



**Yeni Rehberlerimiz**

# **Biyolojik Ajan Kullanımı**

**Prof. Dr. Derya Öztürk Engin**

**Sancaktepe Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi**

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji**

**23.05.2021**

- **Biyolojik ajan kullanan romatolojik hastalarda enfeksiyonların yönetimi nasıl olmalı?**





**Türkiye Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Uzmanlık Derneği' nin  
daveti ile**



- İlk toplantı 2018 yılı Ekim ayında Ankara'da yapıldı



- EKMUD
- Türkiye Romatizma Araştırma ve Savaş Derneği
- Türk Toraks Derneği
- Türk Gastroenteroloji Derneği
- Türk Dermatoloji Derneği
- Türk Tıbbi Onkoloji Derneği
- Türk Hematoloji Derneği,
- Viral Hepatitle Savaşım Derneği
- Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği
- T.C. Sağlık Bakanlığı temsilcisi



## Uzlaşı raporunun amacı

- Uluslararası öneriler ve literatürler değerlendirilerek
- Biyolojik ajan kullanmaya aday erişkin hastalarda enfeksiyon hastalıklarını tanıma ve korunma açısından ortak bir yaklaşım oluşturmak
- Kaynak olarak kullanılabilen bir metin hazırlamak



## Uzlaşı raporunda hedeflenen kitle

- ❖ Biyolojik ajan tedavisini düzenleyen ilgili uzmanlık alanları
- ❖ Sağlık uygulama tebliği gereği tedavi başlangıcında onay verme yetkisi tanımlanmış uzman hekimler



- İki online
- Dokuz toplantı
- Mail yoluyla yapılan değerlendirmeler sonrasında
- Uzlaşma raporu oluşturuldu

**Yüz yüze son toplantı 10 Mart 2020**



# Alfabetik sıraya göre

- Behice Kurtaran
- Canan Ağalar
- Derya Öztürk Engin
- Derya Yapar
- Esragül Akıncı
- Ferit Kuşçu
- Filiz Akyüz
- Füsun Öner Eyüboğlu
- Gökhan Güzel
- Hale Akpınar
- Hale Gökcan
- Hatice Bodur
- İlker Turan

- Murat Törüner
- Orhan Sezgin
- Rahmet Güner
- Semra Kavas
- Serap Gencer
- Serpil Erol
- Servet Öztürk
- Süheyla Kömür
- Şebnem Ataman
- Yasemin Çağ
- Yavuz Havlucu

# **Biyolojik ajan kullanan romatolojik hastalarda enfeksiyon yönetimi**

## **nsz**

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 kullanılmış ilaçlarla bireyselleştirilmiş risk değerlendirmeleri dikkat edilmesi gereken noktalardır.

Uzlaşı 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

EKMUD Başkanı

## İÇİNDEKİLER

1. Genel bilgiler
2. Biyolojik ajan kullanımını öncesi hastaların değerlendirilmesi
3. Biyolojik ajan kullanan hastaların tüberküloz açısından değerlendirilmesi
4. Biyolojik ajan kullanan hastalarda HBV enfeksiyonlarına yaklaşım
5. Biyolojik ajan kullanan hastalarda HCV enfeksiyonlarına yaklaşım
6. HIV enfekte hastalarda biyolojik ajan kullanımı
7. Biyolojik ajan kullanan hastalarda diğer enfeksiyonlara yaklaşım
8. Biyolojik ajan kullanan hastalarda bağışıklama
9. Biyolojik ajan kullanan hastalar için öneriler



## 1- GENEL BİLGİLER

İnflamatuvar romatizmal hastalıkların patogenezi ve proinflamatuvar sitokin ağı hakkında bilgilerimizin artışıyla, çeşitli endojen sitokinler, reseptörler, hücreler gibi immün cevabın belli noktalarını hedef alan çeşitli antikorlar 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- $\alpha$ , IL-1, IL-6, IL-17, IL-23 gibi), B hücre ve T hücrelerini hedefleyen tedavilerle, uygunsuz immün yanıt baskılanabilmektedir.

**A.TNF- $\alpha$  inhibitörleri (İnflksimab, etanersept, adalimumab, golimumab, sertolizumab pegol):**

İlk kullanılan biyolojik ilaçlar TNF- $\alpha$  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-  $\alpha$  inhibitörü 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 otoinflatuar 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

kullanılmakta

**IL-12/IL-23 i**

**briakinumab)**

Psöriasis, PsA

**İnterlökin-17**

PsA ve aksSpA

### b. T hücre hedefli tedaviler(Abatasept):

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

### c. B hücre hedefli tedaviler (Rituksimab)

*Rituksimab* B hücrelerin yüzeyindeki CD20 molekülünü hedef alan bir monoklonal antikordur. RA, antinötrofiilik sitoplazmik antikor (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 biyobenzerleri üretilmiştir (2).

