekrarı önerilmez.

Geçirilmiş veya tedavi edilmiş hepatit C enfeksiyonu olan ve biyolojik ajanlarla tedavi alacak hastalarda "profilaktik" antiviral tedavi önerilmez. İnflamatuvar/romatolojik hastalıklarda hastalığın alevlenme riski nedeniyle, HCV enfeksiyonunun in-

Tablo 1. Hepatit C enfeksiyonu için risk grupları*

- İntravenöz ilaç kullananlar veya kullanmış olanlar
- HIV enfekte bireyler
- Bazı komorbid hastalığı olanlar (hemodiyaliz hastaları, süregen ALT yüksekliği olanlar)
- Kan veya organ nakli yapılan kişiler
 - 1987'den önce pıhtılaşma faktörü alanlar
 - 1992'den önce kan veya kan ürünleri transfüzyonu olanlar
 - 1992'den önce organ nakli yapılanlar
- Hepatit C virüsü ile enfekte kişinin kan ve dokusuna maruz kalan sağlık personelleri
- Hepatit C virüsü ile enfekte anneden doğan çocuklar

*<https://www.cdc.gov/hepatitis/hcv/cfaq.htm>

terferon-bazlı rejimlerle tedavisi mümkün değildir (17). Günümüzde artık HCV enfeksiyonu, interferonsuz direkt etkili oral antiviral (DEA) ajanlarla tedavi edilmektedir. Biyolojik ajanların, bu yeni DEA tedavilerle birlikte kullanımı ile ilgili veri oldukça kısıtlı olmakla birlikte, DEA tedavisi kabul edilebilir bir yaklaşımdır (29). HCV-RNA pozitif olan ve Anti-TNF tedavi planlanan hastalarda genelde tercih edilen yaklaşım, önce antiviral tedavinin başlanması ve virolojik yanıt sağlandıktan sonra TNF- α inhibitörünün verilmesidir. Ancak TNF- α inhibitörü ve antiviral tedavinin eş zamanlı kullanımının karaciğer hasarı olmayan hastalarda güvenli olduğuna dair raporlar da vardır (30). Hastanın ve hastalığın durumuna göre seçilebilecek 3 farklı tedavi stratejisi bulunmaktadır (31). Her üç stratejinin de güvenli ve etkili olduğu bildirilmektedir (30,31).

1. Ardışık tedavi stratejisi: Özellikle inflamatuvar hastalığın akut alevlenmesi nedeni ile biyolojik ajanlara hızla başlanması gereken hastalarda önce hastalığın biyolojik ajanlarla tedavisi ve daha sonra HCV enfeksiyonunun tedavisi düşünülebilir.

2. Eş zamanlı tedavi stratejisi: Biyolojik ajanlarla direkt etkili antiviral ajanların eş zamanlı olarak başlanması, ilaç etkileşimleri dikkatli bir şekilde değerlendirildikten sonra düşünülebilir (www.hepdruginteractions.org). Eş zamanlı tedavi ile ilgili veriler çoğunlukla HCV enfeksiyonuna bağlı kriyoglobulinemik vaskülitli hastalardan gelmektedir. Bu uygulamanın her iki hastalığı da hızlıca kontrol altına alma avantajı vardır, ancak her iki grup ajanın eş zamanlı kullanımı ile artmış hematolojik toksisite riski ve potansiyel ilaç etkileşimleri göz önünde bulundurulmalıdır. Bu durumda eş zamanlı kullanım mümkün olmazsa ağır inflamatuvar hastalık durumunda önceliğin biyolojik ajanlara verilmesi önerilmektedir. "European Association for the Study of the Liver" (EASL) rehberinde immünsüpresif ajanlardan siklosporinin, grazoprevir/elbasvir (GZR/EBR) ve sofosbuvir, velpatasvir, voksilaprevir (SOF/VEL/VOX) ile birlikte kullanımı önerilmemektedir. Takrolimus, sirolimus ve mikofenolat mofetil gibi ajanlarla bazı DEA kullanımında doz ayarlanması gerekebileceği, etanerseptin DEA ile birlikte kullanımında ise etkileşim öngörülmediği bildirilmektedir (32).

3. Ters ardışık tedavi stratejisi: Bu yaklaşımda biyolojik ajan başlamadan önce HCV enfeksiyonu tedavi edilir.

Biyolojik ajan kullanan hepatit C'li hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin 3 ayda bir takibi önerilir. Ancak rituksimab kullananlarda, kombine immünsüpresif tedavi alanlarda ve kompanze siroz olan hastalarda daha yakın takip önerilmektedir. Viral yük takip sıklığı ile ilgili görüş birliği yoktur (4,19,30,31,33). Takip sıklığına, hastaya göre bireysel olarak karar verilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Mahale P, Kontoyiannis DP, Chemaly RF, Jiang Y, Hwang JP, Davila M et al. Acute exacerbation and reactivation of chronic hepatitis C virus infection in cancer patients. *J Hepatol* 2012;57(6):1177-85.
2. Torres HA, Hosry J, Mahale P, Economides MP, Jiang Y, Lok AS. Hepatitis C virus reactivation in patients receiving cancer treatment: A prospective observational study. *Hepatology* 2018;67(1):36-47.
3. Bojito-Marrero L, Pysopoulos N. Hepatitis B and hepatitis C reactivation in the biologic era. *J Clin Transl Hepatol* 2014;2(4):240-6.
4. Yazici O, Şendur MAN, Aksoy S. Hepatitis C virus reactivation in cancer patients in the era of targeted therapies. *World J Gastroenterol* 2014;20(22):6716-24.
5. Schramm C, Schuch G, Lohse AW. Sorafenib-induced liver failure. *Am J Gastroenterol* 2008;103:2162-2163.
6. Ripault M-P, Pinzani V, Fayolle V, Pageaux G-P, Larrey D. Crizotinib-induced acute hepatitis: first case with relapse after reintroduction with reduced dose. *Clin Res Hepatol Gastroenterol* 2013;37:e21-e23.
7. Wagner D, Kniepeiss D, Schaffellner S. Sirolimus has a potential to influence viral recurrence in HCV positive liver transplant candidates. *Int Immunopharmacol* 2010;10(8):990-3.
8. Frey A, Ecker EM, Piras-Straub K. Effects of the mammalian target of rapamycin inhibitor everolimus on hepatitis C virus replication in vitro and in vivo. *Transplant Proc.* 2017;49(8):1947-1955.
9. Papa A, Felice C, Marzo M, Andrisani G, Armuzzi A, Covino M et al. Prevalence and natural history of hepatitis B and C infections in a large population of IBD patients treated with anti-tumor necrosis factor- α agents. *J Crohns Colitis* 2013;7:113-9.
10. Morisco F, Castiglione F, Rispo A, Strofollini T, Sansone S, Vitale R et al. Effect of immunosuppressive therapy on patients with inflammatory bowel diseases and hepatitis B or C virus infection. *J Viral Hepat* 2013;20:200-8.
11. Bonifati C, Lora V, Graceffa D, Nosotti L. Management of psoriasis patients with hepatitis B or hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2016;22(28):6444-55.

