



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**

İSTANBUL

İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ

Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank

Eğitim ve Araştırma Hastanesi

# Biyolojik Ajan Kullanan Hastalarda Enfeksiyon Yönetimi

Uzm. Dr. Şenay ELBASAN OMAR

Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank EAH

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği

EKMUD, İstanbul Günleri, Aralık 2024



ISBN: 978-605-4488-84-1

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

**bilimsel tıp**  
YAYINLARI  
www.bilimseltip.com



## 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 Hepatitlerle  
Savaşım Derneği



Türk Karaciğer  
Araştırmaları Derneği

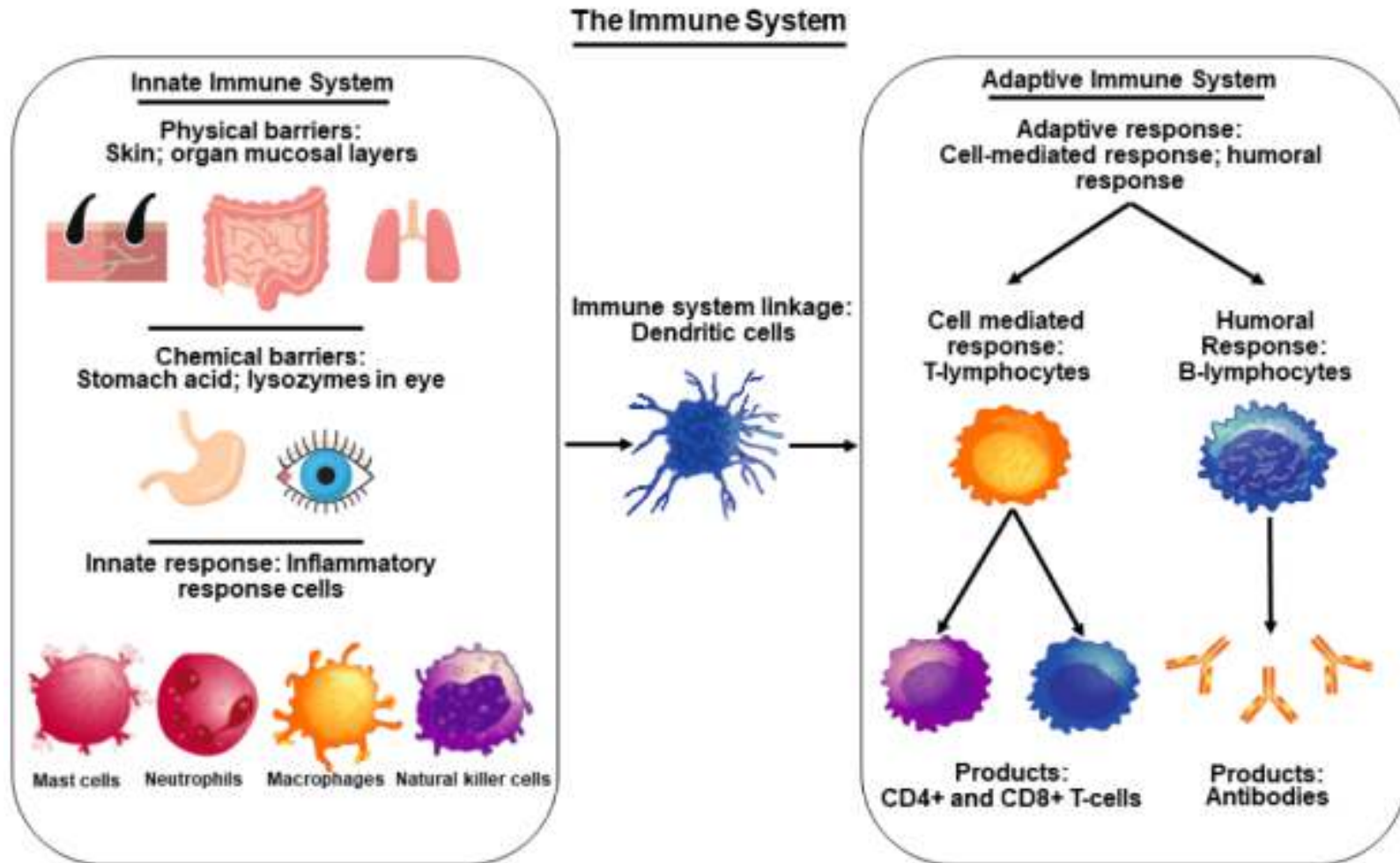


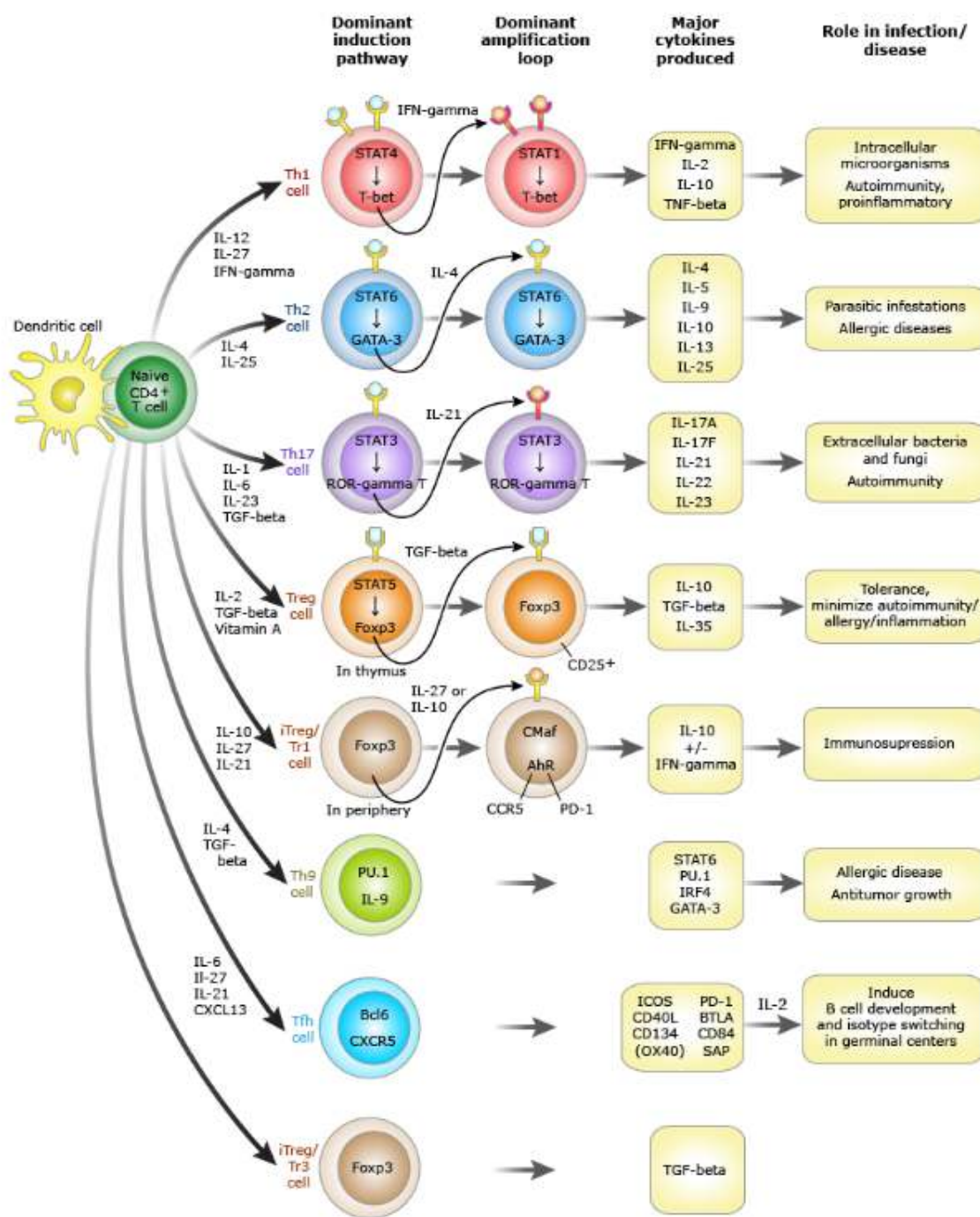
T.C. Sağlık Bakanlığı  
Halk Sağlığı Genel  
Müdürlüğü

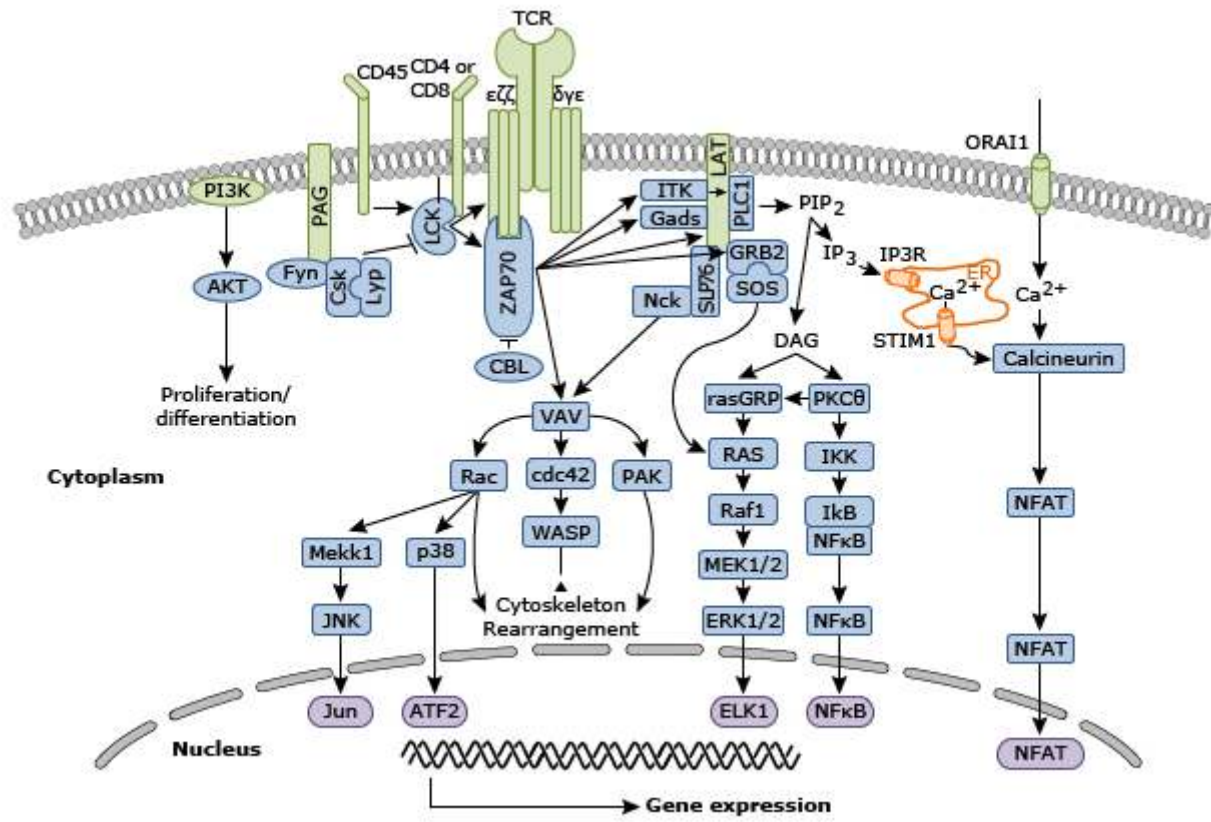
# Biyolojik ajan nedir?

- 1990'lardan bu yana moleküler biyoloji, immünoloji ve ilaç endüstrisindeki ilerlemeler, otoimmünite ile ilişkili sistemik inflamatuvar hastalıklara yönelik çeşitli yeni tedavi yaklaşımlarını beraberinde getirmiştir
- Biyolojik ajanlar, bağışıklık sisteminin bir bileşeninin -tipik olarak bir sitokin veya hücrel reseptörün- biyolojik aktivitesine müdahale ederek konakçının bağışıklık yanıtını bozan ajanlar

# Kısaca bağışıklık sistemini hatırlarsak







Günümüzde klinik kullanımda olan major biyolojiklerin\* mekanizmaları:

- Sitokin fonksiyonu, sinyal iletimi veya üretimi üzerinden etki edenler
- T hücresi aktivasyonu için gereken "ikinci sinyali" inhibe ederek etki edenler
- B hücrelerinin inhibe edenler

\*biyolojik ajanlar, orijinal biyolojik moleküllere yakın benzerlik taşıyan biyobenzer ilaçlar ve küçük moleküllü kinaz inhibitörleri



# Biyolojik ajanların isimlendirilmesi

- En sık monoklonal antikor (mAb)
- Terapötik mAb terminolojisinden sorumlu olan Dünya Sağlık Örgütü
- 1985'ten beri yüzlerce monoklonal antikor ilaç çıktı: >800 mAb
- "-cept", bir reseptörün insan immüoglobulin G1'in (IgG1) Fc kısmına füzyonunu
- "-mab" bir monoklonal antikorunu (mAb)
- "-ximab" kimerik bir mAb'yi
- "-zumab" insanlaştırılmış bir mAb'yi
- "-umab" tamamen insandan oluşan bir mAb'yi belirtir