### d. Hedefe Yönelik Sentetik Hastalığı Modifiye Edici Anti-Romatizmal ilaçlar (tsDMARD):

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

## İnflamatuvar Romatolojik Hastalıklarda Kullanılan Biyolojik Ajanlar ve Hedefe Yönelik Sentetik DMARD'lar

TNF- $\alpha$ inhibitörleri	İnfliksımab, etanersept, adalimumab, golinimumab Sertolizumab pegol
IL-1 inhibisyonu	Anakinra, rımolasept, 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
Blyis-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

## 2-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 aldığıında, 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.



# Önerilen testler

- Tam kan sayımı
- CRP
- ESH
- Karaciğer fonksiyon testleri (AST, ALT, albumin, GGT, ALP, T.bil, 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)



### 3-TÜBERKÜLOZ AÇISINDAN DEĞERLENDİRME

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-1 $\beta$  sitokinleri aracılığıyla yapmaktadır (3).

**Anti-TNF dışı biyolojik ajanlar** ile az sayıda çalışma bulunduğundan, TB yaklaşımında yeni veriler elde edilen 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).



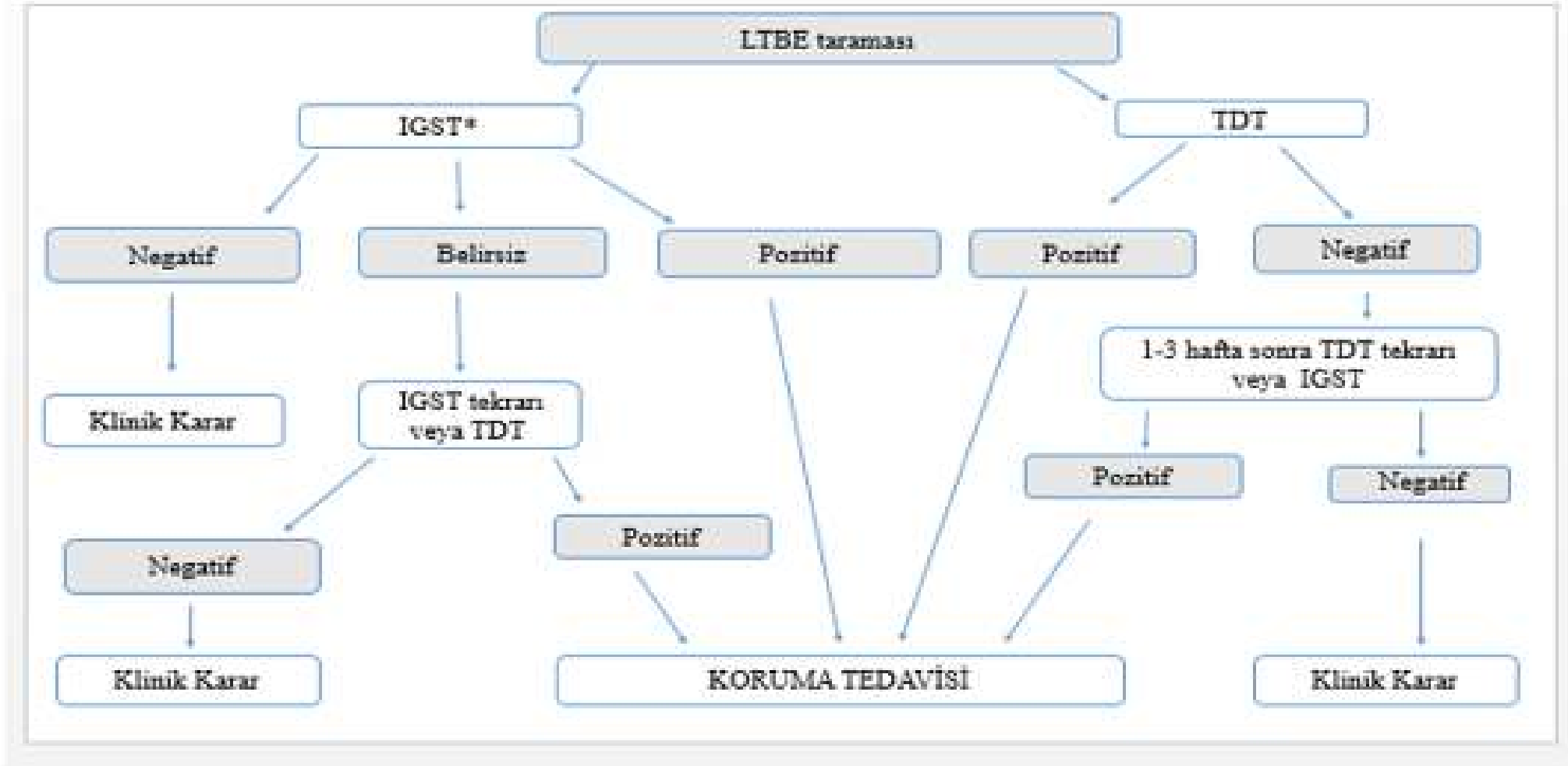