12. del Valle García-Sánchez M, Gómez-Camacho F, Poyato-González A, Iglesias-Flores EM, de Dios-Vega JF, Sancho-Zapatero R. Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10(5):701-2.
13. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, Mallat A, Chevalier X, Pawlotsky JM, Claudepierre P. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol* 2004;31(1):107-9.
14. Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;51(4):580-4.
15. Parke FA, Reveille JD. Anti-tumor necrosis factor agents for rheumatoid arthritis in the setting of chronic hepatitis C infection. *Arthritis Rheum* 2004;51(5):800-4.
16. Brunasso AM, Puntoni M, Gulia A, Massone C. Safety of anti-tumour necrosis factor agents in patients with chronic hepatitis C infection: a systematic review. *Rheumatology (Oxford)* 2011;50(9):1700-11.
17. Sebastiani M, Milazzo L, Atzeni F. Italian consensus recommendations for the management of hepatitis C infection in patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2019;29(6):895-902.
18. Singh JA, Furst DE, Bharat A, Curtis JR, Kavanaugh AF, Kremer JM, et al. 2012 update of the 2008 American College of Rheumatology (ACR) recommendations for the use of disease-modifying anti-rheumatic drugs and biologics in the treatment of rheumatoid arthritis (RA). *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012;64(5):625-39.
19. Pompili M, Biolato M, Miele L, Grieco A. Tumor necrosis factor- α inhibitors and chronic hepatitis C: A comprehensive literature review. *World J Gastroenterol* 2013;19(44):7867-73.
20. Nagashima T, Maruyama A, Kamata Y, Minota S. Unchanged serum viral load and liver function during tocilizumab treatment in a patient with rheumatoid arthritis and hepatitis C virus infection. *Rheumatol Int* 2012;32(7):2231-2.
21. Dragonas C, Ehrenstein B, Fleck M. Tocilizumab treatment in a patient suffering from rheumatoid arthritis and concomitant chronic hepatitis C infection. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(8):1520-1.
22. Mahajan TD, Hooker R, Maher L, Brown G, Reimold A. Abatacept therapy for rheumatoid arthritis in the setting of hepatitis C infection. *J Clin Rheumatol* 2010;16(7):332-4.
23. Chiu HY, Chen CH, Wu MS, Cheng YP, Tsai TF. The safety profile of ustekinumab in the treatment of patients with psoriasis and concurrent hepatitis B or C. *Br J Dermatol*. 2013;169(6):1295-1303.
24. Kurt H, Battal İ, Memikoğlu O, Yeşilkaya A, Tekeli E. The spectrum of seropositivity of HAV, HBV, HCV according to age and sex in healthy population in Ankara. *Viral Hepatit Derg* 2003;8:88-96.
25. Bozkurt H, Kurtoglu MG, Bayram Y, Kesli R, Berktaş M. Distribution of hepatitis C prevalence in individuals according to their age level in Eastern Turkey. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20(12):1249.
26. Yildirim B, Barut S, Bulut Y, Yenişehirli G, Ozdemir M. Seroprevalence of hepatitis B and C viruses in the province of Tokat in the Black Sea region of Turkey: A population-based study. *Turk J Gastroenterol* 2009;20(1):27-30.
27. Tozun N, Ozdogan O, Cakaloglu Y. Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(11):1020-6.
28. Yılmaz N, Karadağ Ö, Kimyon G, Yazıcı A, Yılmaz S, Kalyoncu U, et al. Prevalence of hepatitis B and C infections in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis: A multicenter countrywide study. *Eur J Rheumatol* 2014;1(2):51-4.
29. Mok CC. Hepatitis B and C infection in patients undergoing biologic and targeted therapies for rheumatic diseases. *Best Practice & Research Clinical Rheumatology* 2018;32:767-80.
30. Salvi M, Macaluso L, Luci C, Mattozzi C, Paolino G, Aprea Y, et al. Safety and efficacy of anti-tumor necrosis factors α in patients with psoriasis and chronic hepatitis C. *World J Clin Cases* 2016;4(2):49-55.
31. Imperatore N, Castiglione F, Rispo A, Sessa A, Caporaso N, Morisco F. Timing strategies of direct-acting antivirals and biologics administration in HCV-infected subjects with inflammatory bowel diseases. *Front Pharmacol* 2017;8:867.
32. European Association for the Study of the Liver. EASL Recommendations on Treatment of Hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018.
33. Karadağ Ö, Kaşifoğlu T, Özer B, Kaymakoğlu S, Kuş Y, İnanç M, et al. Romatolojik hastalarda biyolojik ilaç kullanım öncesi (viral) hepatit tarama kılavuzu. *RAED Dergisi* 2015;7(1):28-32.

HIV İLE ENFEKTE BİREYLERDE BİYOLOJİK AJAN KULLANIMI

HIV ile enfekte bireylerde otoimmün inflamatuvar patolojiler sık görülmele birlikte, biyolojik tedavilerin inflamatuvar hastalıklarda kullanımına dair klinik veriler büyük ölçüde olgu sunumu ve olgu serileri ile sınırlıdır (1-2).

Bu hasta grubunda inflamatuvar hastalıkların doğal öyküsü karmaşıktır. İnflamatuvar patolojinin başlangıcı HIV ile ilişkili olabilir ya da HIV enfeksiyonundan bağımsızdır ve bulaştan önce ya da sonra gelişebilir (3-5). HIV enfeksiyonu sırasında romatolojik hastalıkları taklit edebilen inflamatuvar durumlar da izlenebilir (6). HIV enfeksiyonu ve tedavisinin bu romatolojik durumlar üzerine etkisini tanımlamak zordur ve bu konuda yapılmış uzun süreli kapsamlı bir prospektif veri yoktur (7). HIV ile enfekte bireylerde inflamatuvar sendromlar farklı sebepler ile oluşabilmektedir. Bunlar bilinen inflamatuvar hastalıklar, HIV aracılıklı immünsüpresyon ile ART'nin ortaya çıkardığı gizli inflamatuvar durumlar ve HIV enfeksiyonu ilişkili inflamatuvar semptomlardır (8-11). Verilerin eksikliğine rağmen HIV ile enfekte bireylerde inflamatuvar durumların enfekte olmayan popülasyondan farklı seyredebileceği düşünülmektedir.

Bir biyolojik ajan başlamadan önce HIV enfeksiyonu için risk faktörlerinin sorgulanması ve eğer varsa HIV testi yapılması önerilmektedir (12). HIV pozitif hastalara biyolojik ajan tedavisinin kullanılması düşünülüyorsa, tedavi başlamadan önce ilgili uzmandan görüş alınması önerilmektedir. HIV enfeksiyonu kontrol altındaysa (CD4 + hücre sayısı > 200 hücre/mm³ ve viral yük tespit edilemez), yüksek etkili anti-retroviral tedavi (HA-ART) ile birlikte anti-TNF vermek için, anti-TNF tedavisinin yarar zarar oranını değerlendirmek gerekmektedir.

HIV enfeksiyonu için riski olan bireyler Tablo 1'de özetlenmiştir. Biyolojik tedaviye başlamadan önce rutin olarak tüm hastala-

rın test edilmesini destekleyen kanıt yoktur. HIV enfeksiyonunun yaygın olmadığı bölgelerde ve risk faktörü bulunmayanlarda test pozitiflik oranı oldukça düşüktür (13). Farklı rehberlerin rutin HIV testi yapılması konusunda farklı görüşleri olsa da, risk gruplarına bakılması önerilmektedir.

