

İlaçlara Bağlı
İmmünespresyonlar ve
Enfeksiyon Komplikasyonları

Dr. Göliz EVİK

- Bağışıklık sistemi, çeşitli patojenlere karşı savunmanın ana mekanizmasını temsil eder
- İmmun süpresif ilaçların bağışıklık sistemi üzerindeki etki ettikleri mekanizmaları bilmek, tedavinin sebep olduğu immünolojik bozukluğunu öngörmek için önemlidir
- Bu şekilde immünsüpresif tedavi sırasında klinik tabloyu kötüleştirecek patolojik koşulların önceden belirlenmesi mümkündür

Doğal Savunma Mekanizmaları

- Anatomik bariyer
- Doğal bağışıklık
- Kazanılmış Bağışıklık

İmmün yetmezlik	İmmunsupresif ilaçlar/Kemoterapi	Enfeksiyon Riski
Anatomik Bariyer	Yüksek Doz Kemoterapi	<ul style="list-style-type: none">• viridans streptokoklar, <i>stafilokoklar, enterococcus</i>• <i>Enteobacteriaceae, pseudomonas</i>• candida• HSV
Doğal İmmunite	Yüksek Doz Kemoterapi Radyoterapi	viridans streptokoklar ve <i>Stafilokoklar, enterokoklar, Nokardia</i> <i>Enteobacteriaceae, pseudomonas</i>
Kazanılmış İmmunite Hücre sel immunitite	Yüksek Doz Kemoterapi Radyoterapi İmmunsupresif ilaçlar (glukokortikoidler siklofosfamid, siklosporin A, Takrolimus, metotreksat, azatiopirin, Rapamisin, ATG, Monoklonal antikolarlar	Legionella, mikobakteriyum tuberkülozis, atipik mikobakteri, listerya, salmonella candida, aspergillus, cyriptococcus, histoplasma capsulatum, CMV, VZV, EBV
Humoral immunitite	Yüksek Doz glukokortikoidler, siklofosfamid, mikofenolat Mofetil	Streptokok, neisseria menengitis entrovirüs giardia lambia

İmmünsüpresyon; yabancı antijenlere karşı bağışık yanıtın baskılanması

- Temel olarak iki immunsüpresyon yöntemi vardır
 - Nonspesifik immunsüpresyon
 - Spesifik immunsüpresyon

Nonspesifik immunsupresyon

- 1959'da Robert Schwartz ve William Dameshek 6-merkaptopurine ile hayvan deneylerinde bağışıklık sisteminin baskılandığını bildirmişler
- Azotiopirin'in geliştiricileri Gertrude Elion ve George Hitchings, 1987'de Nobel ödülünü kazanmıştır
- Joseph Murray ve arkadaşları insan transplantasyonunda kullanılmak üzere bir dizi kimyasal analogunu taradı . Azatiopirinle, kortikosteroidler birlikte kullanıldığında, allogreftlerin sağkalımı önemli ölçüde arttığı saptanmış ve bu klinik ilerleme için 1991'de Nobel ödülü almıştır

Nonspesifik immunsupresyon

- İmmun sistemin aktivasyonunu immün sisteme bağı olmaksızın engeller. Burada immün sistemi her aşamada baskıladığı için alıcıyı duyarlı hale getirir
- *Glukokortikoidler*
- *Alkilleyici ajanlar (siklofosfamid) T hücre aracılı etki*
- *İmmunofilin bağlayanlardan siklosporin A*
- *Nükleotid sentez inhibitörleri Azatipirin, Mikofelanat mofetil, Metotreksat*
- *Anti lenfosit globulinler*

Spesifik immunsupresyon

- İmmun sistemin tamamını baskılamazlar, bazı kısımlarını baskılayarak ciddi enfeksiyona neden olabilirler
- Ayrıca bu tedaviler otoimmün hastalıklara ve malignitelere de neden olabilirler

En yaygın olan istenmeyen etki enfeksiyona duyarlılığın artmasıdır

- B hücre fonksiyonlarını bozan ajanlar ile bakteriyel enfeksiyon riskini
- T hücre fonksiyonlarını bozan ajanlar ile hücre içi patojenler ile enfeksiyon riskini arttırmaları

Bu ilaçların olası enfeksiyon komplikasyonları, kullanımlarından önce dikkate alınmalıdır

Bazı patojenlere karşı aşı yapılabilir ; hepatit B virüsü (HBV) ve tüberküloz (TB) gibi bağışık baskılanmasından sonra yeniden etkinleştirebilecek diğer patojenler için test edilmelidir

İMMUNSUPRESİF İLAÇLAR

yapısal özelliklerine göre

1. Fiziksel ajanlar

2. Farmakolojik ajanlar

3. Biyolojik ajanlar

FİZİKSEL AJANLAR

- Radyasyon
- Anatomik / fiziksel manipulasyonlar
 - Splenektomi
 - Plazmaferez
 - Lökoferez
 - X ışınları
 - Ultraviyole

FARMAKOLOJİK AJANLAR

İmmunofilin bağlayıcı ajanlar

- Kalsinörin inhibitörleri :

Siklosporin

FK506

- Kalsinörinden bağımsız etkili:

mTOR inh. Rapamisin

Hücre bölünmesi / nükleotid metabolizması inhibitörleri

- Nonselektif antiproliferatif ve sitotoksikler:

Azatiopurin

Siklofosfamid

- Lenfosit selektif ilaçlar:

MMF (Mikofenolat Mofetil)

Mizoribin

Leflunomid

Kortikosteroidler

Diğer

Biyolojik Ajanlar

Poliklonal Antikorlar

Antitimosit globülin(ATG) *Equine ATG (eATG, ATGAM®)*
at kaynaklı ve tavşan kaynaklı ATG (rATG, Thymoglobulin®)