### LTBE taraması

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).

Tablo 2. 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	

# Biyolojik ajan tedavisi planlanan hastalarda LTBE taraması



\* İmmunosupresif hastalarda ve psöriazislilerde öncelikle IGST tercih edilir.

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

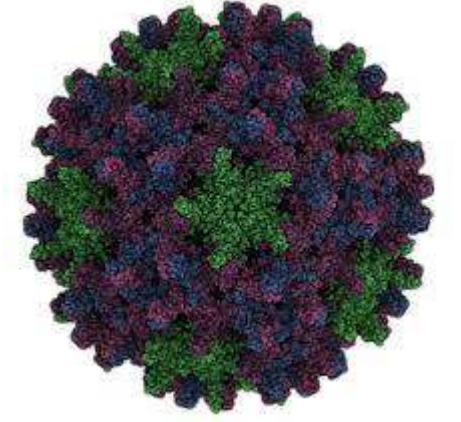
### LTBE tedavisi için önerilen taramalar

INH, LTBE tedavisi için ilk seans için önerilir (Tablo 2). İlaç etkileşimi nedeniyle

**Tablo 3. 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

# 4-HBV ENFEKSİYONUNA YAKLAŞIM



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 ilaç 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)

### c. Biyolojik ajan tedavisine başlamadan önce HBV taraması

Biyolojik ajan tedavisine aday olan hastalar hepatit B yönünden taramıp, 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).

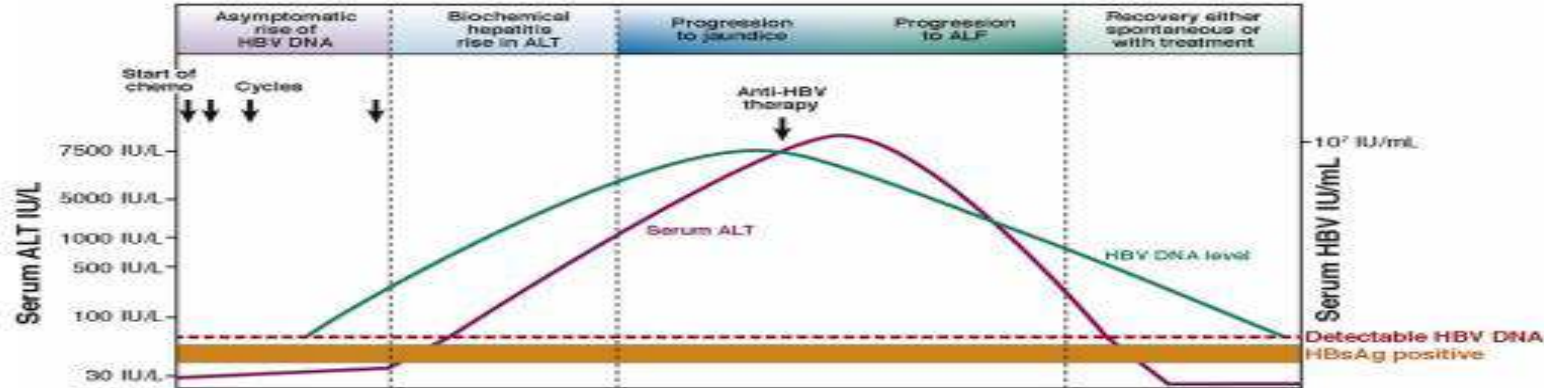
- HBsAg,
- Anti-HBc
- Anti-HBs bakılmalı

- HBsAg ve/veya anti-HBc pozitif ise HBV DNA istenmeli



#### 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).



Aşağıdaki kriterlerden birinin olması HBV reaktivasyonu + hepatit alevlenmesi (HBV-ilişkili hepatit) olarak tanımlanır (7).