Mevcut literatürde biyolojik ajan tedavisinin HIV enfeksiyonu seyrinde negatif bir immünolojik veya virolojik sonucu tanımlanmamıştır (8). İnflamatuvar artritli (İA) HIV pozitif hastalardaki İA'ı başarılı bir şekilde tedavi etmek ve iyi tolere edilmesini sağlamak için HIV tedavisinin, TNF tedavisinden önce başlaması ve CD4 sayısının > 200 hücre /mm³ olması önerilmektedir (12).

HIV ile enfekte bireylerde bildirilen enfeksiyöz komplikasyonların biyolojik ajan başlanmasının ilk 6 ayında olduğu saptanmıştır (14,15). Biyolojik ajan kullanan HIV ile enfekte bireylerde antibiyotik profilaksisi ile ilgili az sayıda veri mevcuttur.

RTX, TCZ, ABA veya UST gibi anti TNF dışı biyolojik ajanların ve tirozin kinaz inhibitörlerinin HIV enfeksiyonu olan hastalarda kullanımına dair yeterli veri yoktur.

SONUÇ

HIV ile enfekte bireylerde otoimmün inflamatuvar patolojinin sık görüldüğü düşünülmektedir. Ancak HIV enfeksiyonu varlığında bu durumların doğal seyrini anlamak için eldeki uzun süreli klinik izlem verileri sınırlıdır. HIV ile enfekte bireylerin inflamatuvar sorunları için kullanılan biyolojik olmayan tedaviler ile ilgili etkinlik ve güvenlik verileri de yetersizdir. Mevcut literatürlerin sunduğu bilgilere göre HIV ile enfekte hasta grubunda, anti-TNF tedavileri ile, enfekte olmayan bireylere benzer tedavi yanıtları ve komplikasyonlar öngörülmektedir.

Tablo 1. HIV enfeksiyonu için risk faktörleri (12)

- HIV enfeksiyonu oranı yüksek bir ülke veya gruptan kişiler
- Erkeklerle seks yapan ve bir önceki yıl HIV testi yaptırmayan erkekler
- Erkeklerle seks yapan ve bir önceki yıl HIV testi yaptırmayan trans kadınlar
- HIV oranının yüksek olduğu bir ülkeden biriyle cinsel ilişki bildiren kişiler
- Yüksek riskli cinsel ilişki öyküsü olanlar
- Cinsel yolla bulaşan bir enfeksiyon tanısı konulan veya bu enfeksiyonlar için test edilmeyi talep eden kişiler
- Damar içi madde kullanımı öyküsü bildiren kişiler
- HIV pozitif olduğu bilinen veya HIV enfeksiyonu için yüksek risk altında olan bir cinsel partneri olduğunu açıklayan kişiler

KAYNAKLAR

1. Fink DL, Hedley L, Miller RF. Systematic review of the efficacy and safety of biological therapy for inflammatory conditions in HIV-infected individuals. *International Journal of STD & AIDS* 2016(0):1-10.
2. Castillo JJ, Echenique IA. Rituximab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone in HIV associated non-Hodgkin lymphoma: a pooled analysis of 15 prospective studies. *Am J Hematol* 2012;87:330-3.
3. Siva C, Brasington RD. Worsening of arthritis with antiretroviral therapy: the coexistence of rheumatoid arthritis and human immunodeficiency virus infection revisited. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 2001;7:42-6.
4. Calabrese LH, Kirchner E, Shrestha R. Rheumatic complications of human immunodeficiency virus infection in the era of highly active antiretroviral therapy: emergence of a new syndrome of immune reconstitution and changing patterns of disease. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35:166-74.
5. Yang X, Miyawaki T, Kanegane H. Lymphoproliferative disorders in immunocompromised individuals and therapeutic antibodies for treatment. *Immunotherapy* 2013;5:415-25.
6. Yao Q, Frank M, Glynn M. Rheumatic manifestations in HIV-1 infected in-patients and literature review. *Clin Exp Rheumatol* 2008;26:799-806.
7. Fox C, Walker-Bone K. Evolving spectrum of HIV-associated rheumatic syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2015;29:244-58.
8. Sellam J, Bouvard B, Masson C, Rousiere M, Villoutreix C, Lacombe K, et al. Use of infliximab to treat psoriatic arthritis in HIV-positive patients. *Jt Bone Spine Rev Rhum* 2007;74:197-200.
9. Chiricozzi A, Saraceno R, Cannizzaro MV, Niscito SP, Chimenti S, Giunta A. Complete resolution of erythrodermic psoriasis in an HIV and HCV patient unresponsive to antipsoriatic treatments after highly active antiretroviral therapy (Ritonavir, Atazanavir, Emtricitabine, Tenofovir). *Dermatol Basel Switz* 2012;225:333-7.
10. Kaur PP, Chan VC, Berney SN. Successful etanercept use in an HIV-positive patient with rheumatoid arthritis. *J Clin Rheumatol Pract Rep Rheum Musculoskelet Dis* 2007;13:79-80.
11. Cepeda EJ, Williams FM, Ishimori ML, Weishman MH, Reveille JD. The use of anti-tumour necrosis factor therapy in HIV-positive individuals with rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 2008;67:710-2.
12. The British Society for Rheumatology biologic DMARD safety guidelines in inflammatory arthritis. Holroyd CR, Seth R, Bukhari M, Malaviya A, Holmes A, Curtis E, et al for the British Society for Rheumatology Standards, Guidelines and Audit Working Group. *Rheumatology* 2019;58:e3-e42.
13. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). HIV testing: increasing uptake among people who may have undiagnosed HIV. NICE Guideline 60. London: NICE, 2016. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng60> (May 2018).
14. Toruner M, Loftus EV, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Orenstein R, Sandborn WJ, et al. Risk factors for opportunistic infections in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2008;134:929-36.
15. Curtis JR, Yang S, Patkar NM, Chen L, Singh JA, Cannon GW, et al. Risk of hospitalized bacterial infections associated with biologic treatment among US veterans with rheumatoid arthritis. *Arthritis Care Res* 2014;66:990-7.

BİYOLOJİK AJAN KULLANAN HASTALARDA DİĞER ENFEKSİYONLARA YAKLAŞIM

TNF- α , granülom oluşumu, makrofaj aktivasyonu, farklılaşması, fagozom oluşması ve viral patojenlere karşı immün yanıt gelişmesinde görev alarak özellikle intraselüler bakterilerin (*Listeria*, *Salmonella*, *Legionella*, *Nocardia*), fungusların (*Candida albicans*, *Aspergillus fumigatus*, *Pneumocystis jirovecii*, *Cryptococcus* türleri, *Coccidioides* türleri ve *Histoplasma capsulatum*) klerensinde kritik rol oynarlar (1). TNF-i tedavisi nötropeniye de yol açarak invazif mantar enfeksiyonu oluşumuna neden olabilir (2).