- 2021'in sonlarında, artan mAbs sayısını karşılamak, ses benzerlerini azaltmak ve immünoglobulin yapısındaki değişiklikler hakkında bilgi sağlamak için dört son ekten oluşan genişletilmiş bir isimlendirme sistemi tanıtıldı
- 2022'den itibaren geliştirilen mAb'lerde "mab" yerine bu ekler kullanılacak:
  - "tug", tek bir epitopy tanıyan (monospesifik) tam uzunlukta değiştirilmemiş immünoglobulinler
  - "bart", tasarlanmış sabit bölgelere veya mühendislik tarafından eklenen herhangi bir nokta mutasyona sahip tam uzunlukta monospesifik immünoglobulinler
  - "mig" herhangi bir yapıya sahip bispesifik veya multispesifik immünoglobulinler
  - "ment" monospesifik immünoglobulin değişken bölge fragmanları

# Biyolojik ajanlar:

- Bu ajanlar genel bir immunsupresyona neden olmaz; “hedefe yönelik” çalışır
- Bu “nokta atışı” bir blokajla hastalığın patogeneğinde yer alan inflamasyon baskılanabilmekte birçok kronik hastalığın sonuçlarını iyileşmektedir
- Fakat aynı zamanda da fırsatçı enfeksiyon riskini artırabilecek benzersiz immünolojik eksikliklere de neden olmaktadır
- Dolayısıyla bu ajanların başlamasından önce belirli latent ve/veya kronik enfeksiyonlara karşı test yapıyor ve/veya aşı yapıyoruz

Poliklinikte hasta karşımıza geldi:



Hastanın adı, soyadı:					
Hastanın yaşı ve cinsiyeti:					
Hastane adı ve hastanın doçya numarası:					
Hastanın tanısı ve tanı tarihi:					
Bu tedavi öncesinde ilgili tanı ve endikasyon için kullanılan ilaçlar:					
Öncevüs tedavisini enfekte olan durum:					
HBV, HCV veya VZV öyküsü:.....					
Malign veya pre-malign hastalık öyküsü:.....					
	Tarih	Verilen doz	Oluşan advers etkiler	Elde edilen olumlu etkiler	Birlikte kullanılan ilaçlar
1. uygulama					
6. aydaki cevap					
Kaçması uygulama olduğu:.....					
Formun doldurulma tarihi: .....					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hasta, enfeksiyon riski yönünden değerlendirilmiştir.</li> <li>Hastada malignite bulunmamaktadır.</li> <li>Hasta ilaca bağlı enfeksiyon, progresif multifokal lükosefalepati (PML), kanser (meme kanseri gibi) riski konusunda uyarılmıştır.</li> <li>Okrelizumab tedavisi alınmasında tıbbi sakınca yoktur.</li> </ul>					
..... İmza Adı Soyadı (Kaşe) Reçete Eden Hekim		..... İmza Adı Soyadı (Kaşe) İç Hastalıkları Uzmanı		..... İmza Adı Soyadı (Kaşe) Enfeksiyon Hast. Uzmanı	

\* Bu form okrelizumab tedavisi süresince altı ayda bir doldurulmalıdır.

\* Hasta başlangıçta ve ilaç kullanıldığı sürece enfeksiyon riski yönünden reçete eden hekim, iç hastalıkları uzmanı ve enfeksiyon hastalıkları uzmanınca yakından izlenmelidir.

\* Ciddi advers reaksiyon gelişmesi durumunda "TUFAM Bildirim Formu" doldurularak TUFAM'a 15 gün içinde bildirilmelidir. (Adres: S.B. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Sığınzeli Mah.2176. Sok. No:5, Tel: (0312) 218 30 00, 0800 314 00 08; Faks: (0312) 218 35 99; e-posta: tufam@trck.gov.tr)

İlacın alındığı eczanenin adı ve adresi:.....

\* ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu izleme yönü güvensizlik bilgisinin her bir olarak bildirilmesini sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonlarına bildirimleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın piyasadan düşürülmesi ile ilgili olarak izlenmeye olanak sağlamaktadır.

## ▼ KLADRİBİN GÜVENLİK İZLEM FORMU\*

Hastanın adı, soyadı:					
Hastanın yaşı ve cinsiyeti:					
Hastane adı ve hastanın dosya numarası:					
Hastanın tanısı ve tanı tarihi:					
Bu tedavi öncesinde ilgili tanı ve endikasyon için kullanılan ilaçlar:					
Kladribin tedavisini endike kılan durum:					
Tedavi öncesi (en uzun 3 ay önce) kranial MRG: Başlangıçta (1. Yıl ve 2. Yıl tedavi başlarken başında): Tüberküloz değerlendirilmesi IGRA (gama interferon testi) ve/veya PPD: Akciğer grafisi: HBeAg, Anti Hbe ve Anti Hbc testleri, antiHCV, HCV RNA, Varicella Zoster Ig G taraması, HIV antijen antikor kombinasyon testi (COMBO test): Malign veya pre-malign hastalık öyküsü:..... Tanı kan sayımı (Birinci ve ikinci yıl tedaviye başlamadan önce, her iki tedavi döneminde ilk dördün 2 ve 6 ay sonra) Serum kreatinin, üre düzeyi, GFR (>60ml/dk)					
	Tarih	Verilen doz	Oluşan advers etkiler	Ede edilen olumlu etkiler	Birlikte kullanılan ilaçlar
1. uygulama (1. Yıl)					
2. uygulama (1. Yıl)					
1. uygulama (2. Yıl)					
2. uygulama (2. Yıl)					
Formun doldurulma tarihi: .....					
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hasta, enfeksiyon riski yönünden değerlendirilmiştir.</li> <li>Hastada halen klinik olarak aktif enfeksiyon veya malignite bulunmamaktadır.</li> <li>Hasta, ilaç bağlı enfeksiyon riski konusunda uyarılmıştır.</li> <li>Testler sonrası gerekli durumlarda ilgili uzman hekime konsülte edilecektir.</li> </ul>					
<p>.....</p> <p>İmza</p> <p>Adı Soyadı (Kaşe)</p> <p>Reçete Eden Hekim</p>		<p>.....</p> <p>İmza</p> <p>Adı Soyadı (Kaşe)</p> <p>İç Hastalıkları Uzmanı</p>		<p>.....</p> <p>İmza</p> <p>Adı Soyadı (Kaşe)</p> <p>Enfeksiyon Hast. Uzmanı</p>	

- \* Bu form kladribin ile multiple skleroz tedavi süresince yılda bir doldurulmalıdır.
- \* Hasta başlangıçta ve ilaç kullanılışığı süresince enfeksiyon riski yönünden reçete eden hekim, iç hastalıkları uzmanı ve enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından yakından izlenmelidir.
- \* Ciddi advers reaksiyon gelişmesi durumunda "TUFAM Bildirim Formu" doldurularak TUFAM'a 15 gün içinde bildirilmelidir. (Adres: S.B. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Sığınağı Mah.2178. Sok. No:5, Tel: (0312) 218 30 00, 0800 314 00 08; Faks: (0312) 218 35 99; e-posta: tufam@tck.gov.tr)

İlacın alındığı eczanenin adı ve adresi:.....

- \* ▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu ilağın yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonlarını bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yararlılık dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır.

## ▼ RİTUKSİMAB GÜVENLİK İZLEM FORMU\*

Hastanın adı, soyadı:

Hastanın yaşı ve cinsiyeti:

Hastane adı ve hastanın doğu numarası:

Hastanın tıbbi ve tanı tarihi:

Bu tedavi sürecinde ilgili tanı ve enfeksiyon için kullanılan ilaçlar:

Ritüksimab tedavisini engelleyen durum:

	Tarih	Verilen doz	Olusum advers etkiler	Elde edilen olumsuz etkiler	Birlikte kullanılan ilaçlar
1. uygulama					
6. aylık cevap					
Kaçınıcı uygulama olduğu.....					

Formun doldurulma tarihi: .....

- Hasta, enfeksiyon riski yönünden değerlendirilmiştir.
- Ritüksimab içeren ilaçların uygulanması için uygun aşılama yapıldığı değerlendirilmiştir.
- Ritüksimab tedavisini sırasında medikal sakınca yoktur.

.....  
İmza  
Adı Soyadı (Kaşe)  
Reçete Eden Hekim

.....  
İmza  
Adı Soyadı (Kaşe)  
İç Hastalıkları Uzmanı  
(Pediatrik Romatoloji veya  
Pediatrik Enfeksiyon veya  
Pediatrik İmmunoloji)

- \* Bu form ritüksimab içeren ilaçların kanser tanısı dışındaki kullanımları sırasında doldurulmalıdır.
- \* Bu form, tedavi süresince altı ayda bir doldurulmalıdır.
- \* Hasta başlangıçta ve ilaç kullanılış süresince enfeksiyon riski yönünden reçete eden bakanlar ve İç Hastalıkları (Çocuklar için Pediatrik Romatoloji veya Pediatrik İmmunoloji veya Pediatrik Enfeksiyon Uzmanı) uzmanlarına yakından izlenmelidir.
- \* Ciddi advers reaksiyon gelişmesi durumunda "TUFAM Bildirim Formu" doldurularak TUFAM'a 35 gün içinde bildirilmelidir. (Adres: S.B. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Sığılıca Mah.2176. Sok. No:5, Tel: (0312) 218 30 00, 0800 314 00 08; Faks: (0312) 218 35 99; e-posta: tufam@tttek.gov.tr)

İlaçın alındığı eczanenin adı ve adresi: .....

- \* ▼ Bu ilaç okunmaya elverişlidir. Bu ilaça yeni güvenlik bilginin hızlı olarak bulaştırılması sağlanarak; sağlık mesleği mensuplarının ilgili advers reaksiyonların bildirimleri beklenmektedir. Başvularına yapılması, ilaça yeni/yüksek dozda/uzun süreli olarak alınmasına dikkat sağlanmalıdır.

## ▼ NATALİZUMAB\* GÜVENLİK İZLEM FORMU

Hastanın adı, soyadı:			
Hastanın yaşı ve cinsiyeti:			
Hastanın tanısı ve tanı tarihi:			
Hastanın adı ve hastanın doya numarası:			
Bu tedavi öncesinde ilgili tanı ve enfeksiyon için kullanılan ilaçlar:			
Natalizumab tedavisini enfekte kılan durum:			
	Tarih	JCV İndeksi	Beyin MRG'de kuşkulu lezyon
Uygulama öncesi			
8. uygulama sonrası			
12. uygulama sonrası			
Formun doldurulma tarihi: .....			
<ul style="list-style-type: none"> <li>Hasta, enfeksiyon, progresif multifokal lökosefaloziti (PML) ve aktif malignite yönünden değerlendirilmiş, eşleri ve bakıcıları da dahil olmak üzere sürü komün riskler hakkında uyarılmıştır.</li> </ul>			
İmza Adı Soyadı (Kaşe) Reçete Eden Hekim		İmza Adı Soyadı (Kaşe) İÇ Hastalıkları veya Enfeksiyon Hast. Uzmanı	

\*Bu form, tedavi başlamadan önce ve tedavi süresince yolda bir kez doldurulmalıdır.

\*Hasta başlangıçta ve ilaç kullandığı sürece enfeksiyon riski yönünden reçete eden hekim, iç hastalıkları uzmanı veya enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafından yakından izlenmelidir.

\*Ciddi advers reaksiyon gelişmesi durumunda "TUFAM Bildirim Formu" doldurularak TUFAM'a 15 gün içinde bildirilmelidir. (Adres: S.B. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Söğütözü Mah.2176-Sok. No:5, Tel: (0312) 218 30 00, 0800 314 00 08; Faks: (0312) 218 35 99; e-posta: tufam@ttick.gov.tr)

Hasta alındığı rezervuarın adı ve adresi: .....

▼Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçten yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak değerlendirilmesini sağlarken, Sağlık Bakanlığı mensuplarının yabanci advers reaksiyonlarını bildirmeleri beklenmektedir. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlamaktadır.



Hastanın adı, soyadı:
Hastanın yaşı ve cinsiyeti:
Hastane adı ve hastanın doçya numarası:
Hastanın tanısı ve tarihi:
Bu tedavi öncesinde ilgili tani ve endikasyon için kullanılan ilaçlar:

..... tedavisini engelleyen durum:

Reglasyonda tüberküloz değerlendirilmesi PPD:..... Akciğer grafisi:.....

INH profilaksisi yapılsaydı başlangıç ve bitim tarihi:.....

Malign veya pre-malign hastalık öyküsü:.....

	Tarih	Verilen doz	Olusan advers etkiler	Elde edilen olumlu etkiler	Birlikte kullanılan ilaçlar
1. uygulama					
3. aydaki cevap					
Kaçınıcı uygulama olduğu .....					

Formun doldurulma tarihi: .....

- Hastada balen klinik olarak aktif tüberküloz veya malignite bulunmamaktadır.
- Hasta, fungal enfeksiyon gelişimi riski yönünden değerlendirilmiştir.
- Hasta, ilacın tüberküloz, lenfoma ve malignite dahil riskleri konusunda uyarılmıştır.
- Bu formda yer alan ilaçların uygulanması için uygun adımları yapıldığı önerilmiştir.
- Tosifuzonun tedavisi olacak hastalar, komple divertikülit belirtisi olabilecek karın ağrısı gibi semptomlar açısından uyarılmıştır.
- ..... tedavisi alınmasında medikal sakınca yoktur.

..... İmza Adı Soyadı (Kaşe) Reçete Eden Hekim	..... İmza Adı Soyadı (Kaşe) İç Hastalıkları Uzmanı veya Çocuk Hastalıkları Uzmanı	..... İmza Adı Soyadı (Kaşe) Göğüs Hastalıkları Uzmanı veya Enfeksiyon Hastalıkları Uzmanı
---	---	---

\* Bu form abatasept, adalimumab, etanersept, iksekizumab, infliximab, golimumab, guselkumab, kanakinumab, risankizumab, sekukinumab, sertolizumab, tosifuzonab ve ustekinumab için kullanılmaktadır.