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

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

1. HBV DNA'nın saptanabilir düzeyde olması veya
2. 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.

	<b>İmmünsüpresif Tedavi</b>
<b>HBsAg (+) hastalarda reaktivasyon riski</b>	
Reaktivasyon riski yüksek	<ul style="list-style-type: none"><li>- B-hücre hedefli tedaviler (rituximab, ofatumumab, natalizumab, ibritumomab, obinutuzumab, alemtuzumab)</li><li>- Yüksek-doz kortikosteroidler<sup>ß</sup></li><li>- Antrasiklinler (doxorubicin ve epirubicin)</li><li>- Daha potent TNF-<math>\alpha</math> inhibitörleri (infliximab, adalimumab, certolizumab, ve golimumab)</li><li>- TACE ile HCC için lokal tedavi</li></ul>
Reaktivasyon riski orta	<ul style="list-style-type: none"><li>- Sistemik kemoterapi</li><li>- Daha az potent TNF-<math>\alpha</math> inhibitörleri (etanercept)</li><li>- Sitokin bazlı tedaviler (abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab ve vedolizumab)</li><li>- Immunophilin inhibitörleri (siklosporin)</li><li>- Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib ve nilotinib)</li><li>- Proteasome inhibitörleri (bortezomib gibi)</li><li>- HDI'lar (romidepsin gibi)</li><li>- Orta-doz kortikosteroidler**</li></ul>
Reaktivasyon riski düşük	<ul style="list-style-type: none"><li>- Antimetabolitler (azathioprine, 6-mercaptopurine ve methotrexate)</li><li>- Kısa süre düşük-doz kortikosteroidler</li><li>- İntra-artiküler steroid enjeksiyonları (oldukça düşük risk)</li></ul>

<b>HBsAg (-)/anti-HBc (+) hastalarda reaktivasyon riski</b>	
Reaktivasyon riski yüksek	B-hücre hedefli tedaviler (rituximab, ofatumumab, natalizumab, ibritumomab, obinutuzumab, alemtuzumab)
Reaktivasyon riski orta	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Yüksek-doz kortikosteroidler*</li> <li>- Antrasiklinler (doxorubicin ve epirubicin)</li> <li>- Daha potent TNF-<math>\alpha</math> inhibitörleri (infliximab, adalimumab, certolizumab, ve golimumab)</li> <li>- HCC dahil sistemik kanser kemoterapisi</li> <li>- Sitokin bazlı tedaviler (abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab ve vedolizumab)</li> <li>- Immunosupresan inhibitörleri (siklosporin)</li> <li>- Tirozin kinaz inhibitörleri (imatinib ve nilotinib)</li> <li>- Proteasome inhibitörleri (bortezomib gibi)</li> <li>- HDI'lar (romidepsin gibi)</li> </ul>
Reaktivasyon riski düşük	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Orta- ve düşük-doz kortikosteroidler***</li> <li>- Antimetabolitler (azathioprine, 6-mercaptopurine ve methotrexate)</li> </ul>

\* Kaynak 13'den adapte edilmiştir.