Monoklonal Antikorlar B Hücrelerine Etkili

-Rituximab CD20

-Ofatumumab

Monoklonal Antikorlar T Hücrelerine Etkili

- Muromonab OKT3 CD3 (Murin)

- Alemtuzumab CD52 (humanize)

- Basiliximab CD25

- Daclizumab CD25

Diğer murin antikorlar :anti-CD4 (OKT4), anti-LFA,
anti-ICAM

Antisitokin Tedavisi B Hücre Fonsiyonlarının inhibisyonu

- Tocilizumab

- Belimumab

T Hücre kostimulasyonunu Bozan Ajanlar

- Abatacept CTLA4-IgG1

- Belatacept

Adezyon Molekül Hedefli Tedaviler

- Natalizumab ve efalizumab

Tümör Nekroz İnhibitörleri

- İnfliximab (kimerik anti-TNF monoklonal ab)

monoklonal ab)
- Adalimumab rekombinant insan IgG1

- Certolizumab pegol

- Golimumab

- Etanercept soluble TNFR füzyon proteini

Kompleman Proteinlere Karşı etkili Monoklonal Antikorlar

- Eculizumab

Diğer

- İbrutinib

Biyolojik Tedavi Ajanları

- Bu ilaçlar ,inflamasyonun özgün yollarını ve sinyallerini bloke ederler.
- Romatizmal hastalıklarda inflamasyonun farklı noktalarında etkili olurlar.
- Etanercept, Infliksimab, Adalimumab TNF- α 'yı ; Abatecept, makrofaj ile T hücre etkileşimini bloke eder.
- Rituksimab ise birkaç ay süreyle B hücrelerinin sayılarını azaltır.

İmmünsüpresyon

- **Organ nakli** hastalarında nakledilen organ veya greftin reddinin önlenmesi amacıyla

Kemik iliği Solid organ

- **Kanser**
- **Alerjik Hastalık**
- **Otoimmün hastalık tedavilerinde**

Gastrointestinal

Dermatolojik

Nörolojik

Kronik romatizmal hastalıklar

İdame immunsupresyon protokolleri

- **Standart immunsupresyon**

Steroid + Kalsinörin inhibitörü

- **Böbrek koruyucu protokoller**

Steroid + Düşük doz kalsinörin inhibitörü + Antiproliferatif/antimetabolit

- **Steroidsiz protokoller**

Antikor tdv ile indüksiyon + kalsinörin inhibitörü + antiproliferatif/antimetabolit

- **Onkolojik hastalık varlığında immunsupresyon**

Steroid + Düşük doz kalsinörin inhibitörü + Antiproliferatif/m-TOR inhibitörleri

Yüksek düzeyde immünsüpresyon

- Kanser kemoterapisi
- SOT sonrası 2 ay
- Kortikosteroid tedavisi > 20 mg (veya 10 kg altında >2 mg/kg/gün) prednizon veya eşdeğeri >14 gün
- Bazı biyolojik immünmodulatörler – TNF alfa blokeri – Rituximab (monoklonal Ab > CD20)
- HEMATOPOETİK KÖK HÜCRE NAKLİ sonrası yüksek düzeyde immünsüpresyon – süresi değişken
- TX tipi (allojenik>otolog)
- GVHD gibi transplant sonrası komplikasyonlar ve tedavileri

Düşük düzeyde immünsüpresyon

- Kortikosteroid – Yüksek düzeyden daha düşük dozda, >14 gün – Günaşırı kortikosteroid tedavisi
- Metotreksat < 0.4 mg/kg/hafta
- Azatiyoprin < 3 mg/kg/gün
- 6-merkaptopürin < 1.5 mg/kg/gün

Enfeksiyon riski

- Altta yatan hastalığın durumu, türü
 - ✓ Kök hücre nakli sonrası- romatolojik hastalık
- Hastanın durumu ve fonksiyonel kapasitesi
 - ✓ Komorbid hastalıkların ciddiyeti
 - ✓ Yaş
- Birlikte verilen diğer immunsupresif ilaçlar

Glukokortikoidler

- T – B hücre cevabını baskılar
- Monosit, lenfosit, eozinofilleri baskılar
- Bakteriyel, viral, fungal enfeksiyonlar
- Uzun süreli kullanımında p. jirovecii profilaksisi

- **Antimetabolitler**

- ❖ Metotreksat, azotiopürin, 6-merkaptopürin

- **Pürin nükleozid analogları**

- ❖ fludarabin, cladribine, pentostatin

Kemik iliği baskılanması

- **Alkılan ajanlar**

- ❖ Siklofosfamid, klorambusil, melfalan

Bakteriyel, viral (HZV) enfeksiyonlar

- **m-TOR inhibitörleri**
(sirolimus, temsirolimus, everolimus)

Bakteriyel, viral enfeksiyonlar

- **Mikofenolat mofetil**

Nötropeni

Viral enfeksiyonlar

Transplant reddini baskılamak için kullanılan bazı tedaviler klinik ortamdaki etki yerleri ile birlikte