Listeria monocytogenes

TNFi alan hastalarda nispeten nadir görülse de, klinik olarak ciddi enfeksiyonlara neden olması yönü ile klinik öneme sahiptir (3). Özellikle infliksimab başta olmak üzere TNF-alfa inhibitör tedavisi ile *Listeria*'ya bağlı sepsis, meningoensefalit, kolesistit ve artirit gibi fırsatçı enfeksiyon riski artmaktadır. Enfeksiyonlar sıklıkla tedavinin ilk yılında gelişmektedir (4). Hastalara TNF- α inhibitörü tedavisi başlamadan önce çiğ sebzelerin yıkanması, pastörize edilmemiş süt ürünlerinin ve iyi pişirilmemiş etlerin tüketilmemesini içeren, gıda hazırlama ve güvenliği eğitiminin verilmesi listeriyozun önlenmesinde faydalı olacaktır. TMP-SMX profilaksisi yaşlı veya lenfositopenili seçilmiş vaka grubunda düşünülebilir (5).

Salmonelloz

Etanersept ve infliksimab kullanımı ile *Salmonella* septik artriti olguları bildirilmiştir (6,7). Adalimumab ve infliksimab ile ilişkili ölümcül *Salmonella* septisemisi saptanmıştır (8). Salmonellozdan şüphelenildiğinde kan, idrar ve gaita kültürlerinin alınması, TNFi tedavisinin kesilmesi önerilir. Hastalara TNFi tedavisi öncesi gıda güvenliği eğitimi verilmelidir. Çiğ veya az pişmiş hayvansal gıdalar tüketilmemelidir. Evcil hayvanlarla temas sonrası el yıkamaları önerilmelidir.

Legionella pneumophila

Legionella pneumophila enfeksiyonları biyolojik ajan tedavisi alan hastalarda yüksek mortalite ile seyredebilir (9). Tanıda hızlı *Legionella* üriner antijen testi, kültür ve serolojik testler kullanılabilir. Lejyoner hastalığından şüphelenildiğinde TNFi tedavisi kesilmelidir (10).

Streptococcus pneumoniae

S. pneumoniae gibi kapsüllü bakteri varlığında anti TNF tedavisinin rolü çok belirgin olmayabilir (17). Ancak invazif *S. pneumoniae* enfeksiyon riskinde artış olduğu da bildirilmiştir. Bu nedenle tedavi öncesinde PPSV23 ve PCV13 bağışıklaması önerilmektedir. Bağışıklama ile ilgili detaylı bilgi bağışıklama bölümünde yer almaktadır.

Bruselloz

Tüm dünyada yaygın olarak görülen bruselloz hastalığı ile ilgili veriler kısıtlı olduğu için rehberlerde TNFi tedavisi öncesi rutin tarama önerilmemektedir. Literatürde TNFi tedavisi sırasında görülen akut ya da reaktivasyon olgu bildirimleri vardır (29-31). Ülkemizde brusellozun endemik olarak görülmesi, romatolojik hastalıklara benzer klinik tablo yapması nedeni ile TNFi tedavisi öncesinde pastörize edilmemiş süt ve süt ürünleri tüketimi, hayvancılık yapma gibi risk faktörlerinin sorgulanması uygun olacaktır.

COVID-19

COVID-19 ve TNFi tedavisi arasındaki ilişki romatolojik hastalık nedeni ile TNFi kullanan hastalarda gelişen COVID-19 enfeksiyonu ve COVID-19 enfeksiyonu tedavisinde TNFi kullanımı olmak üzere iki yönlü olarak değerlendirilmelidir.

Romatolojik hastalığı olanlarda ileri yaş, komorbiditeler ve >10 mg/gün prednizon kullanımı COVID-19 nedeni ile hastaneye yatış oranını artırırken, b/tsDMARD monoterapisi alanlarda bu oran daha düşük bildirilmiştir (38). Aktif enfeksiyon sırasında glukokortikoidlerin birden kesilmemesi, diğer antiromatizmal tedavilerin standart uygulamalarla kesilebileceği önerilmektedir. Hastaların mümkün olduğunca rutin kontroller için hastaneye başvurmaması, gerekirse online görüşülerek değerlendirilmesi önerilmektedir (49).

TNFi (infliksimab, adalimumab, sertolizumab, golimumab) tedavisinin COVID-19 enfeksiyonu etkinliği ile ilgili çalışmalar artmakla beraber hafifçe artmış bakteriyel enfeksiyon riskinden bahsedilmektedir. TNFi alan COVID-19 geçiren İBH hastaların sonuçları diğer tedavileri alanlardan kötü olmadığı, ancak daha iyi olduğunu söylemek için de veriler yetersizdir (48). Korunmada ise standart önlemler olan el yıkama, maske kullanımı ve fiziksel mesafe kurallarına uyulması önerilmektedir.

Cytomegalovirus (CMV)

CMV enfeksiyonları immün yetmezliği olan hastalarda primer, reeneksiyon veya latent enfeksiyonun reaktivasyonu sonucu ortaya çıkabilir. Viremi ve yüksek mortaliteye neden olabilir (18). CMV'nin, TNFi alanlarda retinit, hepatit, duodenit, ileit, kolit ve dissemine CMV enfeksiyonlarına neden olabildiği rapor edilmiştir (19). CMV enfeksiyonlarının doğru ve zamanında teşhisi, uygun klinik yönetimde kritik öneme sahiptir. Tanı kan, plazma veya etkilenen dokudaki virüs, viral antijenler veya DNA'nın tespiti ile birlikte uygun klinik bulgulara dayanmalıdır (18).

John Cunningham virüsü (JC virüsü)

John Cunningham virüsü (JCV) çoğunlukla çocuk veya ergenlikte görülse de yetişkinlerde de görülür. Primer temas sonrası asemptomatik olup beyin de dahil çeşitli dokularda latent olarak bulunabilir (20). JCV, bağışıklık sistemi baskılanmış hastalarda glial hücrelerin litik enfeksiyonundan kaynaklanan, beynin ciddi bir hastalığı olan progresif multifokal lökoensefalopati (PML)'ye neden olabilir (21). PML'nin esas olarak natalizumab, efalizumab, rituksimab ve infliksimab tedavisi ilgili olduğu bildirilmiştir (22). Açıklanamayan nörolojik semptomların ortaya çıkması durumunda tedavinin kesilmesi önerilmektedir (23).

Pneumocystis jirovecii

P. jirovecii bağışıklığı baskılanmış hastalarda hayatı tehdit eden pnömoniye (PCP) neden olabilen fırsatçı bir etkidir (24). RA hastalarında PCP gelişimi, latent bir çocukluk enfeksiyonunun reaktivasyonundan çok kişiden kişiye bulaşma ile salgınlara yol açabilir. TNFi alan RA'lı hastalarda fulminan interstisyel pnömoniye neden olur (25). Rituksimab ile eş zamanlı immünsüpresan kullanan hastalarda (örn. 4 hafta süre ile prednizon 20 mg/gün) kullananlarda PCP profilaksisi önerilebilmektedir. Diğer biyolojik ajanlar için öneri yoktur (26,27).

Kandidiyaz

Kandida enfeksiyonlarının insidansı alınan biyolojik ajana, mukozal hasarın derecesine, hastalığın türüne göre değişebilmektedir (32). Kandidemi, apse, özefajit şeklinde kandida enfeksiyonları bildirilmiştir (34). İnfliksizimab alanlarda 100.000 hastada 4,3 iken etanersept alanlarda 0,9 olduğu tahmin edilmektedir (33). Kandida enfeksiyonları genellikle tedavi edilebilir, biyolojik ajanların kesilmesini gerektirmeyebilir. Ancak invazif kandidiyaz geliştiğinde artan mortalite unutulmamalıdır.