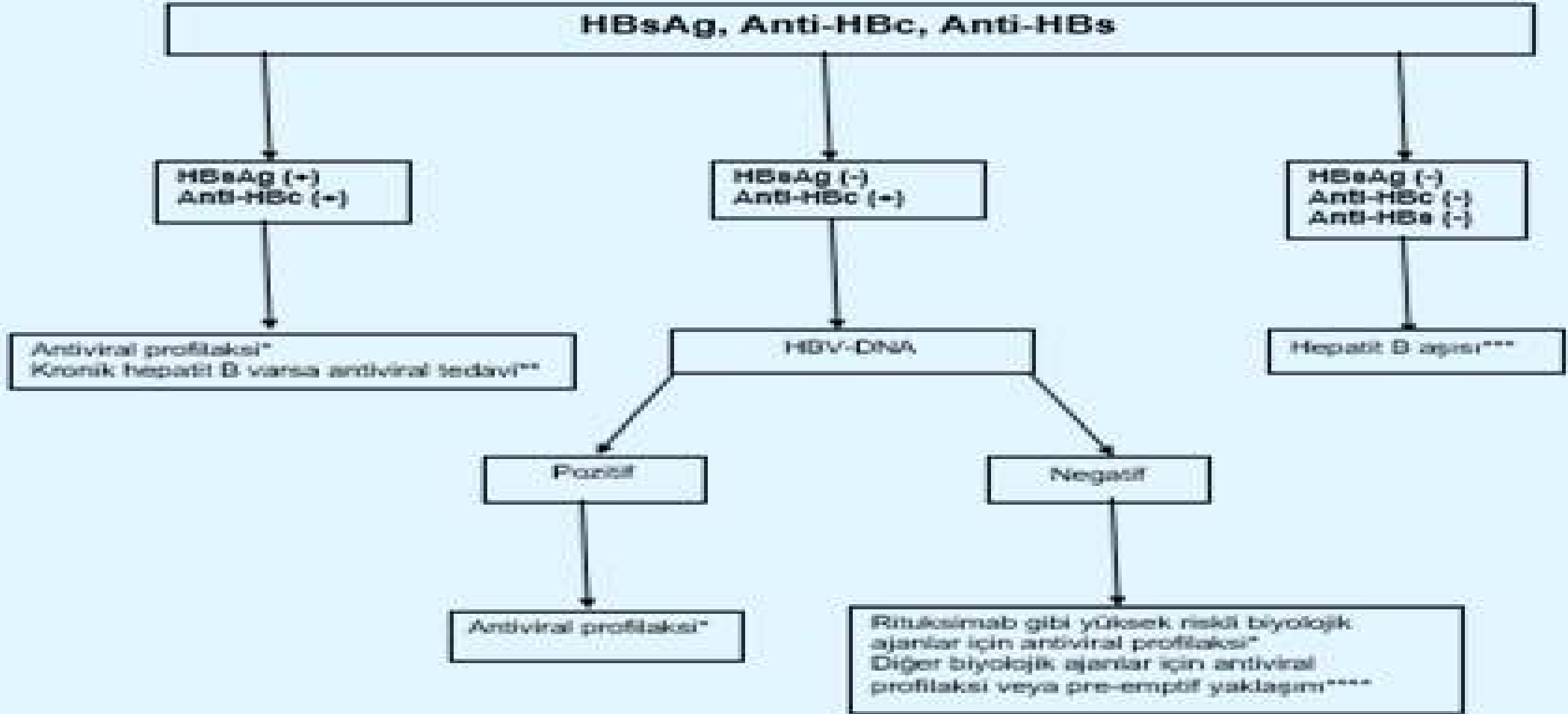
HCC: Hepatosellüler karsinoma, TACE: Transarterial kemoembolizasyon, HDI: Histon deasetilaz inhibitörleri

\*Yüksek doz steroid: prednizon  $\geq 20$  mg/day,  $\geq 4$  hafta

\*\*Orta-doz steroidler : prednizon 10–20 mg/day,  $\geq 4$  hafta

\*\*\*Düşük doz steroid: prednizon  $< 10$  mg/gün

## HBsAg, Anti-HBc, Anti-HBs



\*Profilakside 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

\*\*\*\*Anti-viral 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.



#### **f. Profilakside 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**

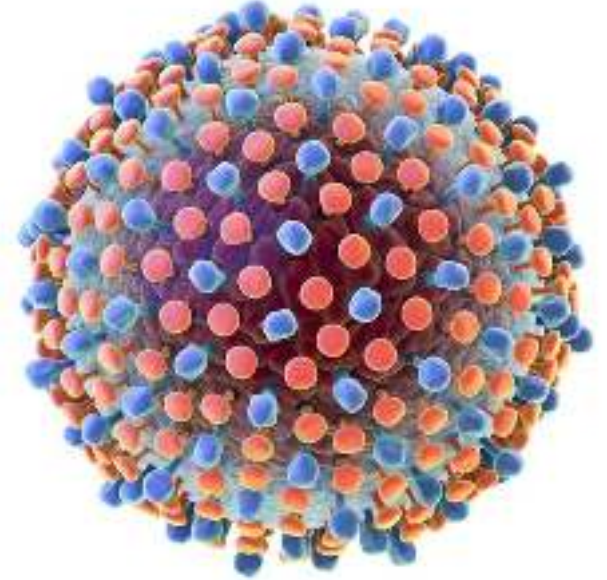
Biyolojik ajan başlanmadan 1-2 hafta önce, en geç biyolojik ajan ile birlikte antiviral profilaksiye başlanmalıdır (1,7,8). Profilaksi biyolojik ajan kesildikten sonra en az 12 ay daha devam ettirilmelidir (2,10). Rituksimab gibi yüksek riskli ilaçlar kullanılmış ise biyolojik ajan kesildikten sonra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