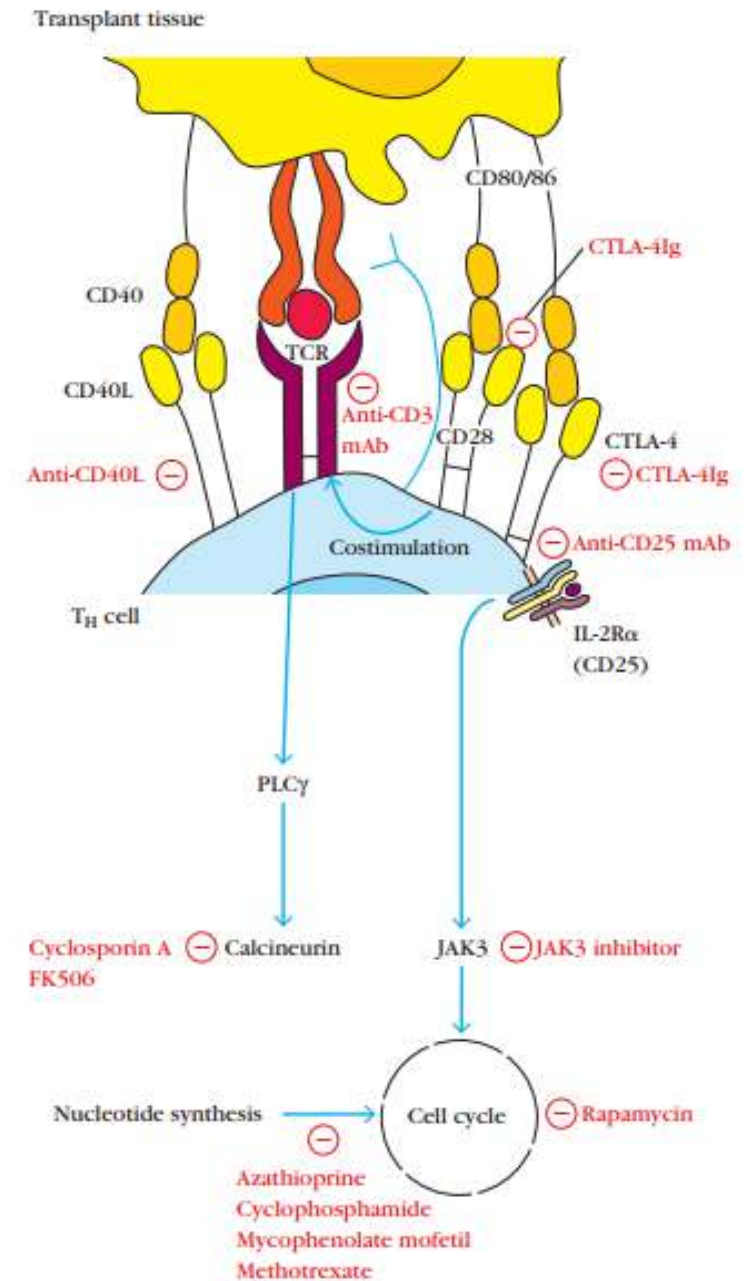


FIGURE 16-18 Sites of action for various agents used in clinical transplantation. [© 2013 W. H. Freeman and Company.]

Selektif kalsinörin inhibitörleri

- T-Hücre proliferasyonu
- Yardımcı T lenfositlerde IL-2 üretimini
- INF salınımı
- B hücrelerini aktive eden faktörlerin salınımı
baskılayarak etkilerini gösterirler

Viral enfeksiyonlar (CMV, JC, BK,), bakteriyel pnömoni, fungal sepsis

Selektif kalsinörin inhibitörleri

- **Siklosporin-A (CsA) *Sandimmune*[®]**
 - Siklofiline bağlanır
 - TGF- β düzeylerini arttırır...Fibroblast Proliferasyonu...Fibrozis

- **Tacrolimus (Tac, FK506) *Prograf*[®]**
 - Toprak mantarından elde edilmiş bir makrolid antibiyotik
 - FK Bağlayıcı protein'e bağlanır
 - TGF- β inhibisyonuna yol açar

Oral biyoyararlanımları düşük ve değişkendir (CsA %20-50, Tac %6-56)

Her iki ilaç da KC'de sitokrom p-450 sistemi tarafından metabolize edilir

BK virus infeksiyonu riski

Tac > CsA

- Deneysel veriler, prospektif randomize çalışmalar ve kayıt analizleri yapılan Organ nakil ağı(OPTN) 2003-2006 verilerine göre
48.292 Renal Tx,
Posttransplant ilk 2 yıl kümülatif BK virus infeksiyonu tedavi insidensi
CsA %1.7 ve Tac %4 (p<0.001)
- Prospektif DIRECT çalışması: CsA / Tac + (MPA ve KS)
- BK viremi CsA %5 Tac %12 (p=0.012)

Renal Transplantlı Hastalarda BK Virüs Nefropatisi: Bir Merkezin Deneyimi

BK Virus Nephropathy in Renal Transplant Recipients: A Single Centre Experience

Berna MURAT YELKEN¹, Işın KILIÇASLAN², Yaşar ÇALIŞKAN¹,
Numan GÖRGÜLÜ¹, Halil YAZICI¹, Aydın TÜRKMEN¹,
Mehmet Şükrü SEVER¹

¹ İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, İstanbul, Türkiye

² İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Patoloji AD, İstanbul, Türkiye

Yazışma Adresi: Berna Murat YELKEN
İstanbul Üniversitesi, Nefroloji BD,
İstanbul, Türkiye
GSM : 505 524 79 49
E-posta : bernayelken@gmail.com

- 412 böbrek transplantasyonlu hastanın 11'inde BKVN saptandı . BKVN için merkezin insidansı %2,7 olarak saptanmış
- 8 hasta Takrolimus (FK), mikofenolat mofetil (MMF) ve steroid alır iken, diğer 2 hasta siklosporin (CSA), MMF ve steroid, 1 hasta ise CSA, sirolimus ve steroid tedavisi almaktaydı