Aspergilloz

Aspergilloz gibi granülatöz enfeksiyonların birincil savunma mekanizması olan granülomların oluşmasında TNF- α kritik öneme sahiptir. Bir derlemede çoğu invaziv akciğer hastalığı olan 64 aspergilloz vakasında en sık kullanılan ajanların infliksizimab, etanersept ve adalimumab olduğu bildirilmiştir (35). İnvaziv pulmoner aspergilloz için ana risk faktörü uzamış şiddetli nötropeni olup bu açıdan takip edilmelidir. TNFi alan RA hastalarında invaziv pulmoner aspergilloz geliştiğinde immünsüpresif tedavinin kesilmesi uygundur. Enfeksiyon iyileştikten ve nötropeni düzeldikten sonra TNFi tedavisinin yeniden başlanması düşünülebilir (36).

Toxoplasma gondii

TNF- α ve IFN- γ , *T. gondii*'nin büyümesini sinerjistik olarak inhibe ederler. Etanersept veya infliksizimab alan hastalarda serebral toksoplazmoz ve korioretinit bildirilmiştir (11-13). Toksoplazmoz tanısı için genellikle serolojik tetkikler, kan ve vücut sıvılarında PCR kullanılır. Toksoplazmozdan korunmak için çiğ etten kaçınılması ve etlerin iyi pişirilmesi, kedi dışkısı ile kontamine olmuş toprak ve su temasından kaçınılması konusunda hastalara eğitim verilmesi önerilir (10).

Leishmania türleri

Kütanöz, mukokütanöz, visseral formları gibi asemptomatik latent enfeksiyonda immünsüpresif durumlarda reaktifte olabilmektedir (14). TNFi tedavisi ile ilgili bir derlemede visseral layışmanyazın kütanöz formundan daha sık görüldüğü bildirilmiştir (15). Kütanöz lezyonlar, uzun süren ateş, splenomegali ve pansitopeni otoimmün romatizmal hastalık seyrinde de görülebilmesi nedeniyle tanıda gecikmelere neden olur. En sık infliksizimab, adalimumab tedavisi ile görüldüğü, etanersept ile vaka bildirimlerinin daha az olduğu bildirilmiştir. Hastaların endemik bölgede yaşaması veya bu bölgelere seyahatin sorgulanması tanı için önemlidir (16). Kemik iliği yaymaları, kan ve kemik iliği kültürleri ve PCR incelemeleri tanıda kullanılmaktadır (10).

KAYNAKLAR

1. Koo S, Marty FM, Baden LR. Infectious complications associated with immunomodulating biologic agents. *Infect Dis Clin North Am* 2010;24(2):285-306.
2. Baddley JW, Cantini F, Goletti D, Gómez-Reino JJ, Mylonakis E, San-Juan R, 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 [I]: anti-tumor necrosis factor- α agents). *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jun;24 Suppl 2:S10-S20.
3. Murdaca G, Negrini S, Pellicchio M, Greco M, Schiavi C, Giusti F, et al. Update upon the infection risk in patients receiving TNF alpha inhibitors. *Expert Opin Drug Saf* 2019 Mar;18(3):219-29.
4. Bodro M, Paterson DL. Listeriosis in patients receiving biologic therapies. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2013 Sep;32(9):1225-30.
5. Kuehn BM. Growing list of infections linked to TNF blockers. *JAMA* 2011;306(13):1430.
6. Makkuni D, Kent R, Watts R, Clunie G. Two cases of serious food-borne infection in patients treated with anti-TNF-alpha. Are we doing enough to reduce the risk? *Rheumatology (Oxford)* 2006;45:237-8.
7. Katsarolis I, Tsiodras S, Panagopoulous P. Septic arthritis due to *Salmonella* enteritidis associated with infliximab sue. *Scand J Infect Dis* 2005;37:304-6.
8. Netea MG, Radstake T, Joosten LA, van der Meer JWM, Barrera P, Kullberg BJ. *Salmonella* septicemia in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: association with decreased interferon-gamma production and toll-like receptor 4 expression. *Arthritis Rheum* 48(7);1853-7.
9. Bodro M, Carratalà J, Paterson DL. Legionellosis and biologic therapies. *Respir Med* 2014 Aug;108(8):1223-8.
10. Lévêque MF, Lachaud L, Simon L, Battery E, Marty P, Pomares C. Place of serology in the diagnosis of zoonotic leishmaniasis with a focus on visceral leishmaniasis due to *Leishmania infantum*. *Front Cell Infect Microbiol* 2020 Feb 25;10:67.
11. Young JD, McGwire BS. Infliximab and reactivation of cerebral toxoplasmosis. *N Engl J Med* 2005;353(14):1530-1.
12. Gonzalez-Vicent M, Diaz MA, Sevilla J, Madero L. Cerebral toxoplasmosis following etanercept treatment for idiopathic pneumonia syndrome after autologous peripheral blood progenitor cell transplantation (PBPC). *Ann Hematol* 2003;82(10):649-53.
13. Lassoued S, Zabraniecki L, Marin F, Billey T. Toxoplasmic chorioretinitis and antitumor necrosis factor treatment in rheumatoid arthritis. *Semin Arthritis Rheum* 2007;36(4):262-3.