## 5-HCV ENFEKSİYONUNA YAKLAŞIM

Biyolojik ajanlarla tedavi edilen hastalarda hepatit B reaktivasyonuna ilişkin çok sayıda kanıt olmasına rağmen, hepatit C virusunun (HCV) reaktivasyonuna ilişkin kanıtlar sınırlıdır. Hepatit C reaktivasyonu immünsüpresif tedavi veya kemoterapi sonrası bazal HCV-RNA düzeyinde 1 log<sub>10</sub> 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



Bazal HCV-RNA düzeyinde 1 log<sub>10</sub> IU/mL'den fazla artış olması

Hepatit alevlenmesi ALT değerinde 3 kat veya daha fazla artış olması



Türkiye’de genel popülasyonda bölgelere ve yaş gruplarına göre değişmek üzere %0.7 - %7.2 (23, 24, 25), yapılan en geniş popülasyon bazlı çalışmada Türkiye’de anti-HCV pozitifliği %1 bulunmuştur (26).

Ülkemizde yapılan çok merkezli bir çalışmada romatoid artrit ve ankilozan spondilit hastalarında anti-HCV pozitiflik oranı, genel popülasyonla benzerdir (27). 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.

**Tüm hastalarda tedavi öncesi anti-HCV**  
**Anti-HCV pozitif ise HCV-RNA**

Tablo 1. Hepatit C enfeksiyonu için risk grupları\*



●	Intravenöz 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>



Risk grubunda olanlara yıllık olarak anti-HCV bakılmalı

Hastanın ve hastalığın durumuna göre seçilebilecek 3 farklı tedavi stratejisi bulunmaktadır (30). Her üç stratejinin de güvenli ve etkili olduğu bildirilmektedir (29, 30).

**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

**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, 29, 30, 32). Takip sıklığına, hastaya göre bireysel olarak karar verilmelidir.

## 6- HIV ENFEKTE HASTALARA YAKLAŞIM

HIV ile enfekte bireylerde otoimmün inflamatuvar patolojiler sık görülmekle 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



HIV ile enfekte bireyler ile ilgili veriler sınırlı

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 başlanmadan önce ilgili uzmandan görüş alınması önerilmektedir. HIV enfeksiyonu kontrol altındaysa (CD4 + hücre sayısı  $\geq$  200 hücre/mm<sup>3</sup> ve viral yük tespit edilemez), yüksek etkili anti-retroviral tedavi (HAART) 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 başlanmadan önce rutin olarak tüm hastaların 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.

# Risk grupları

- 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 birinin cinsel partneri olduklarını açıklayan kişiler

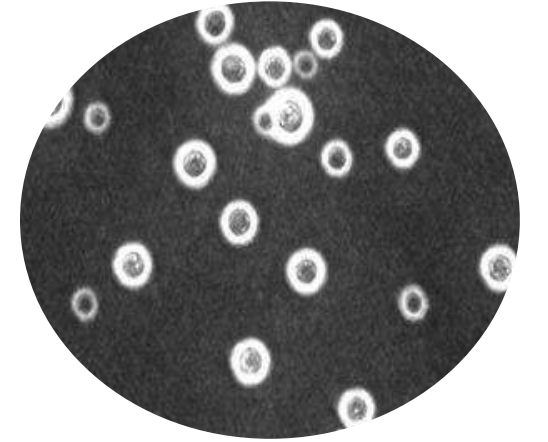
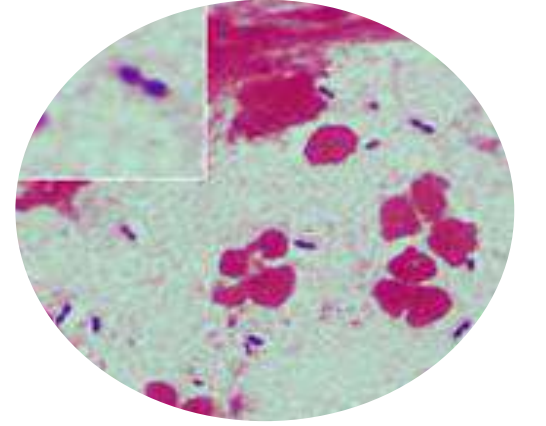
Mevcut literatürde biyolojik ajan tedavisinin HIV enfeksiyonu seyrinde negatif bir immünolojik veya virolojik sonucu tanımlanmamıştır (14). İnflamatuvar artritli (İA) HIV pozitif hastalardaki İA'ı başarılı bir şekilde tedavi etmek ve iyi tolere edilmesini sağlamak için HIV tedavisinin, TNF tedavisinden önce başlanması ve CD4 sayısının  $> 200$  hücre /mm<sup>3</sup> olması önerilmektedir (12).