BKVN saptandığı sırada immünosupresyon rejimi

FK+MMF+PRD

8

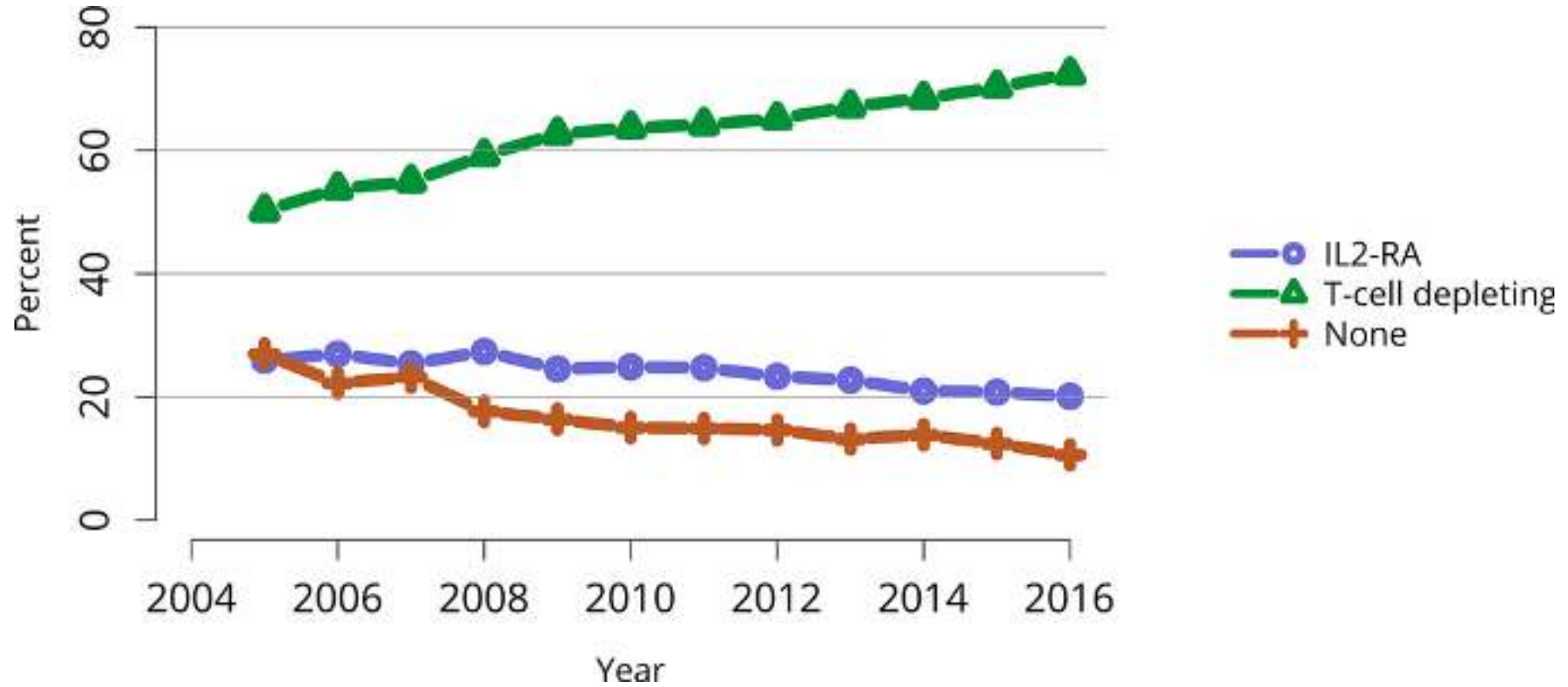
CSA+MMF+PRD

2

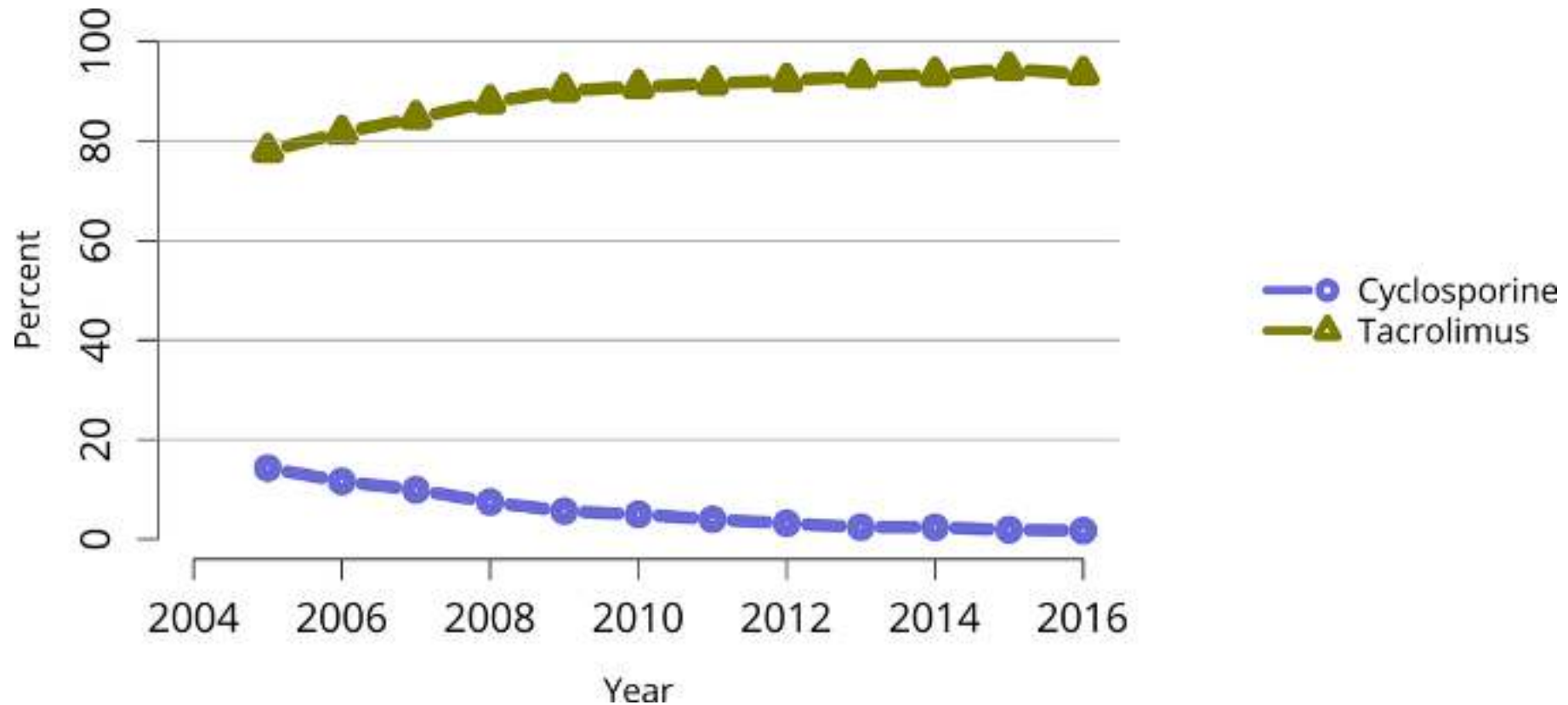
CSA+Sirolimus+PRD

1

OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney

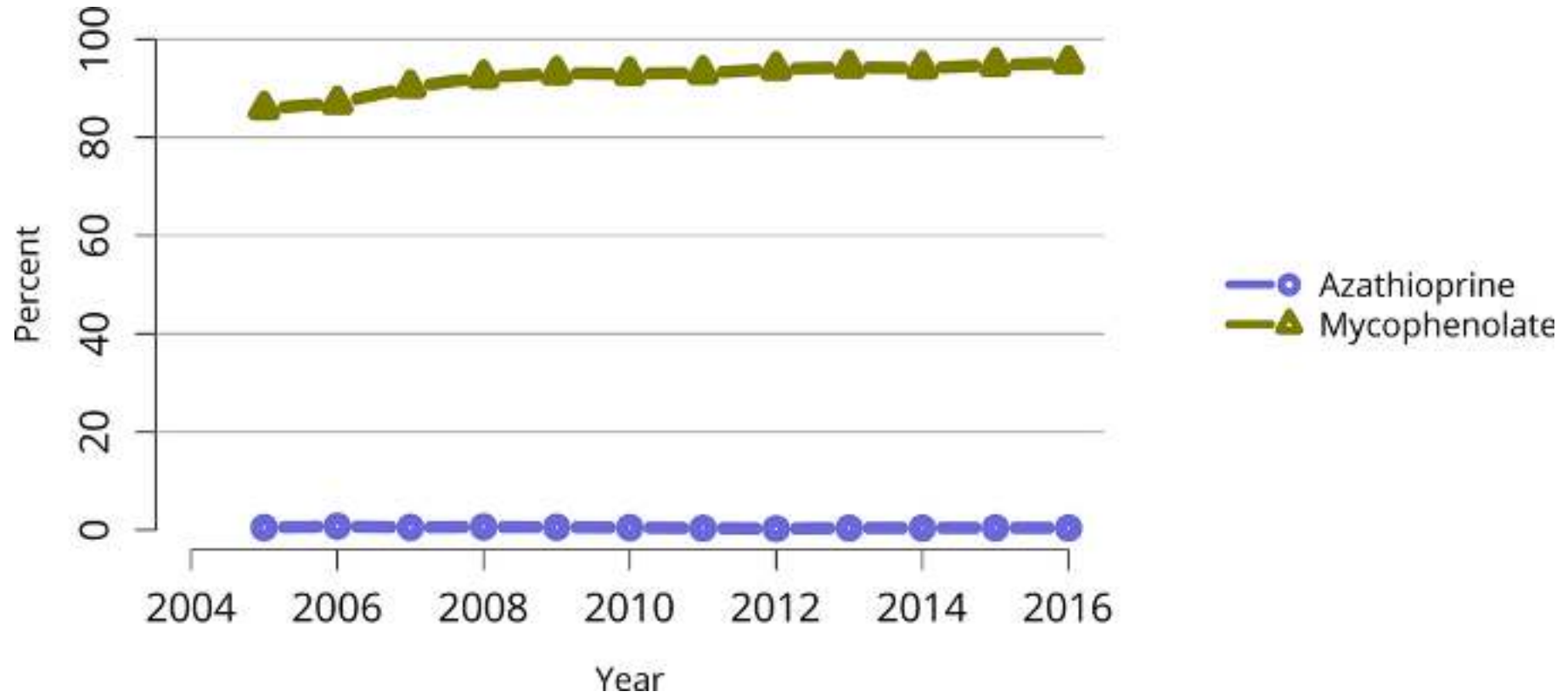


OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney



Calcineurin inhibitor use in adult kidney transplant recipients. Immunosuppression at transplant reported to the OPTN

OPTN/SRTR 2016 Annual Data Report: Kidney



Antitimosit globülin(ATG)

- Poliklonal Antikorlar
 - Equine ATG (eATG, ATGAM[®]) at kaynaklı
 - Thymoglobulin[®] tavşan kaynaklı ATG (rATG,)
 - Antijen sunan hücreler (APC) ile T hücre arasındaki etkileşimi inhibe eder

❌ İlişki kimliği rld2 olan görüntü yolu dosyada bulunamadı.

- Lenfositleri baskılayan terapiler ile viral enfeksiyonlar arasındaki ilişki gösterilmiştir
- Timoglobulin tedavisi sonrası, CMV enfeksiyonunun görülme sıklığı ve şiddeti artmış pneumocystis etkenli pnömoni özellikle profilaktik tedavi almayan hastalarda bildirilmiştir.