14. Zanger P, Kötter I, Kremsner PG, Gabrysch S. Tumor necrosis factor alpha antagonist drugs and leishmaniasis in Europe. *Clin Microbiol Infect* 2012;18:670-6.
15. Xynos LD, Tektonidou MG, Pikazis D, Sipsas NV. Leishmaniasis, autoimmune rheumatic disease, and anti-tumor necrosis factor therapy, Europe. *Emerg Infect Dis* 15(6):956-9.
16. Guedes-Barbosa LS, Pereira da Costa I, Fernandes V, Henrique da Mota LM, de Menezes I, Aaron Scheinberg M. Leishmaniasis during anti-tumor necrosis factor therapy: report of 4 cases and review of the literature (additional 28 cases). *Semin Arthritis Rheum* 2013 Oct;43(2):152-7.
17. Manolios N, Burneikis A, Spencer D, Howe G. Failure of anti-TNF therapy to reactivate previously septic prosthetic joints. *BMJ Case Rep* 2013 Jul 8;2013:pii: bcr2013009827.
18. Ross SA, Novak Z, Pati S, Boppana SB. Overview of the diagnosis of cytomegalovirus infection. *Infect Disord Drug Targets*. 2011;11(5):466-74.
19. Sari I, Birlik M, Gonen C, Akar S, Gurel D, Onen F, et al. Cytomegalovirus colitis in a patient with Behcet's disease receiving tumor necrosis factor alpha inhibitory treatment. *World J Gastroenterol* 2008;14(18):2912-4.
20. Paz SPC, Branco L, Pereira MAC, Spessotto C, Fragoso YD. Systematic review of the published data on the worldwide prevalence of John Cunningham virus in patients with multiple sclerosis and neuromyelitis optica. *Epidemiol Health* 2018;40:e2018001.
21. Nosaki Y, Ohyama K, Watanabe M, Yokoi T, Nakamichi K, Saijo M, et al. Simultaneous development of progressive multifocal leukoencephalopathy and cryptococcal meningitis during methotrexate and infliximab treatment. *Intern Med* 58 2019;(18):2703-9.
22. Pietropaolo V, Prezioso C, Bagnato F, Antonelli G. John Cunningham virus: an overview on biology and disease of the etiological agent of the progressive multifocal leukoencephalopathy. *New Microbiologica* 2018;(41)3:179-86.
23. Cruz Fernández-Espartero M, Pérez-Zafrilla B, Naranjo A, Esteban C, Ortiz AM, Gomez-Reino JJ, et al. Demyelinating disease in patients treated with TNF antagonists in rheumatology: data from BIOBADASER, a pharmacovigilance database, and a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41(3):524-33.
24. Ferreira AM, Ramos JF, Fatobene G, Rocha V. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia during brentuximab vedotin therapy: A case report and literature review. *Case Reports in Hematology* 2019, Article ID 8982937, 3 pages.
25. Mori S, Sugimoto M. *Pneumocystis jirovecii* infection: an emerging threat to patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 2012;51:2120-30.
26. Mikulska M, Lanini S, Gudiol C. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) consensus document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect* 2018; 24(suppl 2):S71-S82.
27. Winthrop K, Mariette X, Silva J, 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(suppl 2):S21-S40.
28. Kutlu M, Ergin Ç, Şen-Türk N, Sayın-Kutlu S, Zorbozan O, Akalın Ş, et al. Acute *Brucella melitensis* M16 infection model in mice treated with tumor necrosis factor-alpha inhibitors. *J Infect Dev Ctries* 2015; 9(2):141-8.
29. Jiménez FG, Colmenero JD, Irigoyen MV. Reactivation of brucellosis after treatment with infliximab in a patient with rheumatoid arthritis. *J Infect* 2005;50:370-1.
30. Papagoras CE, Argyropoulou MI, Voulgari PV, Vrabie I, Zikou AK, Drosos AA. A case of *Brucella* spondylitis in a patient with psoriatic arthritis receiving infliximab. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:124-7.
31. Akgul O, Ozgocmen S. Infliximab and brucellosis: not the usual suspects, this time. *Mod Rheumatol* 2011;21:313-5.
32. Candel FJ, Peñuelas M, Tabares C, Garcia-Vidal C, Matesanz M, Salavert M, et al. Fungal infections following treatment with monoclonal antibodies and other immunomodulatory therapies. *Rev Iberoam Micol* 2020 Jan-Mar;37(1):5-16.
33. Smith JA. Tumor necrosis factor inhibitors and fungal infections. *Curr Fungal Infect Rep* 2010;4:38-45.
34. Park H, Solis NV, Louie JS, Spellberg B, Rodriguez N, Filler SG. Different tumor necrosis factor α antagonists have different effects on host susceptibility to disseminated and oropharyngeal candidiasis in mice. *Virulence* 2014;5(5):625-9.
35. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT, Kontoyiannis DP. Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008 Feb;83(2):181-94.
36. Galli M, Antinori S, Atzeni F. Recommendations for the management of pulmonary fungal infections in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2017;35(6):1018-28.
37. Fraison JB, Guilpain P, Schiffmann A. Pulmonary cryptococcosis in a patient with Crohn's disease treated with prednisone, azathioprine and adalimumab: exposure to chicken manure as a source of contamination. *J Crohns Colitis* 2013;7(1):e11-e14.
38. Gianfrancesco M, Hyrich KL, Al-Adely S, Carmona L, Danila MI, Gossec L, et al. COVID-19 Global Rheumatology Alliance. Characteristics associated with hospitalisation for COVID-19 in people with rheumatic disease: data from the COVID-19 Global Rheumatology Alliance physician-reported registry. *Ann Rheum Dis* 2020 Jul;79(7):859-66.
39. Liu Z, Long W, Tu M, Chen S, Huang Y, Wang S, et al. Lymphocyte subset (CD4+, CD8+) counts reflect the severity of infection and predict the clinical outcomes in patients with COVID-19. *J Infect* 2020 Aug;81(2):318-356.
40. Terpos E, Ntanas-Stathopoulos I, Elalamy I, Kastiris E, Sergentanis TN, Politou M, Psaltopoulou T, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am J Hematol* 2020 Jul;95(7):834-47.
41. Diao B, Wang C, Tan Y, Chen X, Liu Y, Ning L, et al. Reduction and Functional Exhaustion of T Cells in Patients with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Front Immunol* 2020 May 1;11:827.
42. Tufan A, Avanoğlu Güler A, Matucci-Cerinic M. COVID-19, immune system response, hyperinflammation and repurposing antirheumatic drugs. *Turk J Med Sci* 2020 Apr 21;50(SI-1):620-632.
43. Favalli EG, Ingegnoli F, De Lucia O, Cincinelli G, Cimaz R, Caporali R. COVID-19 infection and rheumatoid arthritis: Faraway, so close! *Autoimmun Rev*. 2020 May;19(5):102523. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102523.
44. T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI. 2020. Antisitokin-Antiinflamatuvar Tedaviler, Koagülopati Yönetimi, 07 Kasım 2020. <https://covid19.saglik.gov.tr/TR-66341/antisitokin-antiinflamatuvar-tedaviler-koagulopati-yonetimi.html>
45. COVID-19 Tanı ve Tedavisinde Kanıta Dayalı Öneriler ve Türk Toraks Derneği COVID-19 Görev Grubu Görüş Raporu, Türk Toraks Derneği COVID-19 E-Kitapları Serisi, Aralık 2020. ISBN: 978-605-06717-4-2.
46. Huet T, Beaussier H, Voisin O, Jouveshomme S, Dauriat G, Lazareth I, et al. Anakinra for severe forms of COVID-19: a cohort study. *Lancet Rheumatol* 2020 Jul;2(7):e393-e400.
47. Navarro-Millán I, Sattui SE, Lakhpanal A, Zisa D, Siegel CH, Crow MK. Use of Anakinra to Prevent Mechanical Ventilation in Severe COVID-19: A Case Series. *Arthritis Rheumatol* 2020 Dec;72(12):1990-7.
48. Feldmann M, Maini RN, Woody JN, Holgate ST, Winter G, Rowland M, et al. Trials of anti-tumour necrosis factor therapy for COVID-19 are urgently needed. *Lancet* 2020 May 2;395(10234):1407-9.
49. Misra DP, Agarwal V, Gasparyan AY, Zimba O. Rheumatologists' perspective on coronavirus disease 19 (COVID-19) and potential therapeutic targets. *Clin Rheumatol* 2020 Jul;39(7):2055-62.

BİYOLOJİK AJAN KULLANAN HASTALARDA BAĞIŞIKLAMA

Biyolojik ajanlar, immünoşüpresyon yaratarak enfeksiyonların görülme sıklığını ve ağır seyretme riskini arttırmırlar. Bu enfeksiyonların önemli bir kısmı aşı ile önenebilir hastalıklardır. Dolayısıyla bu ajanları kullanan hastalar, aşı önerilen risk grupları arasında yer almaktadır. Özellikle influenza, pnömokok, hepatit A ve hepatit B, bu hasta grubunda öncelikli aşılanma hedeflerini oluşturmaktadır.