\* Bu form, tedavi süresince üç ayda bir doldurulmalıdır.

\* Hasta başlangıçta ve ilaç kullanıldığı sürece tüberküloz, fungal enfeksiyon, lenfoma ve malign hastalıkların gelişimi yönünden reçete eden hekimler ile göğüs hastalıkları (veya enfeksiyon hastalıkları) ve iç hastalıkları (çocuklar için çocuk hastalıkları) uzmanlarıyla yakından izlenmelidir.

\* Bu form adalimumabın orta üveit haricindeki endikasyonlarında kullanımı içindir.

\* Ciddi advers etki gelişmesi durumunda "TUFAM Bildirim Formu" doldurularak TUFAM'a 15 gün içinde bildirilmelidir. (Adres: S.B. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu Sağlıkta Mah.2176. Sok. No:5, Tel: (0312) 218 30 00, 0800 314 00 08; Faks: (0312) 218 35 99; e-posta: tufam@titck.gov.tr)

İlacın alındığı eczanenin adı ve adresi:.....

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu ilacın yeni güvenlik bilgileri hızlı olarak değerlendirilmesini sağlayacaktır. Sağlık bakanlığı tarafından şüpheli advers reaksiyonları bildirmeleri beklenmektedir. Raporları yapılması, ilacın güvenli kullanımını destekli olarak izlenmesini olumlu sağlar.

# Risk tayini

İmmünosupresif ajanın

- ✓ etki mekanizması
- ✓ dozu
- ✓ tedavi süresi



# Bireyselleştirilmiş risk tayini

## Hastaların anamnezinde neler sorgulanmalı?

- Hastada enfeksiyonlara yatkınlık oluşturan risk faktörleri daha önceki biyolojik ajan kullanımı
- Kullandığı diğer ilaçlar
- Bağışıklama durumu
- HBV, HCV, HIV/AIDS varlığı
- Tüberküloz geçmişi, aktif tüberkülozlu hasta ile temas öyküsü değerlendirilmeli

## Hastadan hangi tetkikler istenmeli?

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

Hasta “**periyodik takibe**” alınmalı



# Genel tarama testleri

- Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE)
- Hepatit B (HBV)
- Hepatit C (HCV)
- İnsan immünyetmezlik virüsü (HIV)

+Her bir biyolojik ajan için spesifik test önerileri

- Biyolojik ajan kullanan hastalarda tüberküloz hastalığı değerlendirilmesi
- Biyolojik ajan kullanan hastalarda hepatit B enfeksiyonuna yaklaşım
- Biyolojik ajan kullanan hastalarda hepatit C enfeksiyonuna yaklaşım
- HIV ile enfekte bireylerde biyolojik ajan kullanımına yaklaşım
- Biyolojik ajana göre özelleştirilmiş yaklaşım
- Biyolojik ajan kullanan hastalarda bağışıklama

# Biyolojik ajan kullanan hastalarda tüberküloz hastalığı değerlendirilmesi

- Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTBE) varlığı araştırılmalı



Altın standart bir yöntem yok

❖İnterferon gama salınım testleri (IGST)

❖Tüberkülin cilt testi (TDT)

+Akciğer görüntülemesi (PA AC grafi)



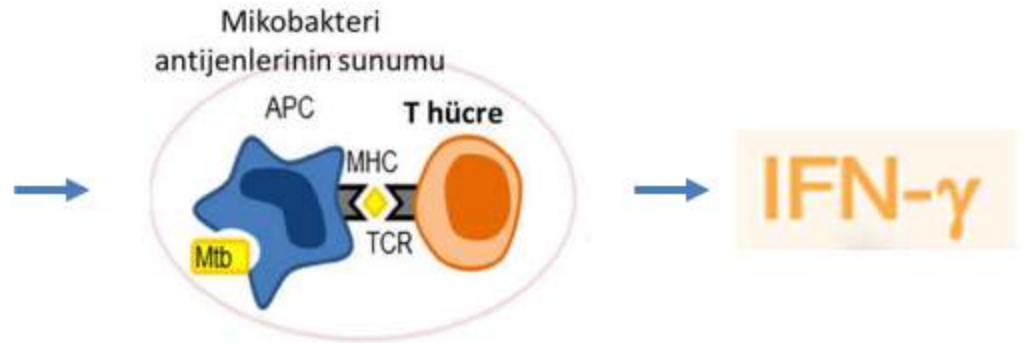
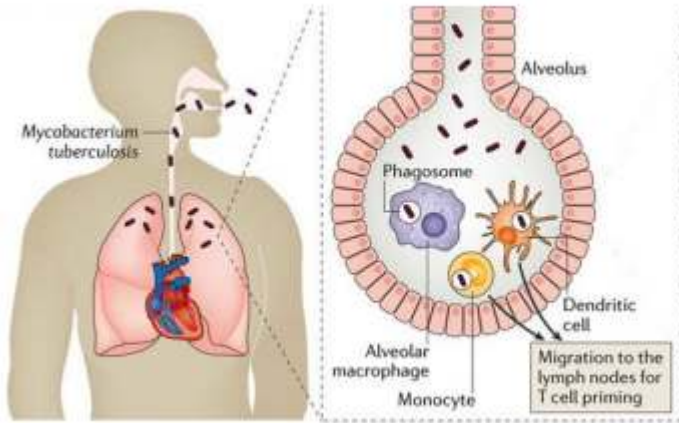
# Güncel tanımlama

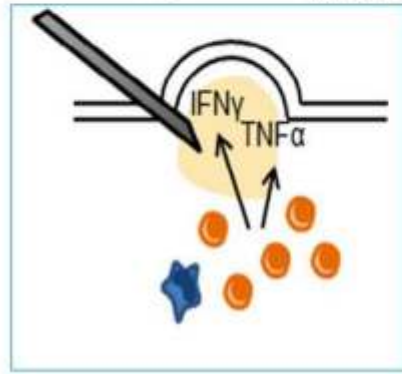
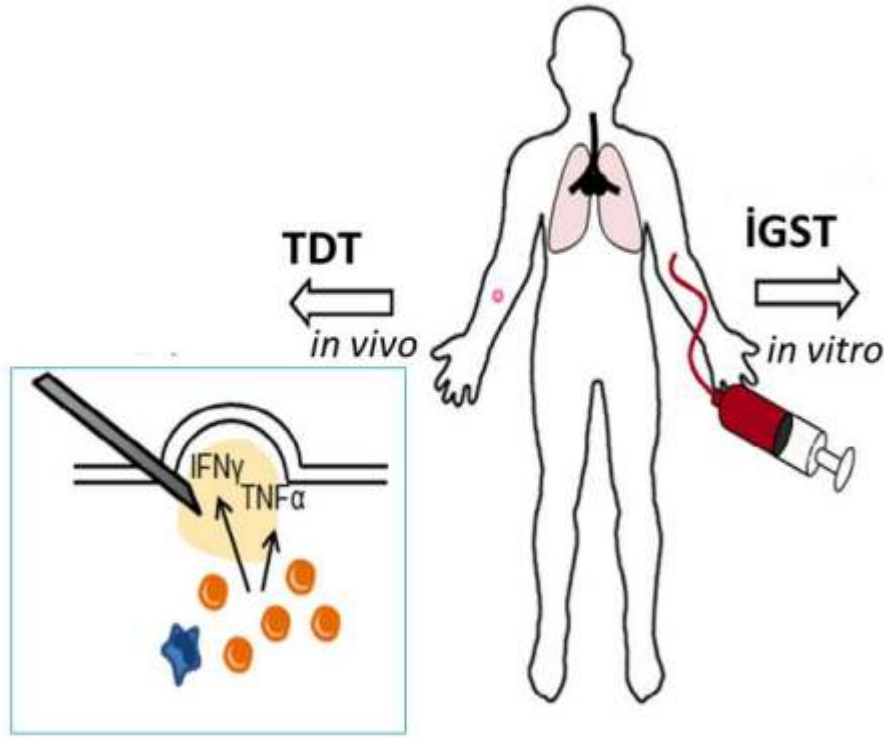
Latent tüberküloz enfeksiyonu  Tüberküloz enfeksiyonu

Aktif tüberküloz

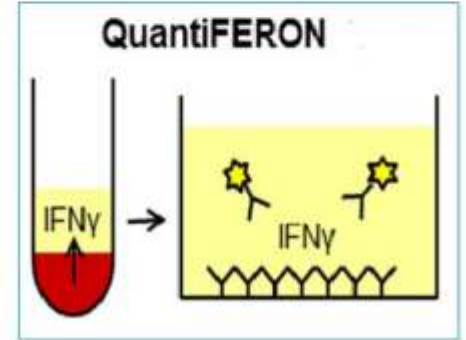
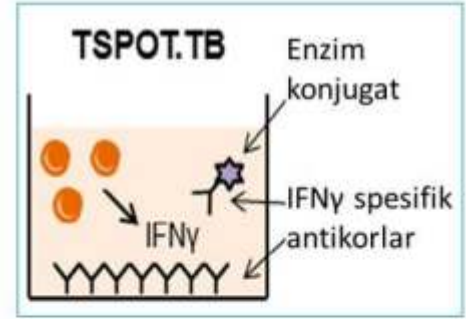
Aktif tüberküloz enfeksiyonu  Tüberküloz hastalığı

Aktif tüberküloz hastalığı





**Endurasyon ölçümü**



**IFN- $\gamma$  üretiminin ölçümü**



# Tüberkülin deri testi (TDT)

**Tablo 1.** Ülkemizde TDT değerlendirme kriterleri (9)

## BCG'lielerde

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

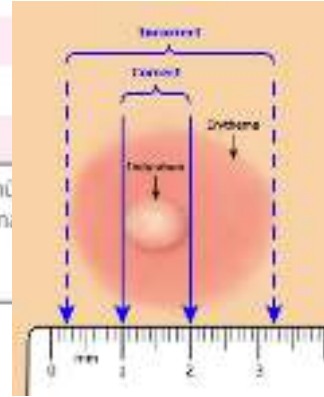
## BCG'sizlerde

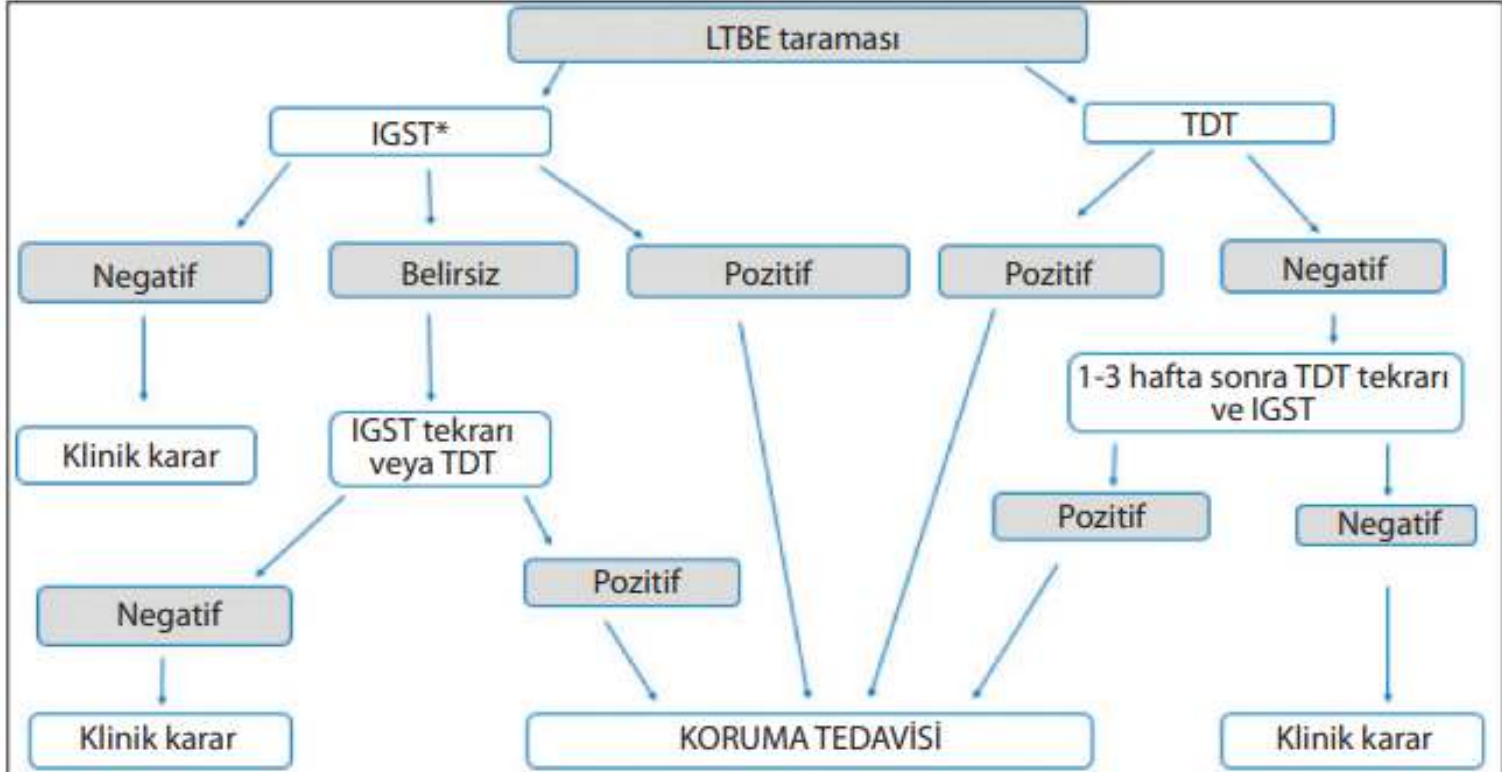
0-5 mm*	Negatif kabul edilir
6-9 mm*	Negatif kabul edilir (TDM'lere bağlı olabilir)
10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir

**Bağışıklığı 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. Sönme bağışıklık yanıtının yeniden hatırlanması nedeniyle bu ikinci test güçlendirici (booster) etki yapar. İkinci test sonucu değerlendirilir ve kaydedilir. Bu uygulama çok periyodik tarama yapılacak kişilerin başlangıç testinde uygulanır.