HIV ile enfekte bireylerde bildirilen enfeksiyöz komplikasyonların biyolojik ajan başlanmasının ilk 6 ayında olduğu saptanmıştır (22-23). 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.

## Biyolojik ajan kullananlarda diğer enfeksiyonlar

TNF- $\alpha$ , 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 artrit gibi fırsatçı enfeksiyon riski artmaktadır. Enfeksiyonlar sıklıkla tedavinin ilk yılında gelişmektedir (4) Hastalara TNF- $\alpha$  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 şüpheniildiğinde 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

### ***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 kullanımını olmak üzere iki yönlü olarak değerlendirmek gerekir.

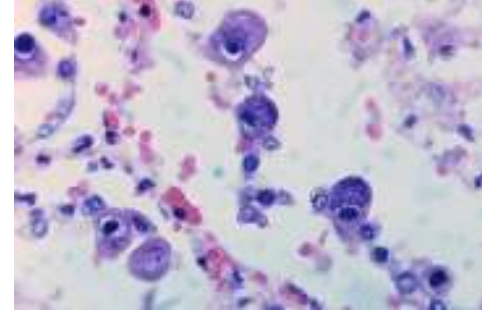
Romatolojik hastalığı olanlarda ileri yaş, komorbiditeler ve >10 mg/gün prednizon kullanımı COVID-19 nedeni ile hastaneye yatış oranını artırırken, b/tsDMARD monoterapisi alanlarda bu oran daha düşük bildirilmiştir (38). Aktif enfeksiyon sırasında glukokortikoidlerin birden kesilmemesi, diğer antiromatizmal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



TNFi (infliksımab, 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 önerilmelidir.

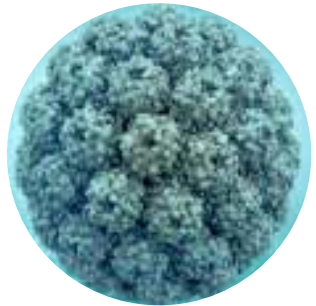
### ***Cytomegalovirus (CMV)***

CMV enfeksiyonları immün yetmezliği olan hastalarda primer, reenfeksiyon 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***

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).



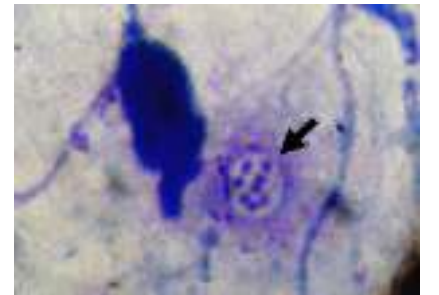
## **Kandidiyaz**

Kandida enfeksiyonlarının insidansı alınan biyolojik ajana, mukozal hasarın derecesine, hastalığın türüne göre değişebilmektedir (32). Kandidemi, apse, özefajit şeklinde kandida enfeksiyonları bildirilmiştir (34). İnfliksımab 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 invaziv kandidiyaz geliştiğinde artan mortalite unutulmamalıdır.



## ***Pneumocystis jirovecii***

*P.jirovecii* bağışıklığı baskılanmış hastalarda hayatı tehdit eden pnömoniye (PCP) neden olabilen fırsatçı bir etkindir (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). Rituksımab ile eş zamanlı immünsüpresan kullanan hastalarda (ör. 4 hafta süre ile prednizon 20 mg/gün) kullananlarda PCP profilaksisi önerilebilmektedir. Diğer biyolojik ajanlar için öneri yoktur