İLK DEĞERLENDİRME

Biyolojik ajan başlanacak olan hastanın ilk tanı aldığı anda aşılama yönünden değerlendirilmesi çok önemlidir, çünkü tedavi planlandığı aşamada aşılanma ile yeterli koruyuculuk elde etmek için zaman olmayabilir. Eğer ilk tanı anında bu değerlendirme yapılmadıysa her ziyaret, fırsata çevrilmelidir.

Öncelikle, hastanın mevcut bağışıklık durumu ve eşlik eden diğer kronik hastalıkların varlığı değerlendirilmelidir. Bunun için iyi bir öykü almanın yanında hepatit virüsleri için serolojik tetkikler mutlaka istenmelidir. Bu tetkikler; HBsAg, anti-HBs, anti-HBc-total ve anti-HAV-IgG'dir.

Hastaya uygulanacak aşıları ve zamanını belirlerken aşılanmanın etkinliğini ve güvenilirliğini belirleyen faktörler dikkate alınarak, erişkin aşı şemasına uygun şekilde önerilerde bulunulmalıdır (1,2). Biyolojik ajanın tipinin ve dozunun yanı sıra hastanın yaşı, altta yatan kronik hastalığı gibi faktörler, aşılanmanın etkinliğini ve güvenilirliğini belirler.

İmmünoşüpresyon sırasında canlı aşılar kontrendikedir, inaktif aşılar da etkili olmayabilir. Eğer immünoşüpresyon döneminde inaktif aşı yapılmak durumunda kalındıysa bu geçerli doz kabul edilmemeli ve immünoşüpresyon kalktıktan sonra aşılanma programı gözden geçirilmelidir (1,3).

İDEAL AŞILAMA ZAMANI

İnaktif aşılar yeterli immün yanıt oluşturabilmesi için biyolojik ajan başlanmadan en az 2 hafta önce; canlı aşılar ise en az 4 hafta önce uygulanmalıdır (1-3).

Bu sürelerin bazı istisnaları bulunmaktadır; rituksimab veya belimumab kullanılacaksa inaktif aşıların en az 4 hafta önce uygulanması gerekir. Ancak influenza aşısı gibi belirli bir zaman aralığında uygulanması gereken aşılar için düşük etkinliğine rağmen aşı yapılmalı, biyolojik ajanın kesilmesinden sonra gerekirse bu doz tekrarlanmalıdır (1).

Biyolojik Ajan Kesildikten Sonra Aşılanma Zamanı

Biyolojik ajan kesildikten sonra özellikle canlı aşı uygulanması için de bir bekleme süresi vardır. Canlı aşılar için güvenli bekleme süresi biyolojik ajanın 5 yarılanma ömrü kadardır. Bu süre 2 hafta ile 6 ay arasında değişir. İnaktif aşılar için sadece rituksimab ve belimumab kesildikten sonra en az 6 ay geçmesi gerekir (1).

Biyolojik ajanlar kesildikten sonra yeni aşı yapılması için bekleme süreleri Tablo 1'de belirtilmektedir.

İmmünglobulin ve Aşı Uygulanma Zamanı

İmmünglobulin ürünlerinin uygulanma zamanı da önemlidir. İnaktif aşılar ile immünglobulin ürünleri aynı zamanda (farklı anatomik bölgelerden) veya herhangi bir süre aralığında verilebilir. Canlı aşılar ile birlikte veya yakın zamanlı olarak immünglobulin verildiğinde, aşıya karşı yanıt azalabilir. Bu yüzden canlı aşılar, immünglobulin verilmesinden en az 2 hafta önce yapılmalı, yapılmak durumunda kalındıysa immünglobulin uygulamasından en az 8 ay sonra tekrarlanmalıdır (1).

Biyolojik Ajan Kullanan Hastaların Aile Bireylerinin Aşılanması

Hastayı korumak amacıyla ailesindeki veya çevresindeki kişilerin aşılanması önemlidir. Ancak, bu kişilere canlı aşılar yapılacağı zaman da dikkatli olunmalıdır. Canlı influenza aşısı yapılmamalı, yapıldıysa immünoşüpre hastadan yedi gün uzak durmalıdır. İmmünoşüpre hastanın çevresindekiler oral polio aşısı yaptırmamalı, inaktif polio aşısı uygulanmalıdır. Hastanın çevresindekiler rotavirüs aşısı yaptırmış ise, aşıdan sonraki 4 hafta boyunca el hijyenine dikkat edilmelidir. İmmünoşüpresif hastalar, varisella ve zoster aşısı sonrası deri lezyonları gelişen yakınlarıyla, deri lezyonları iyileşene kadar temastan kaçınmalıdırlar (1,3). Temas durumunda, immünoşüpre hastaya immünglobulin ya da profilaktik antiviral verilmesi söz konusu olabilir (1,3).

Romatolojik Hastalıklarda Önerilen Aşılar

1. Tüm erişkinlere önerilen aşılar

- Mevsimsel influenza aşısı:** Her yıl influenza sezonu başlamadan önce bir doz inaktif influenza aşısı (tercihen kuadrivalan aşı) uygulanmalıdır. Bazı biyolojik ajanları kullananlarda aşı yanıtı azalabilir. Bu nedenle aşının yanı sıra influenzadan korunmak için kapalı ve kalabalık ortamlar-

Tablo 1. Yüksek doz glukokortikoid, metotreksat, leflunomid ve biyolojik ajanların canlı aşılarından önce kesilmesi ve tekrar başlanması için güvenli olan dönem (1)

	Aşıdan önce kesilmesi gereken zaman	Aşı yapıldıktan sonra başlanması için geçmesi gereken zaman
Glukokortikoid tedavi ≥ 20 mg/gün, ≥ 14 gün	1 ay	2-4 hafta
Glukokortikoid bolus tedavi	3 ay	2-4 hafta
Metotreksat ≥ 0.4 mg/kg/hafta	3 ay	2-4 hafta
Leflunomid	6-12 ay	2-4 hafta
Etanersept	2-12 hafta	3 hafta
Adalimumab	10-12 hafta	3 hafta
Sertolizumab	10-12 hafta	3 hafta
Golimumab	8-12 hafta	3 hafta
İnfliksımab	6-12 hafta	3 hafta
Abatasept	10-12 hafta	3 hafta
Tosilizumab	10-12 hafta	3 hafta
Ustekinumab	12-15 hafta	2 hafta
Anakinra	2 gün-3 ay	3 hafta
Kanakinumab	3 ay	3 hafta
Ritüksımab	6 ay	1 ay
Belimumab	3 ay	1 ay

dan uzak durulmalı, el hijyeni sağlamaya özen gösterilmelidir. Aşılı veya aşısız olsun, biyolojik ajan kullanan bir kişi influenza olduğu kesin bilinen bir hasta ile yakın temas etmişse 48 saat içinde antiviral (oseltamivir) profilaksi başlanmalıdır (1,3).