\*\* TDM: Tüberküloz dışı mikobakteri





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

\* İmmünoşüpresif hastalarda ve psöriazislielerde öncelikle IGST tercih edilir.

- Bu testlerin aktif tüberküloz enfeksiyonu tanısında ve öngörüsünde duyarlılığı düşük
- İmmünsüprese hastalarda TDT ve IGST bu testlerin duyarlılığı düşük
- LTBE ve aktif TB hastalığı ayırımı yapamazlar
- **LTBE tedavisi başlamadan önce, hastada aktif tüberküloz dışlanmalı**

**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.

Regimen	Dosing
<b>Rifamycin-based regimens<sup>¶</sup> (preferred)</b>	
Rifampin (daily for 4 months; 4R)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rifampin 10 mg/kg (600 mg maximum) orally daily for 4 months</li> </ul>
Isoniazid <sup>Δ</sup> and rifampin (daily for 3 months; 3HR)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Isoniazid 5 mg/kg (300 mg maximum) orally daily for 3 months</li> <li>Rifampin 10 mg/kg (600 mg maximum) orally daily for 3 months</li> </ul>
Isoniazid <sup>Δ</sup> and rifapentine (weekly for 3 months; 3HP)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Isoniazid (orally once weekly for 3 months; direct observation is preferred): <ul style="list-style-type: none"> <li>15 mg/kg, rounded up to the nearest 50 or 100 mg; 900 mg maximum</li> </ul> </li> <li>Rifapentine (orally once weekly for 3 months; direct observation is preferred): <ul style="list-style-type: none"> <li>10 to 14 kg: 300 mg</li> <li>14.1 to 25.0 kg: 450 mg</li> <li>25.1 to 32.0 kg: 600 mg</li> <li>32.1 to 49.9 kg: 750 mg</li> <li>≥50 kg: 900 mg maximum</li> </ul> </li> </ul>
<b>Alternative regimens</b>	
Isoniazid <sup>Δ</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Isoniazid 5 mg/kg (300 mg maximum) orally daily for 9 months<sup>◊</sup></li> <li>Isoniazid 5 mg/kg (300 mg maximum) orally daily for 6 months<sup>◊</sup></li> <li>Isoniazid 15 mg/kg (900 mg maximum) orally twice weekly<sup>§</sup> for 9 or 6 months</li> </ul>
Levofloxacin <sup>†</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Levofloxacin 10 to 15 mg/kg (maximum dose 750 mg) orally daily</li> </ul>

\*\*\*Daha iyi tamamlanma oranları ve daha az toksisite

uptodate



- Aktif TB, biyolojik ajan tedavisine başlanmadan önce uygun şekilde tedavi edilmelidir
- LTBE koruyucu tedavisinin ise biyolojik ajan tedavisine başlanmadan önce en az 1 ayının tamamlanmış olması önerilir  
(Singh JA, et al. Arthritis Rheumatol. 2016;68:1–26.)
- LTBE tedavisi ile aktif TB gelişme riski %90 oranında azaltılabilir  
(G W Comstock, Int J Tuberc Lung Dis. 1999;3(10):847.)
- INH profilaksisinin koruyucu etkisinin 19 yıldan daha uzun süre devam ettiği gösterilmiştir  
(G W Comstock, et al. Am Rev Respir Dis. 1979;119(5):827.)

- Profilaksi bitiminde TDT'nin deđişime beklenmez
- Daha önce profilaksi almış kişilerde aktif TB ile temas durumunda tekrar profilaksi önerilebilir
- Aktif TB ile teması olan immünosüpresif bireyler -IGST ve TDT negatif olsa bile- INH profilaksisi yönünden değerlendirilmeli

- Çoklu ilaca dirençli TB hastaları ile temas eden biyolojik ajan kullanıcılarınının LTBE tedavisi için Sağlık Bakanlığı tarafınca belirlenen referans merkezlere yönlendirilmesi uygun



Bir olgu molası..



**T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI**  
İSTANBUL  
İL SAĞLIK MÜDÜRLÜĞÜ  
Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank  
Eğitim ve Araştırma Hastanesi

**Dr. Ülkü Demirtaş Yavuz**

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

**Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği**

**EKMUD-İstanbul Günleri-Aralık 2024**

## Disseminated Tuberculosis Associated With Adalimumab Therapy

Marinha Silva<sup>a, b</sup>, Joana Braga<sup>a</sup>, Cristiana Fernandes<sup>a</sup>, Jose Miguel Ferreira<sup>a</sup>, Cristina Marques<sup>a</sup>, Carina Costa Silva<sup>a</sup>, Carla Lemos Costa<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Internal Medicine Department, Hospital Santa Maria Maior, Barcelos, Portugal

<sup>b</sup>Corresponding Author: Marinha Silva, Rua Padre Francisco Rodrigues, no. 1880, 4800-606, Santa Eufemia de Prazeres, Guimaraes, Portugal

62 yaşında erkek hasta, 5 aydır devam eden

- Yorgunluk, güçsüzlük
- Ateş yüksekliği
- Gece terlemesi
- Kilo kaybı

# Özgeçmiş

- DM
- HT
- Dislipidemi
- Psöriatik artrit

- ❖ 5 yıldır adalimumab tedavisi
- ❖ Tedavi öncesi ve 4. yılda yapılan IGST testleri negatif
- ❖ Daha önce PPD yapılmamış
- ❖ Kardeşinde kemik TBC öyküsü var

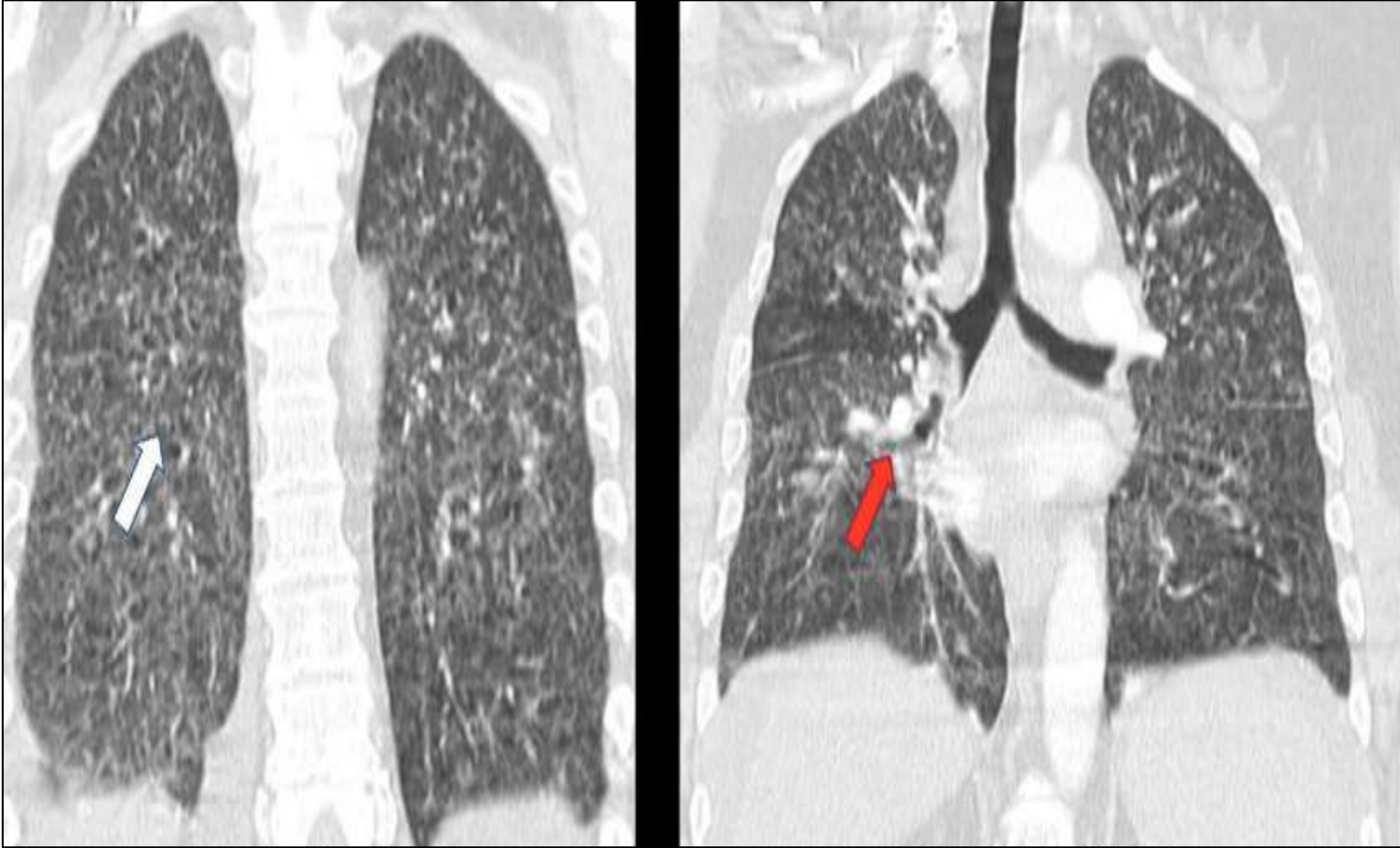
## Hastanın fizik muayenesinde

- Ateş subfebril
- Mukozaları soluk
- Batında hassasiyet mevcut, asit (+)
- Diğer sistemik muayene bulguları doğal

## Hastanın laboratuvar tetkikleri

- ❖ Lökosit sayısı 9500 mm<sup>3</sup>
- ❖ CRP 9.5 mg /dL
- ❖ Sedim 90 mm/h





- Akciğer BT bilateral mikronodüler patern ve multipl adenopatiler



- Abdomen BT: Peritonda heterojenite ve asit

## **Bronkoalveoler lavaj (BAL)**

Aside dirençli basil (ARB) negatif, PCR pozitif

## **Parasentez örneđi**

Adenozin Deaminaz (ADA) normalin 2.5 katı  
yüksek

\*Güncel IGST testi pozitif

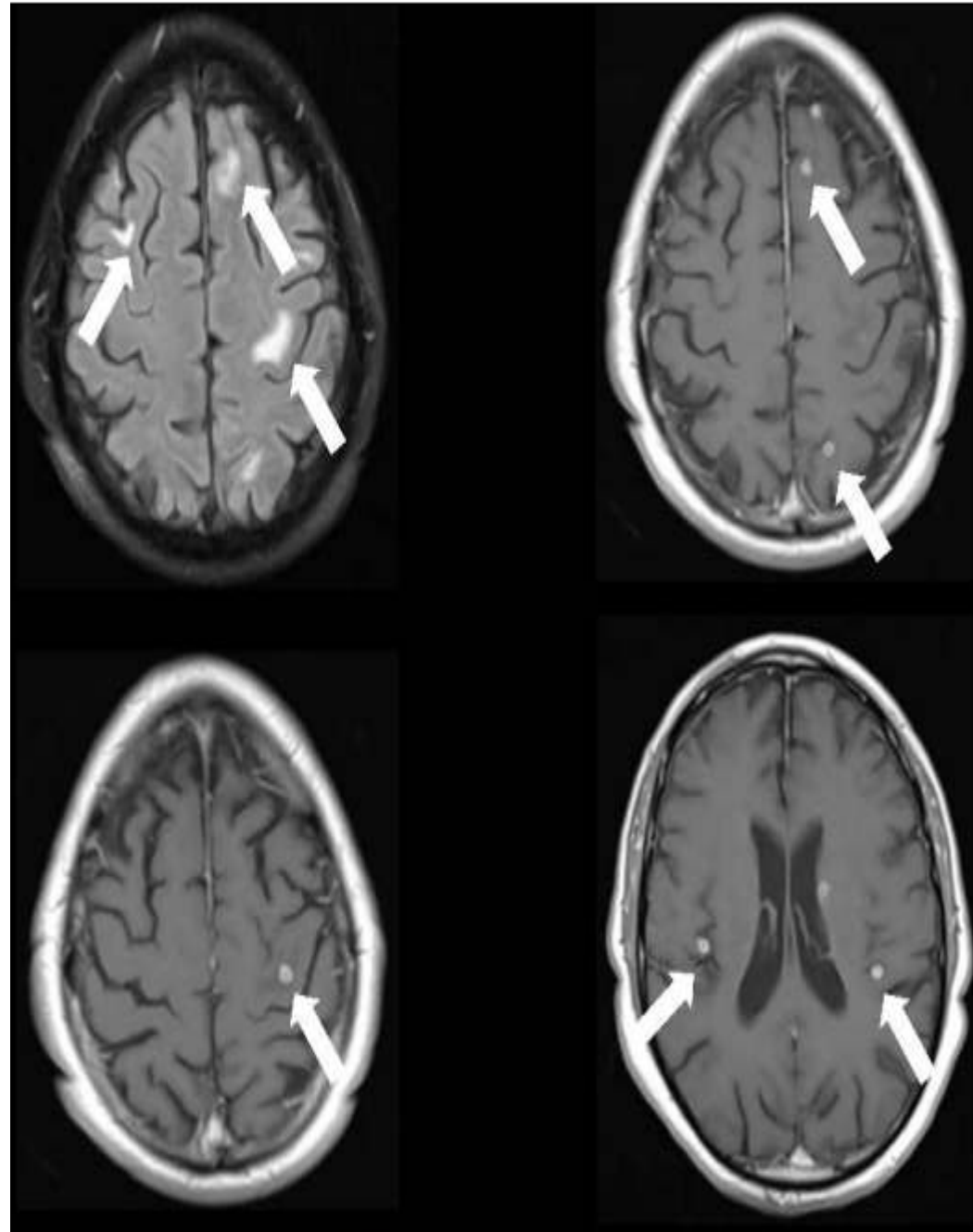
\*Adalimumab tedavisi kesilmiş

\*Dörtlü antitüberküloz tedavi başlanmış

## Hastane yatışının 17. günü

Hafıza kaybı ve mental yavaşlama

**MRI:** Her iki serebral hemisfer boyunca dağılmış, yaklaşık 5mm boyutunda, çevresinde vazojenik ödemin eşlik ettiği, halka şeklinde kontrast tutan kortikal subkortikal lezyonlar, **tüberküлом**