Review Article

The role of Thymoglobulin induction in kidney transplantation: an update Clin Transplant 2012; 26: E450–E464

DOI: 10.1111/ctr.12021

Georges Mourad, Emmanuel Morelon, Christian Noel, Denis Glotz and Yvon Lebranchu

- Yetişkin kalp transplantasyonu için antitimocyte globulin indüksiyon tedavisi : İngiltere merkezli çalışma 2086 kalp nakli hastası araştırılmış ve ATG ile indüksiyon , birinci yılda ATG olmayan gruptan daha yüksek enfeksiyon atak sıklığı ile ilişkili bulunmuş
- Böbrek transplant hastalarında ATG indüksiyonu ve daha yüksek CMV enfeksiyonu oranları arasındaki ilişki, kalp nakli hastalarında CMV enfeksiyon oranlarının araştırılmasına yol açmış

REVIEW ARTICLE

Use of Anti-Thymocyte Globulin for Induction Therapy in Cardiac Transplantation: V. Ruan, L.S.C. Czer, M. Awad, M. Kittleson, J. Patel, F. Arabia, F. Esmailian, D. Ramzy, J. Chung, M. De Robertis, A. Trento, and J.A. Kobashigawa
Transplantation Proceedings, 49, 253-259 (2017)

Monoklonal Antikorlar (mAb, moAb)

- Sadece bir adet B-Lenfositte dayanan hücre klonundan elde edilirler.
- Sadece bir epitopa karşı reaksiyon gösteren antikorlardır.

Terminoloji

- “-mab” monoklonal antikor (mAb)
- “umab” human mAb
- “-zumab” humanize mAb
- “-ximab” kimerik mAb
- “omab” mouse mAb
- “-cept” insan IgG1’in Fc parçası ile birleşebilen soluble reseptör proteini

Monoklonal Antikorlar (mAb, moAb)

- Rituximab
- Alemtuzumab
- İnfliximab
- Adalimumab
- Etanercept

Monoklonal Antikorlar (mAb, moAb)

- Romatizmal hastalıklar

Romatoid artrit , ankilozan spondilit, psöriyatik artrit

- İnflamatuvar barsak hastalıkları Crohn hastalığı
- Kanser

Kanser tedavisinde kullanılan başlıca monoklonal antikörler

Hedef Antijen	Monoklonal Antikor	Antikörün Tipi	Kullanıldığı Başlıca Kanser Türleri	Kaynaklar
Epidermal büyüme faktörü reseptörü (EGFR)	Cetuximab	Kimerik, IgG1	Metastatik kolorektal kanser ve skuamöz hücre kanserleri	12, 13
EGFR	Panitumumab	İnsan, IgG2	Metastatik kolorektal kanser	14
İnsan epidermal büyüme faktörü reseptörü 2 (HER2)	Trastuzumab	Humanize, IgG1	Meme kanseri	20
Cluster of Differentiation Antijen 20 (CD20)	Rituximab	Kimerik, IgG1	B hücre non-Hodgkin lenfoma	21-23
CD20	Ofatumumab	İnsan, IgG1	kronik lenfositik lösemi (KLL)	24
Cluster of Differentiation 52 (CD52)	Alemtuzumab	Humanize, IgG1	B hücre lösemisi	25-28
Cytotoxic T lymphocyte-associated Antigen 4, Sitotoksik T Lenfosit Antijen -4 (CTLA-4)	Ipilimumab	İnsan, IgG1	Metastatik Melanoma	8, 29-30
Vasküler Endotelial Büyüme Faktörü (VEGF)	Bevacizumab	Humanize, IgG1	Metastatik kolorektal kanser, küçük hücreli olmayan akciğer kanseri ve	9, 32

Rituksimab

- CD20'ye karşı Monoklonal Antikorlardandır
- B hücre sayısını ve antikor düzeylerini düşürür
- HBsAg negatif hastalar da dahil HBV reaktivasyon riskini artırır
- Alt solunum yolu enfeksiyon riskini arttırır
- Rituximab terapisi ile fatal progresif multifokal lökoencefalopati (PML), hepatit B reaktivasyonu , ve ciddi sitomegalovirus (CMV) enfeksiyonu ilişkili olduğu gösterilmiştir
- Diğer az görülen enfeksiyonlar serebral toxoplasmozis ,granulomatöz Acanthamoeba encefaliti ve babesiozis

Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years

Ronald F. van Vollenhoven, Roy M. Fleischmann, Daniel E. Furst, Stuart Lacey, and Patricia B. Lehane

- İlaç kullanan tüm popülasyonda , ciddi enfeksiyonlardan en sık görülen alt solunum yolu enfeksiyonları, çoğunlukla pnömoni dir
- *Longterm Safety of Rituximab: Final Report of the Rheumatoid Arthritis Global Clinical Trial Program over 11 Years.van Vollenhoven RF, Fleischmann RM, Furst DE, Lacey S, Lehane PB J Rheumatol. 2015 Oct;42(10):1761-6. doi: 10.3899/jrheum.150051*

Alemtuzumab

Etki mekanizması	CD52 monoklonal antikoru T Hücre etkili
Enfeksiyon riski	<ul style="list-style-type: none">•CMV/HSV/ VZV/EBV•P. jirovecii•Parazitik enfeksiyonlar•Fungal enfeksiyonlar•HBV•Mikobakteriler
Endikasyon onayı	KLL
Tedavi öncesi testler ve profilaksi	<ul style="list-style-type: none">•CMV/HSV/VZV•LTBE•HBV•P. jirovecii

Alemtuzumab alan hasta tedavi kesildikten sonra en az iki ay kadar PCP için profilaksisi almalı (CD4 sayısı > 200 /mm³ olana kadar)

Multiple Sclerosis Journal

2017, Vol. 23(6) 874–876

DOI: 10.1177/

1352458516688350

© The Author(s), 2017.