## **Aspergilloz**

Aspergilloz gibi granüloamatöz enfeksiyonların birincil savunma mekanizması olan granüloamların oluşmasında TNF- $\alpha$  kritik öneme sahiptir. Bir derlemede çoğu invaziv akciğer hastalığı olan 64 aspergilloz vakasında en sık kullanılan ajanların infliksimab, etanersept ve adalimumab olduğu bildirilmiştir (35). İnvaziv pulmoner aspergilloz için ana risk faktörü uzamış şiddetli nütropeni olup bu açıdan takip edilmelidir. TNFi alan RA hastalarında invaziv pulmoner aspergilloz geliştiğinde immünsupresif tedavinin kesilmesi uygundur. Enfeksiyon iyileştikten ve nütropeni düzeldikten sonra TNFi tedavisinin yeniden başlanması dü

## ***Leishmania türleri***

Kütanöz, mukokütanöz, visseral formları gibi asemptomatik latent enfeksiyonda immünsüpresif durumlarda reaktifte olabilmektedir (14). TNFi tedavisi ile ilgili bir derlemede visseral layişmanyazın 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 infliksimab, adalimumab tedavisi ile görüldüğü, etanersept ile vaka bildirimlerinin daha az olduğu bildirilmiştir. Hastaların endemik bölgede yaşamaları veya bu bölgelere seyahatin

iliği kültürleri

## ***Toxoplasma gondii***

TNF-alfa ve IFN-gama, *T. gondii*'nin büyümesini sinerjistik olarak inhibe ederler. Etanersept veya infliksimab alan hastalarda serebral toksoplazmoz ve koriyoretinit 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).

# BİYOLOJİK AJAN KULLANANLARDA BAĞIŞIKLAMA

Biyolojik ajanlar, immünosüpresyon yaratarak enfeksiyonların görülme sıklığını ve ağır seyretme riskini arttırmırlar. Bu enfeksiyonların önemli bir kısmı aşı ile önlenebilir 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 Değerlendirme

Biyolojik ajan başlanacak olan hastanın ilk tanı aldığı anda aşılanma 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 vizit, fırsata çevrilmelidir.



## 1. Tüm erişkinlere önerilen aşılar:

a. 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 ortamlardan 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 aşılamasını 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 rituksimab 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 aşı önerilir. Standart primer aşılama serisinin 3. dozu tamamlandıktan 1-2 ay sonra anti-HBs bakılmalıdır. Eğer yeterli antikör cevabı oluşmazsa tekrar aşılama yapılır. Bu hasta grubunda yeterli antikör 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).



## 1. Tüm erişkinlere önerilen aşılar:

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. Pnömokok aşısı: Bir doz 13 valanlı konjuge aşı (PCV13) ve ardından en az 8 hafta sonra bir doz polisakkarit 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 patogeneizde de yer alan streptokok duyarlılığına bağlı olduğu düşünölen şekilde PPSV23 aşısı sonrası ciddi inflamatuvar sendrom geliştiğini bildiren küçök bir olgu serisi vardır (5). Behçet hastalarında pnömokok 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 aşılanması 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 sağlaması 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.

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

	<b>Aşıdan önce kesilmesi gereken zaman</b>	<b>Aşı yapıldıktan sonra başlanması için geçmesi gereken zaman</b>
<b>Glukokortikoid tedavi <math>\geq 20</math> mg/gün, <math>\geq 14</math> gün</b>	1 ay	2-4 hafta
<b>Glukokortikoid bolus tedavi</b>	3 ay	2-4 hafta
<b>Metotreksat <math>\geq 0.4</math> mg/kg/hafta</b>	3 ay	2-4 hafta
<b>Leflunomid</b>	6-12 ay	2-4 hafta
<b>Etanersept</b>	2-12 hafta	3 hafta
<b>Adalimumab</b>	10-12 hafta	3 hafta
<b>Sertolizumab</b>	10-12 hafta	3 hafta
<b>Golimumab</b>	8-12 hafta	3 hafta
<b>İnfliksimumab</b>	6-12 hafta	3 hafta
<b>Abatasept</b>	10-12 hafta	3 hafta
<b>Tosilizumab</b>	10-12 hafta	3 hafta
<b>Ustekinumab</b>	12-15 hafta	2 hafta
<b>Anakinra</b>	2 gün-3 ay	3 hafta

## 9- 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 istiridye ve midye yemekten kaçınılmalı
- 10- Evcil hayvanlar ile temas ettikten sonra eller iyice yıkanmalı
- 11- Açılmış sosis paketleri bir haftadan fazla, açılmamış paketler de iki haftadan fazla





- ❖ Biyolojik ajanlar mükemmel ilaçlar
- ❖ Koruyucu önlemler alınıp, enfeksiyonlar uygun şekilde yönetilirse!

*İlginiz için teşekkürler*