## Lomber ponksiyon (LP)

- ❖ Hücre sayımı: 23 hücre/mm<sup>3</sup>
- ❖ Hücre tipi: PNL hakimiyeti
- ❖ Protein: 84 mg/dL
- ❖ Glukoz: 52 mg/dL
- ❖ ADA, ARB negatif
- ❖ *M. tuberculosis* PCR negatif

MSS tüberkülozu tanısıyla mevcut tedaviye 1 mg/kg prednizolon ekleniyor

- Tüberküloz tedavisinin 18. gününden sonra hastanın ateşı yok
- Kortikosteroid azaltılarak kesiliyor
- Tüberküloz tedavi süresi 12 aya tamamlanıyor
- Adalimumab tedavisi değiştirilerek tekrar başlanmıyor






# Biyolojik ajan kullanan hastalarda hepatit B enfeksiyonuna yaklaşım

- Biyolojik ajan tedavisine başlanmadan önce hastalarda hepatit B serolojisi taranır, seronegatif bireylere aşılama önerilir
- Seropozitif hastada immunsupresyon durumunda kontrolsüz viral replikasyon gelişebilir; hepatit B reaktivasyonu (HBVr), karaciğer yetmezliği ve ölüme kadar giden ciddi klinikle seyredebilir
- Risk grubundakilere profilaktik antiviral tedavi başlanarak HBV reaktivasyonunun önlenmesi mümkün



## APASL clinical practice guideline on hepatitis B reactivation related to the use of immunosuppressive therapy

George Lau<sup>1,2</sup>  · Ming-Lung Yu<sup>3</sup> · Grace Wong<sup>4</sup> · Alexander Thompson<sup>5</sup> · Hasmik Ghazinian<sup>6</sup> · Jin-Lin Hou<sup>7</sup> · Teerha Piratvisuth<sup>8</sup> · Ji-Dong Jia<sup>9</sup> · Masashi Mizokami<sup>10</sup> · Gregory Cheng<sup>2,11</sup> · Guo-Feng Chen<sup>12</sup> · Zhen-Wen Liu<sup>13</sup> · Oidov Baatarkhuu<sup>14</sup> · Ann Lii Cheng<sup>15</sup> · Woon Leung Ng<sup>16</sup> · Patrick Lau<sup>1</sup> · Tony Mok<sup>17</sup> · Jer-Ming Chang<sup>18</sup> · Saeed Hamid<sup>19</sup> · A. Kadir Dokmeci<sup>20</sup> · Rino A. Gani<sup>21</sup> · Diana A. Payawal<sup>22</sup> · Pierce Chow<sup>23</sup> · Joong-Won Park<sup>24</sup> · Simone I. Strasser<sup>25</sup> · Rosmawaiti Mohamed<sup>26</sup> · Khin Maung Win<sup>27</sup> · Tanwandee Tawesak<sup>28</sup> · Shiv Kumar Sarin<sup>29</sup> · Masao Omata<sup>30,31</sup>

Received: 29 March 2021 / Accepted: 20 July 2021 / Published online: 24 August 2021

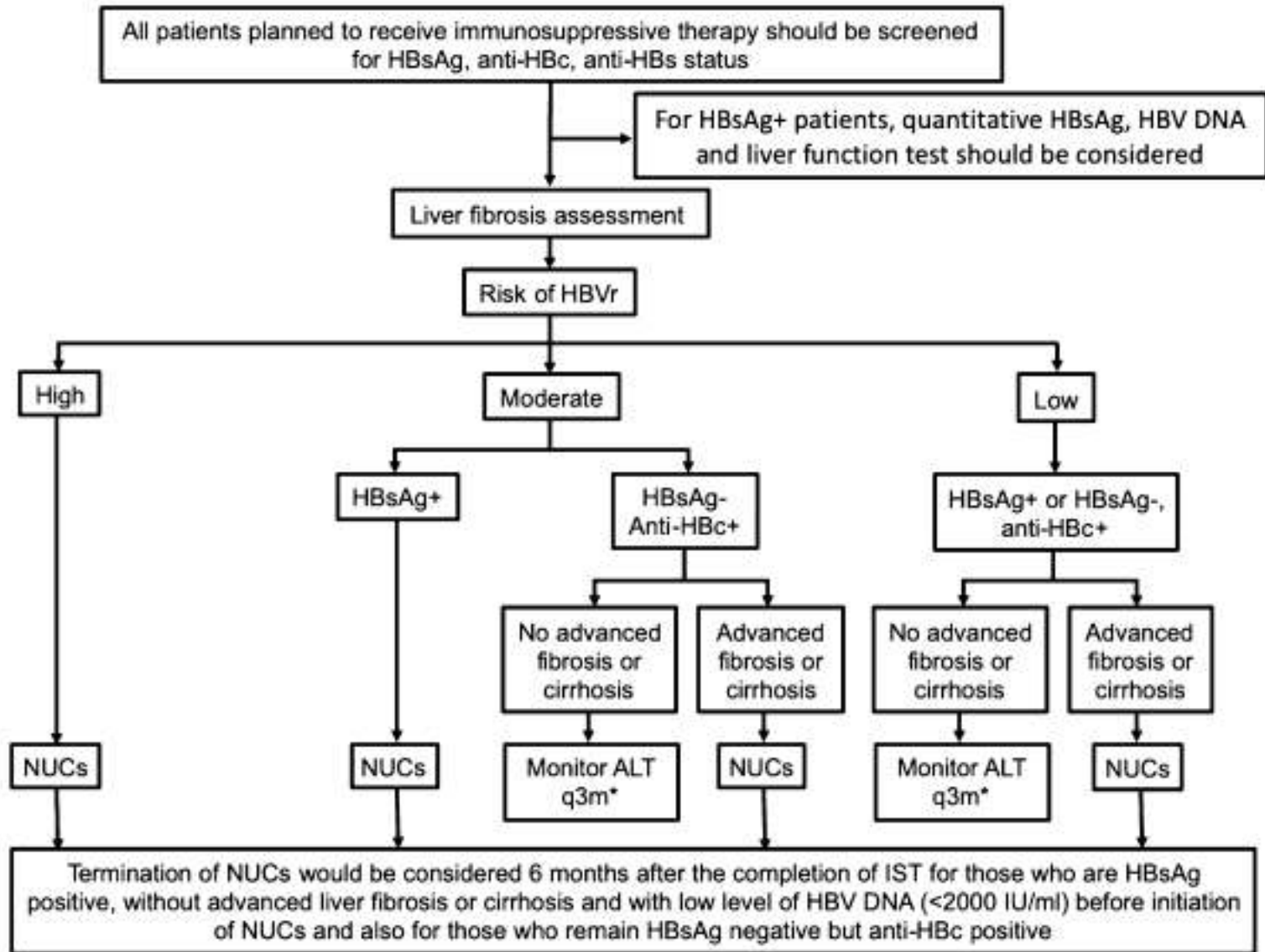
© Asian Pacific Association for the Study of the Liver 2021

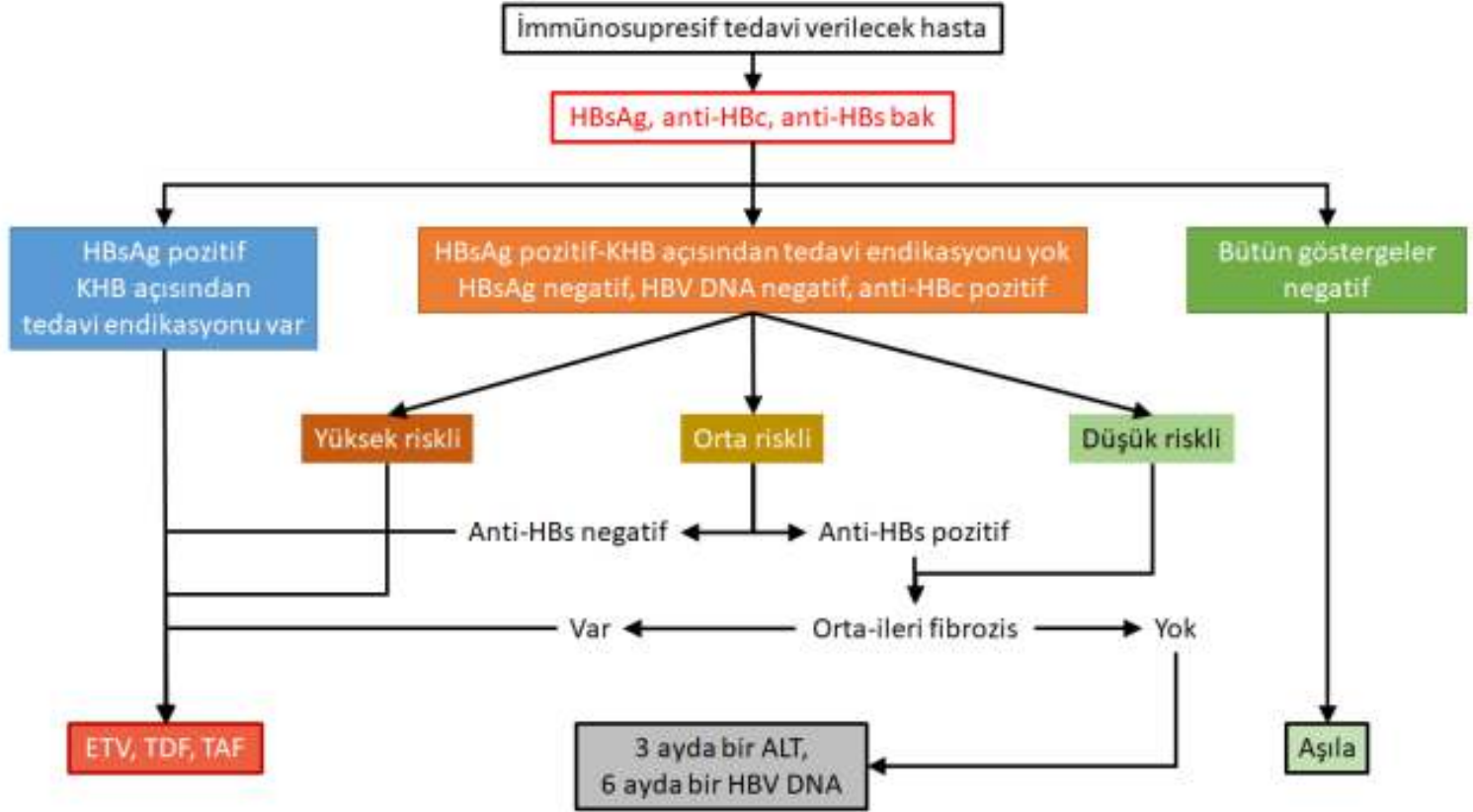
## HBVr ile ilişkili üç temel risk faktörü vardır:

- 1) **Konak faktörleri:** erkek cinsiyeti, ileri yaş, siroz varlığı ve biyolojik ajanla tedavi edilen hastalığın türü (Kemik iliği nakli veya solid organ nakli gibi)
- 2) **HBV virolojik faktörleri:** HBsAg seropozitifliği, yüksek bazal HBV DNA seviyeleri, HBeAg seropozitifliği ve HBV enfeksiyonu iyileşen hastalarda anti-HBs yokluğu veya HCV, HDV veya HIV ile birlikte enfeksiyon
- 3) **İmmünyüpresyonun türü ve derecesi:** Rituksimab ve ofatumumab, antrasiklin gibi anti B hücre ajanı tedavileri, doksorubisin ve epirubisin gibi türevler, orta (10-20 mg/gün) veya yüksek doz ( $\geq 20$  mg/gün) prednizon  $\geq 4$  hafta süreyle tedavi, steroid içeren kemoterapi, ve infliximab ve etanersept gibi TNF-inhibitörleri

**Table 4** Risk stratification of HBV reactivation among HBsAg-positive patients and HBsAg-negative/anti-HBc-positive patients