Reprints and permissions:

[http://www.sagepub.co.uk/](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

[journalsPermissions.nav](http://www.sagepub.co.uk/journalsPermissions.nav)

Correspondence to:

L Durelli

Clinical and Biological
Sciences Department,
Neurology Unit, University
of Torino, San Luigi
Gonzaga Hospital, Gonzole
10, I-10043 Orbassano, Italy.
luca.durelli@unito.it

Marinella Clerico

Stefania De Mercanti

Carlo Alberto Artusi

Luca Durelli

Clinical and Biological
Sciences Department,
Neurology Unit, University
of Torino, San Luigi Gonzaga
Hospital, Orbassano, Italy.

Active CMV infection in two patients with multiple sclerosis treated with alemtuzumab

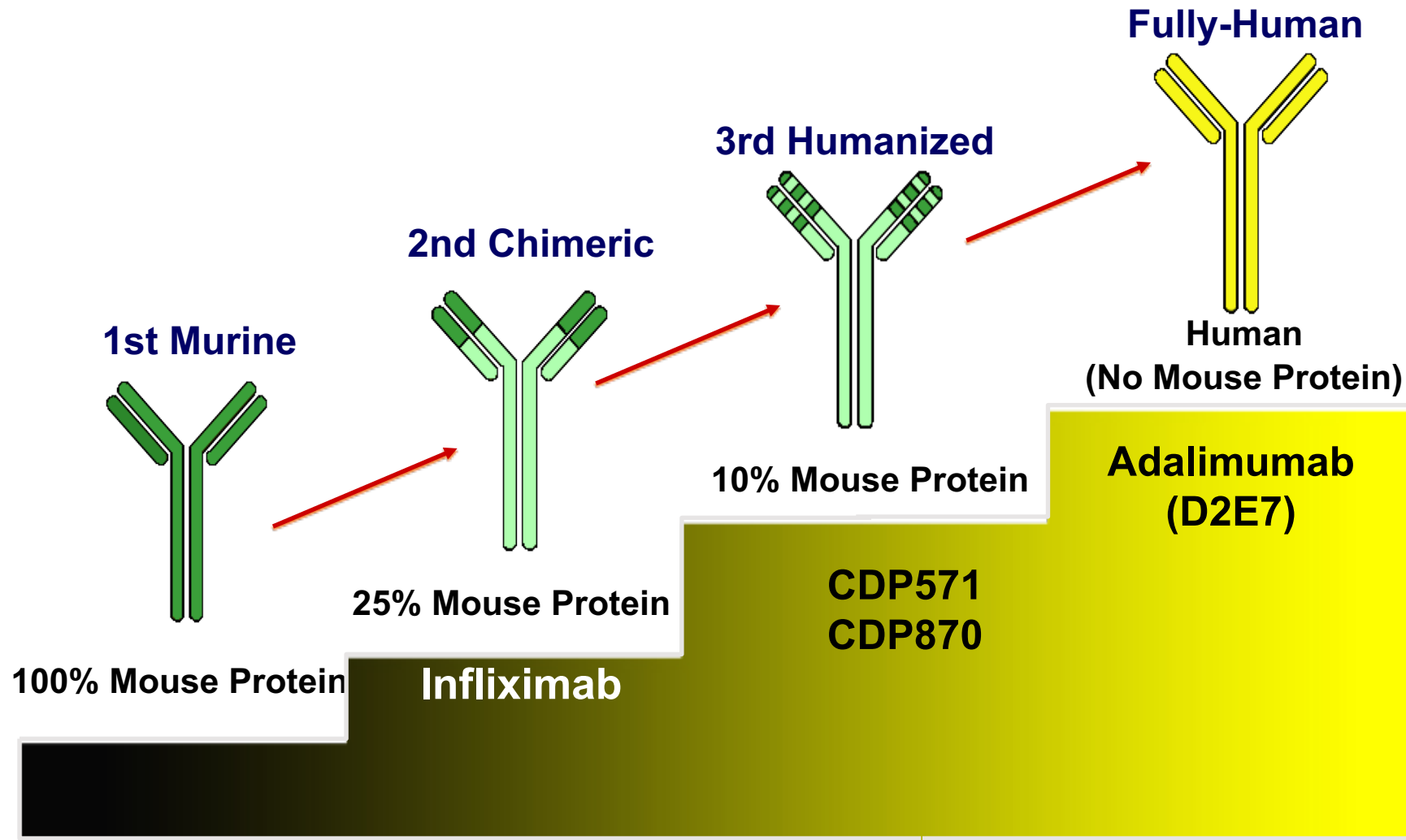
Marinella Clerico, Stefania De Mercanti, Carlo Alberto Artusi, Luca Durelli and Robert T Naismith

Abstract: Alemtuzumab is a humanized monoclonal antibody targeting the surface molecule CD52, resulting in a rapid depletion of innate and adaptive immune cells. Infection rates in multiple sclerosis (MS) treatment trials were higher in alemtuzumab than in interferon beta-treated patients. We report two MS patients who developed cytomegalovirus disease within 1 month after the first 5-day cycle of alemtuzumab. Upon identification and appropriate treatment of the infection, each recovered completely. Neurologists should be aware of this serious but treatable complication.

Keywords: Multiple sclerosis, alemtuzumab, herpes virus, cytomegalovirus, cytomegalovirus reactivation, multiple sclerosis treatment

Date received: 29 August 2016; revised: 15 November 2016; accepted: 13 December 2016

TNF- α Antikorları



- 2014 yılı metaanalizinde
- Çift kör, randomize, ve kontrollü çalışmalar 1990-2013 yılları arasında olanlardan seçilmiş
- Romatoid artrit tanısı ile Adalimumab ,certolizumab pegol, etanercept, golimumab, veya infliximab tedavileri değerlendirmiş
- 44 randomize kontrollü çalışmalara; 11,700 TNF inhibitörü kullanan ve 5901 plasebo veya geleneksel modifiye antiromatizmal ilaç alanlar dahil edilmiş.
- Tümör nekroz faktörü inhibitörlerinin karşılaştırmalı meta-analiz güncellemeleri, adalimumab, certolizumab pegol ve infliksimab ile ilişkili ciddi enfeksiyon riski olduğunu göstermektedir; bu durum, ilaçları kesilme oranının yüksek olmasının nedeni olarak açıklanabilir
- Aksine, etanersept kullanımını daha düşük kesilme oranı göstermiştir.