- b. Tetanoz-difteri (Td) veya Tetanoz-difteri-aselüler boğmaca (Tdap) aşısı:** Çocukluk çağı primer aşılmasını tamamlamış erişkinlere her 10 yılda bir Td rapellerinin yapılması önerilir. Daha önce Tdap almamış erişkinlerin tek bir rapelinin Tdap olması tercih edilmelidir. Tetanoz profilaksisi yapılması gereken bir yaralanma meydana gelirse, son 6 ay içinde belimumab ve ritüksımab alan bir hastaya tetanoz immünglobulin ile pasif immünizasyon yapılmalıdır (1,3).
- c. Hepatit B aşısı:** Serolojik olarak bağışıklık kanıtı olmayan hastalara 0, 1 ve 6. ayda hepatit B aşısı önerilir. Standart primer aşılama serisinin 3. dozu tamamlandıktan 1-2 ay sonra anti-HBs bakılmalıdır. Eğer yeterli antikor cevabı oluşmazsa tekrar aşılama yapılır. Bu hasta grubunda yeterli antikor cevabı alabilme olasılığını arttırmak için 0, 1, 2 ve 6. ayda olmak üzere 4 dozluk aşılama veya her biri çift doz olmak üzere 3 veya 4 doz aşılama alternatifleri uygulanabileceği konusunda uzman görüşleri bulunmaktadır (4).
- d. Hepatit A aşısı:** Serolojik olarak bağışıklık kanıtı olmayan hastalara 0 ve 6. ay şeklinde iki doz hepatit A aşısı yapılması ve ikinci doz aşıdan bir ay sonra antikor cevabına bakılması önerilir. Yeterli yanıt alınamazsa aşılama tekrarlanır.

- e. Pnömonokok aşısı:** Bir doz 13 valanlı konjuge aşı (PCV13) ve ardından en az 8 hafta sonra bir doz polisakarit aşı (PPSV23) önerilir. Eğer önceden PPSV23 yapılmışsa; en az 12 ay sonra bir doz PCV13 ve en az 5 yıl sonra bir defa daha PPSV23 yapılır. Ayrıca, 65 yaşından sonra bir doz rapel PPSV23 aşısı yapılması önerilir (1). Behçet hastalarında patogeneze de yer alan streptokok duyarlılığına bağlı olduğu düşünülen şekilde PPSV23 aşısı sonrası ciddi inflamatuvar sendrom geliştiğini bildiren küçük bir olgu serisi vardır (5). Behçet hastalarında pnömonokok aşısının yapılması veya yapılmaması konusunda öneri oluşturacak yeterli kanıt yoktur.

2. Özel bir endikasyon durumunda önerilen aşılar

- a. Human papillomavirüs (HPV) aşısı:** 26 yaş altı erişkinlere daha önce yapılmamışsa HPV aşılması yapılması önerilir. Dört-valanlı ve dokuz-valanlı aşı genital siğillere karşı da koruma sağladığı için iki-valanlıya tercih edilmelidir. 0, 2 ve 6. ay şeklinde uygulanmalıdır. Yeterli koruma sağlanması açısından 3 doz önerilmektedir (1,2).
- b. Meningokok aşısı:** Diğer erişkinlerde de olduğu gibi asplenia (elektif splenektomi ve persistan kompleman eksiklikleri dahil) durumlarında kuadrivalan konjuge meningokok aşısı yapılmalıdır. Ekulizumab alacak olan hastalarda meningokokal hastalık riski belirgin şekilde artmıştır. Bu nedenle MenACWY ve MenB aşıları yapılmalıdır.

3. İmmünsüpresyon sırasında kontrendike olan aşılar

- a. Su çiçeği ve herpes zoster aşısı:** İmmünsüpresif veya immünmodülatuar tedavi alan hastalarda canlı aşılar

kontrendikedir. Canlı aşıların biyolojik ajan başlamadan 2-4 hafta önce veya kesildikten sonra Tablo 1’de belirtilen süreden sonra aşı uygulanmalıdır. Özellikle janus kinaz inhibitörü alanlar başta olmak üzere bu hastalar herpes zoster reaktivasyonu açısından yüksek risklidirler. Bu yüzden inaktif rekombinan herpes zoster aşıları temin edilebilirse uygulanması önerilir.

- b. Kızamık-kızamıkçık-kabakulak (KKK) aşısı:** Biyolojik ajan kullanan hastalarda kızamık-kabakulak-kızamıkçık aşıları kontrendikedir.

KAYNAKLAR

1. Türkiye EKMUD Erişkin Bağışıklama Rehberi 2019. <https://www.ekmud.org.tr/haber/264-turkiye-ekmud-eriskin-bagisiklama-rehberi>
2. CDC. Immunization Schedules. Available from: https://www.cdc.gov/vaccines/schedules/hcp/imz/adult.html?CDC_AA_refVal=https%3A%2F%2Fwww.cdc.gov%2Fvaccines%2Fschedules%2Fhcp%2Fadult.html
3. Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P. 2013 IDSA Clinical Practice Guideline for Vaccination of the Immunocompromised Host. Clin Infect Dis 2014;58(3):e44-100.
4. Kim DK, Hunter P, Advisory Committee on Immunization Practices. Recommended Adult Immunization Schedule, United States, 2019. Ann Intern Med 2019;170:182.
5. Hügle T, Bircher A, Walker U. Streptococcal hypersensitivity reloaded: severe inflammatory syndrome in Behçet’s disease following 23-valent polysaccharide Streptococcus pneumoniae vaccine. Rheumatology 2011;51(4):761-2.

BİYOLOJİK AJAN KULLANAN HASTALAR İÇİN ÖNERİLER

1. Kedi dışkısı ile kontamine olma potansiyeline sahip malzemelerle temastan kaçınılmalı. Temas gerektiğinde eldiven kullanılmalı. Kedi dışkısı günlük olarak atılmalı,
2. Çiğ etle temas ettikten sonra eller iyice yıkanmalı, çiğ etle temas eden mutfak yüzeyleri ve eşyaları yıkanmalı,
3. Et, tüketilmeden önce iyice pişirilmeli (En az 67°C'de). Etin ortasında "pembelik" olmamalı,
4. Kurutulmuş veya tütsülenmiş etlerin riskli olabileceği bilinmeli,
5. Etin en az 48 saat -20°C'de donması sağlanmalı,
6. Meyveler ve sebzeler tüketilmeden önce yıkanmalı,
7. İçme suları arıtılmalı,
8. Pastörize edilmemiş süt veya süttten yapılan besinler tüketilmemeli,
9. Çiğ ıstırdıye ve midye yemekten kaçınılmalı,
10. Evcil hayvanlar ile temas ettikten sonra eller iyice yıkanmalı,
11. Açılmış sosıs paketleri bir haftadan fazla, açılmamış paketler de iki haftadan fazla buzdolabında saklanmamalı,
12. Süt ve süt ürünleri 4°C veya daha soğukta saklanmalı.

KAYNAKLAR

1. Montoya JG, Boothroyd JC, Kovacs JA, Toxoplasma Gandii in Mandell, Douglas, Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 9th Edition, 2020. Bennet JE, Dolin R, Blase MJ. Eds. Churchill Philidelphia: Livingstone Elsevier. 3355-3387.
2. Gelfand MS, Thompson JL, Edwards GKS. Treatment and prevention of Listeria monocytogenes infection. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/treatment-and-prevention-of-listeria-monocytogenes-infection>. Erişim tarihi: 21.03.2021.