Risk level	HBV serology	
	HBsAg( +)	HBsAg(-)/anti-HBc( +)
High (> 10%)	<p>Anti-CD20 monoclonal antibodies: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab</p> <p>Steroid (high dose) <math>\geq 20</math> mg/day for <math>\geq 4</math> weeks</p> <p>Anti-TNF agents with higher potency: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab</p> <p>Anthracyclines</p> <p>Hematopoietic stem cell transplantation (both allogeneic and autologous)</p> <p>DAA for HBV/HCV coinfection (high risk in meta-analysis and prospective study), except non-cirrhotics with HBsAg &lt; 10 IU/ml</p> <p>Immune Checkpoint inhibitors (moderate to high risk):</p> <p>Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab</p> <p>Anti-PD-L1: atezolizumab</p> <p>Anti-CTLA-4: ipilimumab</p> <p>Tyrosine kinase inhibitors (moderate-to-high): Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Afatinib</p>	<p>Anti-CD20 monoclonal antibodies: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab</p> <p>Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation</p>
Moderate (1–10%)	<p>Cytotoxic chemotherapy (except anthracyclines)</p> <p>Anti-TNF agents with lower potency: Etanercept</p> <p>Steroid (median dose): 10–20 mg/day for <math>\geq 4</math> weeks</p> <p>Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab</p>	<p>Anthracyclines</p> <p>Autologous hematopoietic stem cell transplantation</p> <p>Anti-TNF agents with higher potency: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab</p> <p>Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab</p>
Low (< 1%)	<p>Methotrexate</p> <p>Azathioprine</p> <p>Steroid (low dose &lt; 10 mg/day)</p> <p>DAA for HBV/HCV coinfection for non-cirrhotic patients with HBsAg &lt; 10 IU/ml</p>	<p>Cytotoxic chemotherapy (except anthracyclines)</p> <p>Steroid (high dose) <math>\geq 20</math> mg/day</p> <p>Anti-TNF agents with lower potency: Etanercept</p> <p>Tyrosine kinase inhibitors Imatinib, Nilotinib, Dasatinib</p> <p>DAA for HCV</p>
Uncertain (More studies needed, no prophylaxis recommendation until further evidence)	<p>Abatacept</p> <p>Tocilizumab</p> <p>Ibrutinib</p> <p>Alemtuzumab</p> <p>Natalizumab</p> <p>Ocrelizumab</p> <p>Ibritumomab</p>	<p>Immune Checkpoint inhibitors</p> <p>Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab</p> <p>Anti-PD-L1: atezolizumab</p> <p>Anti-CTLA-4: ipilimumab</p>





- Antiviral profilaksi için ilk seçenek ajanlar direnç bariyeri yüksek olan **entekavir (ETV)** ve **tenofovir (TDF, TAF)** gibi potent antivirallerdir
  - **Başlama zamanı:** biyolojik ajan başlanmadan 1-2 hafta önce
  - **Profilaksi süresi:** AASLD, AGA ve EASL kılavuzları biyolojik ajan kesildikten sonra en az 6-12 ay(anti B hücre ajanı ise) daha devam
- \*\*\*Rituksimab gibi yüksek riskli ilaçlar kullanılmış ise biyolojik ajan kesildikten sonra en az 18-24 ay daha antiviral profilaksiye devam, sonrasında yakın izlem
- Rituksimabın kesilmesinden 24 ay sonra HBV reaktivasyonu rapor edilmiştir

- Orta risk grubundaki HBs Ag -, anti HBc IgG +, anti-HBs + hastalarda alevlenme riski, anti-HBs - olanlara göre daha düşük
- Bu konuda bir meta-analiz anti-HBs titresinin >100 IU/ml olan grupta reaktivasyon riskinin 5 kat azalttığını ortaya koymuştur

(Paul S, et al. Hepatology 2017;66:379-388.)

- HBs Ag + hastalarda HBs Ag -, anti HBc IgG + hastalara göre hepatit B reaktivasyon riski 5 ile 8 kat fazla olup bu hastalarda en önemli belirleyicinin bazal HBV DNA seviyesi olduğu gösterilmiş

(Lau GK, et al. Blood. 2002;99(7):2324-30)

- Anti-HBs pozitifliği olan hastalarda zeminde karaciğerde orta-ileri fibrozis varsa profilaksi yapılması daha güvenli bir yaklaşım

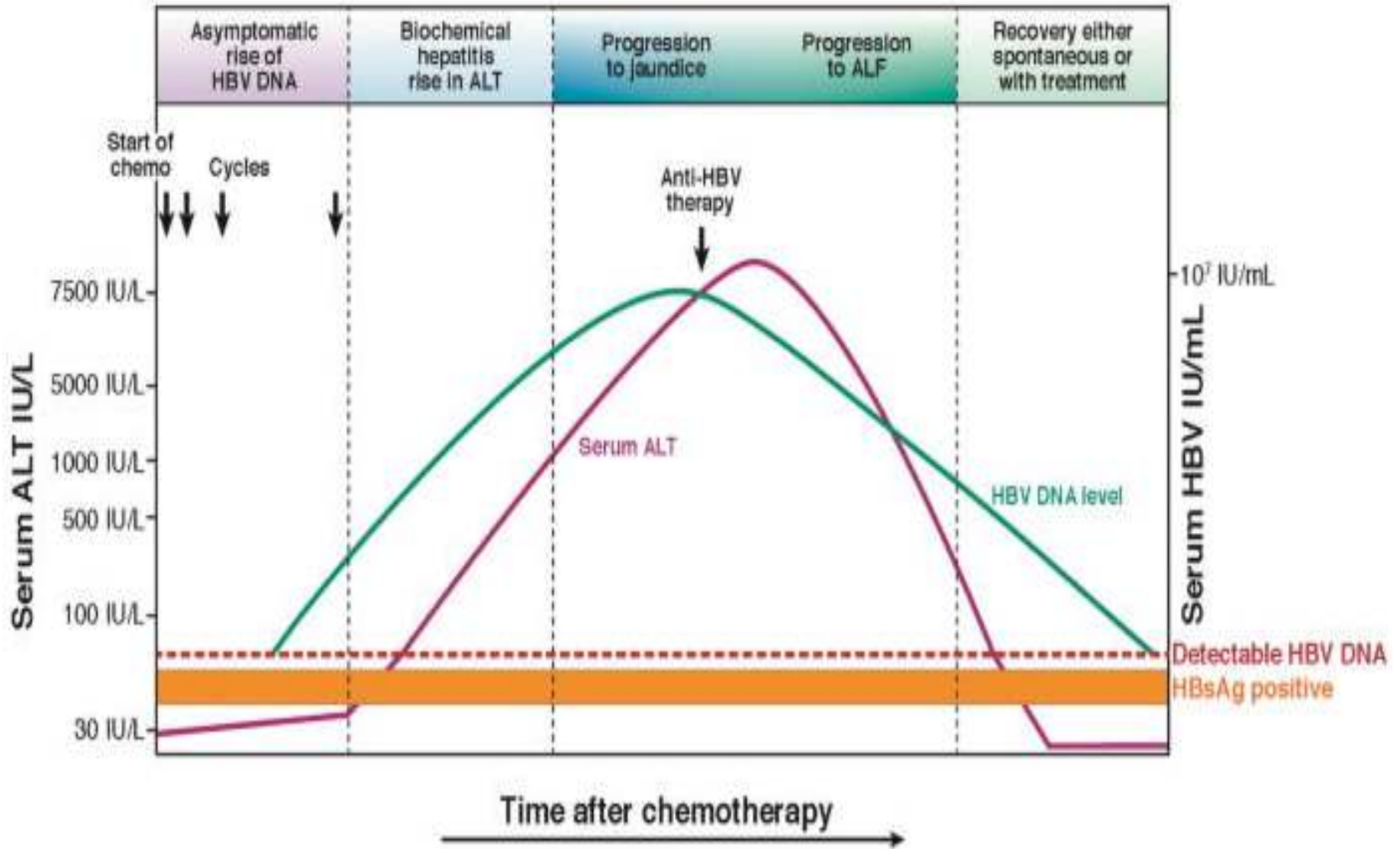
(Lau G, et al. Hepatol Int 2021;15:1031-1048.)



- Antiviral profilaksi **kesildikten sonra** özellikle ilk yıl 3 ayda bir hastalar HBsAg serokonversiyonu, HBV DNA, ALT, AST yükselmesi açısından izlenmeli

# Reaktivasyon gelişirse?

- İlk bulgu: Biyokimyasal ve serolojik göstergeler
- Hastada hepatit semptomları görülebilir
- Önce HBV DNA pozitifleşir, sonra ALT yükselir



# Hepatit B reaktivasyonu

HBsAg pozitif hastalarda:

- ✓ Bazal HBV DNA düzeyinde  $\geq 2$  log (100 kat) artış
- ✓ Önceki tetkiklerde saptanamayan HBV DNA düzeyi olan hastalarda HBV DNA düzeyinin  $>100$  IU/mL olması

- HBsAg negatif, anti-HBc pozitif hastalarda:
  - ✓ HbsAg serokonversiyonu
  - ✓ HBV DNA'nın saptanabilir düzeyde olması

+ **Hepatit alevlenmesi:**

ALT'nin bazal düzeyinin x3 kat üzerine çıkması

sarılık>>>asit >>> ensefalopati >>> karaciğer yetmezliği>>> ölüm

- Reaktivasyon gelişirse **hemen antiviral tedavi** başlanmalı
- Hepatit alevlenmesi eşlik ediyor ise yatış endikasyonu konabilir ve ek destekleyici tedaviler gerekebilir
- Mevcut immünsüpresif tedavinin kesilmesi ya da ertelenmesi önerilmekle birlikte immünsüpresif tedavinin kesilmesi durumunda immün restorasyona bağlı hepatosit hasarı ve hepatit gelişebileceği de akılda tutulmalı

# **Biyolojik ajan kullanan hastalarda hepatit C enfeksiyonuna yaklaşıım**

- Biyolojik ajanlarla tedavi planlanan tüm hastalarda tedavi öncesi Anti-HCV taranmalı; pozitif bulunan hastalarda HCV-RNA bakılmalı

- Bağımsıklık sistemi ciddi şekilde baskılanmış hastalarda – Hemodiyaliz hastaları, nakil alıcılarında ve ilerlemiş HIV enfeksiyonu olanlarda- **yanlış negatif antikor testi** olabilir
- Bu grupta yakın zamandaki hepatit C ye maruziyet riski, açıklanamayan yüksek transaminaz düzeyi vb şüphe varsa **HCV RNA** bakılmalı
- HCV antikor testi reaktif olmasa bile HCV RNA'sı pozitifse HCV enfeksiyonu tanısı konabilir

- Güncel hepatit C tedavisine yaklaşıma baktığımızda terminal dönem kanser hastaları hariç HCV RNA pozitif saptanan herkes hepatit C tedavisi almalı
- Geçirilmiş veya tedavi edilmiş hepatit C enfeksiyonu olan (HCV RNA negatif) biyolojik ajanlarla tedavi alacak hastalarda “profilaktik” antiviral tedavi önerilmez



- Biyolojik ajanlarla tedavi edilen hastalarda hepatit C virüsünün reaktivasyonuna ilişkin veriler hepatit B ye nazaran oldukça sınırlı
- HCV reaktivasyonu ile en sık ilişkili bulunan ajanlar **rituksimab ve yüksek doz steroid** kullanımı
- **Hepatit C reaktivasyonu:** HCV-RNA düzeyinde 1 log<sub>10</sub> IU/mL'den fazla artış  
**+Hepatit alevlenmesi** ( bazal ALT değerinde 3 kat ve üzeri artış)

- Direkt etkili antivirallerin kullanıma girmesi ve yüksek başarısı ile önce hepatit C nin tedavisinin tamamlanması iyi bir tercih olarak görünmekle birlikte **hasta bazlı yaklaşım** gerekir

# HCV RNA pozitif saptanır ise önce hangisi? Biyolojik ajan mı? Direkt etkili antiviral mi?

1. Ardışık tedavi stratejisi: Özellikle inflamatuvar hastalığın akut alevlenmesi ön planda olan hızlı tedavi başlanması gereken hastalar
2. Eş zamanlı tedavi stratejisi: ilaç etkileşimleri değerlendirilmeli. (<https://www.hep-druginteractions.org>). Bu grupta özellikle HCV enfeksiyonuna bağlı kriyoglobulinemik vaskülitli hastalarda veriler mevcut
3. Ters ardışık tedavi stratejisi: Biyolojik ajan başlamadan önce HCV enfeksiyonu tedavi edilir

- Hepatit C (HCV) enfeksiyonu, otolog kök hücre nakli uygulananlar da dahil olmak üzere bu hastalarda tedavi için kontrendikasyon oluşturmaz
- HCV pozitif hastalarda standart kanser tedavisi, HCV negatif olanlarla karşılaştırıldığında benzer sağkalım oranları mevcut
- HCV enfeksiyonu kemoterapi sırasında artan hepatik toksisite ile ilişkilidir ve interferon içermeyen anti-HCV tedavisinin mevcut olması nedeniyle viral enfeksiyonun eş zamanlı olarak tedavi edilmesi uygun olabilir

- Biyolojik ajan kullanan hepatit C'li hastalarda karaciğer fonksiyon testlerinin 3 ayda bir takibi önerilir. Viral yük takip sıklığı ile ilgili görüş birliği yoktur. Takip sıklığına, hastaya göre bireysel olarak karar verilmeli
- Ancak rituksimab kullananlarda, kombine immünsüpresif tedavi alanlarda ve kompanse siroz olan hastalarda daha yakın takip önerilmekte

# HIV ile enfekte bireylerde biyolojik ajan kullanımına yaklaşıım

- Bir biyolojik ajan başlamadan önce HIV enfeksiyonu için risk faktörlerinin sorgulanması ve anti HIV testi yapılması önerilmekte
- HIV ile enfekte bireylerde biyolojik tedavilerin inflamatuvar hastalıklarda kullanımına dair klinik veriler büyük ölçüde olgu sunumu ile sınırlı
- Mevcut literatürde biyolojik ajan tedavisinin HIV enfeksiyonu seyrinde negatif bir immünolojik veya virolojik sonucu tanımlanmamakla birlikte, tedavi başarısı enfekte olmayan bireylere benzer öngörülmekte

- HIV enfeksiyonu kontrol altındaysa (CD4 + hücre sayısı  $> 200$  hücre/mm<sup>3</sup> ve viral yük tespit edilemez ise) ART ve biyolojik ajan ilaç etkileşimi muhakkak bakılmalı

# Biyolojik ajana göre özelleştirilmiş yaklaşım

- Tümör Nekroz Faktörü (TNF)-alfa inhibitörleri (TNFi)
- Anti-T hücre ajanı: Abatasept
- Anti-B hücre ajanları
- Janus kinaz (JAK) inhibitörleri
- İnterlökin (IL)-1 inhibitörleri
- IL-4 inhibitörleri
- Diğer IL inhibitörleri (IL-6, IL-12, IL-17, IL-23)
- İntegrin inhibitörleri
- Sfingosin 1 fosfat reseptör modülatörleri
- Kompleman yolu inhibitörleri



# Tümör Nekroz Faktörü (TNF)-alfa inhibitörleri (TNFi)

- TNF-alfa doğal bağışıklığın en önemli sitokinlerinden biri
- TNF makrofajların, fagozomların aktivasyonu ve granülomların oluşumunda rol alır
- TNFi tedavileri, bağışıklık sisteminin hücre içi patojenleri temizleme ve patojenleri granülomlarda hapsetme kapasitesini bozar
- Hücre içi patojenler ve granülomlarda sekestrasyon yoluyla kontrol edilen patojenler tarafından enfeksiyona zemin hazırlar

Medication	Effect on immune system	Associated infections*
<b>TNFi</b>		
Infliximab	Inhibits macrophage activation and granuloma formation and function	Bacterial: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tuberculosis<sup>◊</sup> and other mycobacterial infections</li> <li>▪ <i>Listeria monocytogenes</i></li> <li>▪ <i>Nocardia</i> spp.</li> <li>▪ <i>Legionella</i> spp.</li> </ul> Viral: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HBV</li> <li>▪ HCV</li> <li>▪ Herpes zoster virus</li> </ul> Fungal: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Endemic mycoses</b> (histoplasmosis, blastomycosis, coccidioidomycosis, paracoccidioidomycosis, talaromycosis)</li> <li>▪ Candidal infections</li> <li>▪ Cryptococcal infection</li> <li>▪ Aspergillosis</li> </ul> Parasitic: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Toxoplasma gondii</i> (rare)</li> </ul>
Etanercept <sup>◊</sup>		
Adalimumab		
Certolizumab pegol		
Golimumab		

# Anti-T hücre ajanı: Abatasept

- Antijen sunan hücreler üzerindeki CD80/CD86 ile rekabetçi bir şekilde etkileşime girerek, CD28 eksprese eden T hücrelerinin bağlanmasını bloke eder
- T hücresi aktivasyonunu ve proinflamatuvar sitokin salınımını önler

## Anti-T cell agents

Abatacept

Inhibits CD80/CD86, thus preventing suppression of regulatory T cell activity

Bacterial:

- Tuberculosis and other mycobacterial infections

Viral:

- Hepatitis B virus
- Hepatitis C virus
- EBV and CMV

# Anti-B hücre ajanları (CD20 inhibitörleri)

- B hücreleri üzerindeki CD20 reseptörüne bağlanır, böylece B hücresi apoptozuna yol açar
- Bu ajanlardan **belimumab**, B hücrelerini tüketmek yerine aktivasyonunu önlediği için diğerlerine nazaran daha az enfeksiyon riski taşır

Medication	Effect on immune system	Associated infections*
Rituximab	Induces apoptosis of CD20+ B cells leading to disruption of B and T cell interaction.	Bacterial: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tuberculosis and other mycobacterial infections</li> </ul> Viral: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>HBV</b></li> <li>▪ HCV</li> <li>▪ EBV and CMV</li> <li>▪ Herpes zoster virus</li> <li>▪ COVID-19 (except belimumab)</li> <li>▪ <b>PML (JCV reactivation) (only rituximab)</b></li> </ul> Fungal: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endemic mycoses</li> <li>▪ Cryptococcal infection</li> <li>▪ <b><i>Pneumocystis pneumonia</i> (only rituximab)◊</b></li> </ul>
Ocrelizumab		
Ofatumumab		
Belimumab	Prevents stimulation of B cells but does not deplete them as the other agents do, leading to less risk of severe infection.	

+obinutuzumab, inebilizumab

- **Hepatit B'nin reaktivasyonu için en yüksek riskli grup!** (\*rituksimab)
- Seropozitif hastalarda mümkün olduğunca anti-B hücre ajanlarından kaçınmalı
- Bir anti-B hücre ajanıyla tedavi gerekliyse, HBV reaktivasyonunu önlemek için tedaviden önce HBV profilaksisi başlanmalı

- SARS-CoV-2 enfeksiyonu, anti-B hücre ajanları kullananda daha ciddi seyredebilir
- Bu ajanların COVID-19 ile ilişkili hastaneye yatış ve ölüm riskini arttırdığı görülmüş
- Bu ajanları kullanan hastalarda SARS-CoV-2 enfeksiyonu gelişirse tedavi için hızlı değerlendirilmeli



- Anti-B hücre tedavileri alan HIV ile enfekte hastalar yakından izlenmeli ve antiviral tedaviye aksatılmamalı
- CD4 hücre sayımı  $\leq 50$  hücre/mikroL olan hastalarda anti-CD20 tedavilerinin durdurulmasını önerilmekte

(Brunnberg U, et al. Oncol Res Treat. 2017;40(3):82.)

- B hücre sayılarının normale dönmesi için rituksimabın kesilmesinden sonra ortalama 6-9 ay gerekir

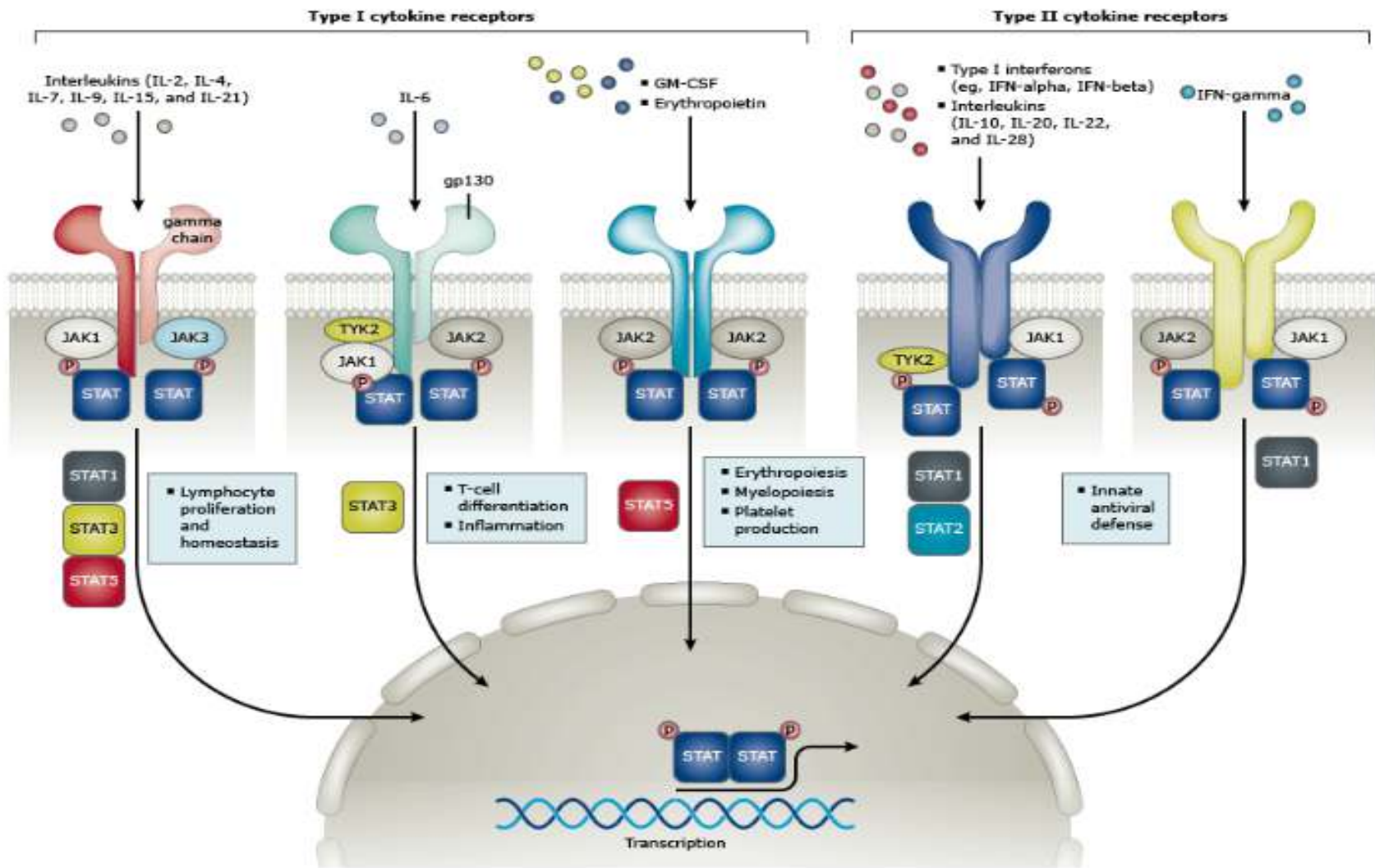
(Kimby E, Cancer Treat Rev. 2005;31(6):456.)

- Rituksimab alırken hipogamaglobulinemi gelişme riski de vardır, tedavinin bitiminden 1-5 ay sonra ortaya çıkan "geç başlangıçlı" nütropeniye neden olabilir, bu da enfeksiyon riskini daha da artırabilir

(Tesfa D, Arthritis Rheum. 2011;63(8):2209.)

# Janus kinaz (JAK) inhibitörleri

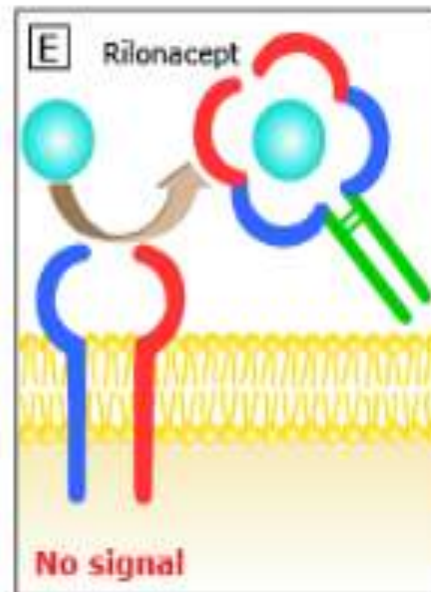
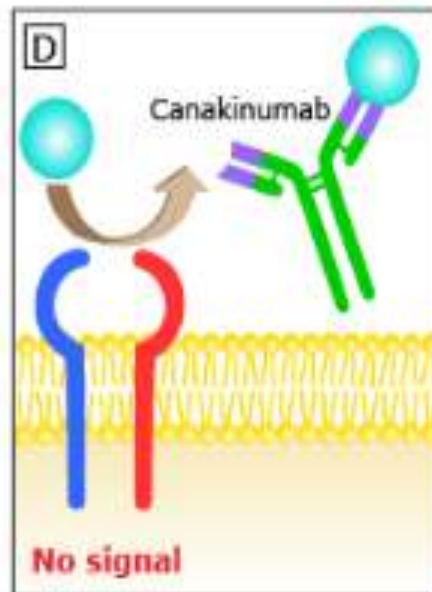
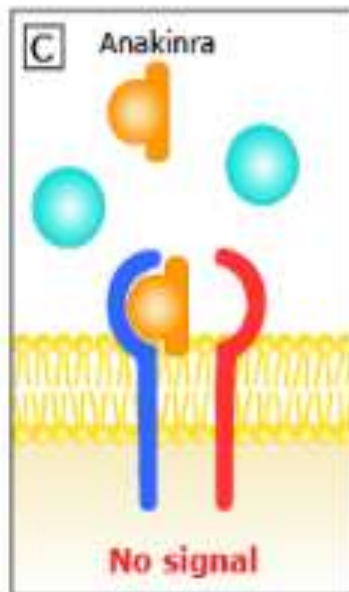
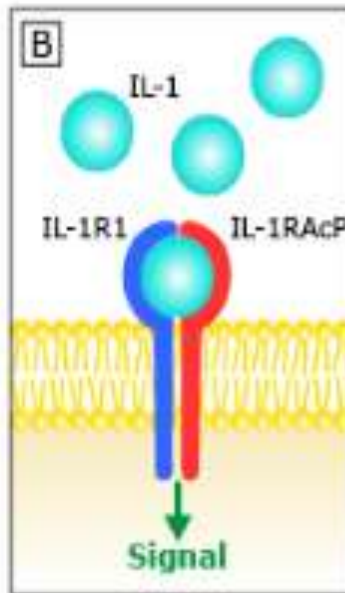
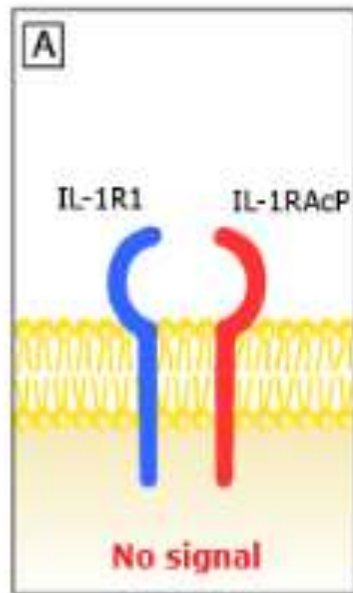
- JAK sitokin sinyalinin inflamasyonu tetiklemesinde aktive edici ve iletici olarak rol oynar
- JAK ailesi dört üyeden oluşur:  
JAK1, JAK2, JAK3 ve tirozin kinaz 2
- Her sitokin reseptörü sinyal vermek için bir çift ilişkili iki JAK'a ihtiyaç duyar



Janus Kinase (JAK) inhibitors		
Ruxolitinib	Inhibits JAK signaling and disrupts signaling pathways involved in immune cell (eg, NK cells, macrophages, T cells) activation and migration	Bacterial:
Tofacitinib		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tuberculosis and other mycobacterial infections</li> </ul>
Baricitinib		Viral:
Other (upadacitinib, filgotinib, peficitinib, abrocitinib, deурuxolitinib)		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Hepatitis B virus</b></li> <li>▪ Hepatitis C virus</li> <li>▪ EBV and CMV</li> <li>▪ <b>Herpes zoster virus</b></li> <li>▪ PML (JCV reactivation)</li> </ul>
		Fungal:
		<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Endemic mycoses</li> <li>▪ Cryptococcal infection</li> <li>▪ Pneumocystis pneumonia</li> </ul>

# İnterlökin (IL)-1 inhibitörleri

- IL-1 hem doğal hem kazanılmış immunitede rol oynar
- Reseptörü ile birleşmesi hücre içi kinaza bağımlı bir sinyal yolağı ile inflamasyon aktive eder
- IL-1 inhibitörleri, güçlü proinflamatuvar sitokin basamaklarının aktivasyonunu önler



Medication	Effect on immune system	Associated infections <sup>*</sup>	Pre-treatment testing <sup>†</sup>
<b>IL-1 inhibitors</b>			
Anakinra	Inhibits IL-1 and prevents activation of proinflammatory cytokine pathways	Bacterial: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tuberculosis and other mycobacterial infections</li> </ul> Viral: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ HBV</li> <li>▪ HCV</li> <li>▪ Herpes zoster virus</li> </ul> Fungal: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Candidal infections</li> <li>▪ Cryptococcal infection</li> <li>▪ Aspergillosis</li> </ul>	Test for: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TBI</li> <li>▪ HBV</li> <li>▪ HCV</li> </ul>
Canakinumab			
Riloncept			



# IL-4 inhibitörleri

- IL-4 tip II inflammatuar yanıtta rol alır
- Dupilumab, tip II inflammatuar yanıtın kritik itici güçleri olan IL-4 ve IL-13'ün aşağı yönlü sinyalleşmesini inhibe eder

Medication	Effect on immune system	Associated infections <sup>†</sup>	Pre-treatment screening <sup>†</sup>
<b>IL-4 inhibitors</b>			
Dupilumab	Inhibits IL-4 and IL-13 proinflammatory cytokine pathways	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Keratitis (due to HSV)<sup>‡</sup></li></ul>	Screening for TBI, HBV, and HCV can be decided on a case-by-case basis <sup>§</sup>

# IL-5 ve İmmunglobulin (Ig) E inhibitörleri

- Eozinofil ve mast hücre aktivasyonu, **alerjenlere ve parazitik patojenlere** karşı bağışıklık tepkisinin kritik basamaklarında rol alır

Medication	Effect on immune system	Associated infections*	Pre-treatment screening <sup>†</sup>
------------	-------------------------	------------------------	--------------------------------------

IL-5 inhibitors and anti-IgE monoclonal antibody			
Benralizumab (IL-5)	Inhibits IL-5, leading to depletion of circulating and tissue-resident eosinophils	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Theoretical increased risk for <u>parasitic infections</u> (particularly benralizumab)</li> <li>▪ No clear increased incidence of infection, although multiple cases of <u>herpes zoster reactivation</u> have been reported in patients taking mepolizumab</li> </ul>	In patients at high risk for parasitic infection <sup>5</sup> , obtain the following: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Stool microscopy for ova, cysts, and parasites</li> <li>▪ <i>Strongyloides</i> spp IgG serology</li> </ul>
Mepolizumab (IL-5)			
Reslizumab (IL-5)			
Omalizumab (IgE)	Inhibits circulating IgE, preventing activation of mast cells and release of inflammatory proteins		

# Diğer IL inhibitörleri (IL-6, IL-12, IL-17, IL-23)

Medication	Effect on immune system	Associated infections*	Pre-treatment testing <sup>†</sup>
<b>IL-6 inhibitors</b>			
Sarilumab	Inhibits IL-6 and prevents proinflammatory cytokine release	Bacterial: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tuberculosis and other mycobacterial infections</li></ul> Viral: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ HBV</li><li>▪ HCV</li><li>▪ Herpes zoster virus</li></ul> Fungal: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Candidal infections</li><li>▪ Pneumocystis pneumonia</li></ul>	Test for: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ TBI</li><li>▪ HBV</li><li>▪ HCV</li></ul>
Tocilizumab			

# Diğer IL inhibitörleri (IL-6, IL-12, IL-17, IL-23)

Medication	Effect on immune system	Associated infections <sup>*</sup>	Pre-treatment testing <sup>†</sup>
<b>IL-17 inhibitors</b>			
Secukinumab (IL-17)	Inhibits IL-17 and prevents release of proinflammatory cytokines	Bacterial: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tuberculosis and other mycobacterial infections</li></ul> Fungal: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Candidal infections</li><li>▪ Dermatologic fungal infections (eg, tinea)</li></ul>	Test for: <ul style="list-style-type: none"><li>▪ TBI</li></ul>
Ixekizumab (IL-17)			
Brodalumab (IL-17)			
Bimekizumab (IL-17)			

# Diğer IL inhibitörleri (IL-6, IL-12, IL-17, IL-23)

Medication	Effect on immune system	Associated infections*	Pre-treatment testing <sup>†</sup>
<b>IL-12 and IL-23 inhibitors</b>			
Ustekinumab (IL-12, IL-23)	Inhibits IL-12 and IL23 and interferes with NK cell activation and CD4 T cell differentiation	Fungal: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Candidal infections</li> <li>▪ <u>Dermatologic fungal infections (eg, tinea)</u></li> </ul>	Test for: <sup>‡</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TBI</li> <li>▪ HBV</li> <li>▪ HCV</li> </ul>
Guselkumab (IL-23)	Inhibits IL-23 and prevents proinflammatory cytokine release		
Risankizumab (IL-23)	Binds to the p19 subunit of IL-23 and inhibits its interaction with the IL-23 receptor	Bacterial: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tuberculosis and other mycobacterial infections</li> </ul> Fungal: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Candidal infections</li> <li>▪ <u>Dermatologic fungal infections (eg, tinea)</u></li> </ul>	Test for: <sup>§</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TB</li> </ul>

# İntegrin inhibitörleri

Medication	Effect on immune system	Associated infections*	Pre-treatment testing <sup>†</sup>
<b>Anti-integrin monoclonal antibody</b>			
Vedolizumab	Inhibits alpha-4-beta-7 integrin and prevents its binding to MAdCAM-1, leading to impaired migration of memory T cells to the gut mucosal endothelium.	Bacterial: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tuberculosis and other mycobacterial infections</li> </ul> Viral: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ EBV and CMV</li> <li>▪ PML (JCV reactivation)</li> </ul>	Test for: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TBI</li> </ul>
Natalizumab	Inhibits alpha-4-beta-1 integrins, preventing it from binding to VCAM, leading to the inhibition of leukocyte migration to site of infection (including the CNS).	Bacterial: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Tuberculosis and other mycobacterial infections</li> </ul> Viral: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>PML (JCV reactivation)</b></li> <li>▪ HBV</li> <li>▪ HCV</li> <li>▪ EBV and CMV</li> <li>▪ Herpes zoster virus and HSV</li> </ul> Fungal: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Cryptococcal infection</li> <li>▪ Aspergillosis</li> </ul>	Test for: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ TBI</li> <li>▪ HBV</li> <li>▪ HCV</li> <li>▪ JCV<sup>‡</sup></li> </ul>



Calculated risk of natalizumab-related PML according to currently known risk factors

	Prior immunosuppressant use?	Risk up to 24 months of natalizumab exposure	Risk after 24 months of natalizumab exposure	
JC virus antibody negative	No	~0.03/1000	~0.2/1000	
	Yes	~0.06/1000	~0.9/1000	
		Risk up to 24 months of natalizumab exposure	Risk during 25 to 48 months of natalizumab exposure	Risk during 49 to 72 months of natalizumab exposure
JC virus antibody positive	No, anti-JCV antibody index not available	~1/1000	~3/1000	~6/1000
	No, anti-JCV antibody index ≤1.5	~0.2/1000	~1.1/1000	~1.4/1000
	No, anti-JCV antibody index >1.5	~1.2/1000	~8.8/1000	~16.1/1000
	Yes	~6/1000	~12/1000	~13/1000

JCV: JC virus; PML: progressive multifocal leukoencephalopathy.

# Sfingosin 1 fosfat reseptör modülatörleri

Medication	Effect on immune system	Associated infections <sup>†</sup>	Pre-treatment testing <sup>†</sup>
<b>Sphingosine-1-phosphate (S1P) receptor modulator</b>			
Fingolimod <sup>§</sup>	Inhibits S1P and prevents T cell migration from lymph nodes.	<p>Bacterial:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Tuberculosis and other mycobacterial infections</li></ul> <p>Viral:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ <b>Herpes zoster virus</b></li><li>▪ HSV</li><li>▪ PML</li><li>▪ Human herpesvirus 8-associated tumors</li></ul> <p>Fungal:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Cryptococcal infection</li></ul>	<p>Test for<sup>‡</sup>:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ TBI</li><li>▪ HBV</li><li>▪ HCV</li></ul>

# Kompleman yolu inhibitörleri

- Enfeksiyon riskinin arttığını gösteren kompleman inhibitörleri arasında C1'ler, C3 ve C5 inhibitörleri bulunmakta

Medication	Associated infections*	Pre-treatment management
Pegcetacoplan (C3 inhibitor)  Sutimlimab (C1s inhibitor)	Serious infections due to encapsulated bacteria: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Neisseria meningitidis</i> (any serogroup, including nongroupable strains)</li> <li>▪ <i>Streptococcus pneumoniae</i></li> <li>▪ <i>Haemophilus influenzae</i> type b</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Meningococcal vaccination (against serotypes A, B, C, W, and Y):</b> Complete primary vaccine series or administer booster vaccine (if indicated) at least 2 weeks prior to starting treatment, unless the risk of delaying treatment outweighs the risk of developing meningococcal disease<sup>¶</sup></li> <li>▪ <b>Pneumococcal vaccination:</b> Administer pneumococcal vaccine (as indicated for patients at high risk of disease) at least 2 weeks prior to starting treatment, unless the risk of delaying treatment outweighs the risk of developing pneumococcal disease<sup>¶Δ</sup></li> <li>▪ Update all routine age-appropriate vaccinations (especially Hib) before initiating C5 inhibitor or once the patient is clinically stable if treatment is needed urgently<sup>◇</sup></li> <li>▪ Ensure control/resolution of any serious active infections with an encapsulated bacteria (eg, <i>N. meningitidis</i>) prior to initiating therapy</li> </ul>

Medication	Associated infections*	Pre-treatment management
Eculizumab  Ravulizumab  Zilucoplan  Pozelimab  Crovalimab	Serious infections due to encapsulated bacteria ( <i>Neisseria meningitidis</i> [any serogroup, including nongroupable strains], <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> type b) <sup>¶</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <i>Aspergillus</i> spp infections have occurred in immunocompromised and neutropenic patients receiving eculizumab</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ <b>Meningococcal vaccination (against serotypes A, B, C, W, and Y):</b> Complete primary vaccine series or administer booster vaccine (if indicated) at least 2 weeks prior to starting treatment, unless the risk of delaying treatment outweighs the risk of developing meningococcal disease<sup>Δ</sup></li> <li>▪ <b>Pneumococcal vaccination:</b> Administer pneumococcal vaccine (as indicated for patients at high risk of disease) at least 2 weeks prior to starting treatment, unless the risk of delaying treatment outweighs the risk of developing pneumococcal disease<sup>Δ</sup></li> <li>▪ Update all routine age-appropriate vaccinations (especially Hib) before initiating C5 inhibitor or once the patient is clinically stable if treatment is needed urgently<sup>◇</sup></li> <li>▪ Ensure control/resolution of any serious active infections with an encapsulated bacteria (eg, <i>N. meningitidis</i>) prior to initiating therapy</li> </ul>

- Hastalar enfeksiyon riski ve herhangi bir meningokok hastalığı semptomu (örn. ateş, baş ağrısı, bilinç değişikliği, döküntü) konusunda eğitilmeli
- Aşılama tedavi başlanmadan en geç 2 hafta önce aşılamaya tamamlanmalı
- Tamamlanmadı ise son aşıdan 2 hafta sonrasına kadar antibiyotik profilaksisi
- Aşılamaya ek olarak tedavisi süresince meningokok hastalığına karşı profilaksi yapılmasını da öneren görüşler de mevcut

# Sonuç

- Biyolojik ajan öncesi hasta detaylı değerlendirilmeli
- LTBE, hepatit serolojisi, aşılama durumu gözden geçirilmeli
- Kullanılan biyolojik ajana göre değerlendirme yapıp olası riskler belirlenmeli
- Hasta gelişebilecek enfeksiyonlar konusunda bilgilendirilmeli
- Hasta periyodik takibe alınmalı



*Teşekkürler...*