The comparative safety of tumor necrosis factor inhibitors in rheumatoid arthritis: a meta-analysis update of 44 trials. Michaud TL1, Rho YH2, Shamliyan T3, Kuntz KM1, Choi HK4. Am J Med. 2014 Dec;127(12):1208-32. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.06.012. Epub 2014 Jun 17.

Original article

Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly

James B. Galloway¹, Kimme L. Hyrich¹, Louise K. Mercer¹, William G. Dixon¹, Bo Fu¹, Andrew P. Ustianowski², Kath D. Watson¹, Mark Lunt¹, BSRBR Control Centre Consortium* and Deborah P. M. Symmons¹ on behalf of the British Society for Rheumatology Biologics Register

- Anti-TNF tedavisi alan RA'lı hastalarda, farklı yaşlardaki risk üzerine vurgu yaparak ,ciddi enfeksiyon (SI) riskini değerlendirmek üzere planlanmış
- Prospektif gözlemsel çalışma
- 3 yıl boyunca 6 ay aralıklarla hastalar değerlendirildi
- 11798 anti-TNF ile tedavi edilen hastalar ile 3598 non-biyolojik antiromatizmal hastalık ilaçları (nbDMARD) ile tedavi edilen hastalar arasındaki ciddi enfeksiyon riski karşılaştırılmış

- Toplam 1808 hastada en az bir ciddi enfeksiyon vardı (anti-TNF: 1512; nbDMARD: 296).
- İnsidans oranları:
anti-TNF 42/1000 patient-years of follow-up (95% CI 40, 44)
nbDMARD 32/1000 patient-years of follow-up (95% CI 28, 36).
- Düzeltilmiş risk oranı (adjHR) ciddi enfeksiyon için anti-TNF kohort 1.2 olarak hesaplandı (95% CI 1.1, 1.5).
- Risk, adalimumab, etanersept ve infliximab olmak üzere üç ajan arasında önemli bir farklılık göstermedi
- Yaşın artması her iki kohortta da ciddi enfeksiyon için bağımsız bir risk faktörü olmasına rağmen, yaşlı popülasyonda anti-TNF tedavisinde hastalarda görülen enfeksiyon riskinde fark yoktu.

TABLE 2 Overall and time-dependent risk of SI

Results	nbDMARD	All TNF	ETN	INF	ADA
Follow-up, pyrs	9259	36 230	15 874	9622	10 733
Number of SIs	296	1512	609	441	462
Rate/1000 pyrs (95% CI)	32 (28, 36)	42 (40, 44)	38 (35, 42)	46 (42, 50)	43 (39, 47)
Unadjusted HR	Ref.	1.5 (1.3, 1.7)	1.4 (1.2, 1.6)	1.6 (1.4, 1.9)	1.4 (1.2, 1.7)
adjHR ^a (95% CI)	Ref.	1.2 (1.1, 1.5)	1.2 (1.0, 1.4)	1.3 (1.1, 1.6)	1.3 (1.1, 1.5)
Follow-up, months					
0-6	Ref.	1.8 (1.2, 2.6)	1.8 (1.2, 2.7)	1.7 (1.1, 2.6)	1.8 (1.2, 2.7)
6-12	Ref.	1.4 (0.9, 2.0)	1.3 (0.8, 2.0)	1.4 (0.9, 2.2)	1.4 (0.9, 2.1)
12-24	Ref.	1.2 (0.8, 1.6)	1.1 (0.8, 1.5)	1.1 (0.7, 1.5)	1.3 (0.9, 1.8)
★ 24-36	Ref.	0.9 (0.6, 1.3)	0.8 (0.6, 1.2)	1.2 (0.8, 1.8)	0.8 (0.6, 1.3)

^aAdjusted for age, gender, COPD, diabetes, smoking, disease duration, DAS, HAQ, entry year, steroid use and MTX use.
pyrs: patient-years.

Risk, tedavinin ilk 6 ayında en yüksek seviyede olup ve daha sonra düştüğü görülmüş anti-TNF ajanları ile tedavi edilen RA hastalarında ciddi enfeksiyon sonrası 30 günlük mortalite oranı önemli ölçüde daha düşüktür

Enfeksiyon zamanı

- İlk 3-6 ay, anti-TNF kullanımı sırasında ciddi enfeksiyon riskinin en çok arttığı zaman dilimi (IRR 4.6)

Dixon WG, et al. Arthritis & Rheum 2006;54:2368-2376 Galloway JB, et al Rheumatology (Oxford). 2011; 50(1):124–131.

Mikobakteriyel

- Anti-TNF kullanımı ile 5 kat TB reaktivasyon riski (OR = 4.68, 95% CI 1.18-18.60)
- Bazı toplumlarda (tarama yapılmamış) 7 kat artmış risk
- TB riski ETA'de, ADA ve İNF'a göre daha düşük

Bongartz T, et al. JAMA. 2006;295:2275-2285 Gomez-Reino JJ, Arthritis Rheum. 2007; 57:756-761. Jain A, et al. Immunotherapy. 2013;5: 265-299



T.C. Sağlık Bakanlığı
Türkiye Halk Sağlığı
Kurumu

**Anti-TNF Kullanan Hastalarda
Tüberküloz Rehberi**

TNF-alfa inhibitörleri/infeksiyon Riski

- Gözlemsel veriler ve meta-analizler TNF-alfa inhibitör kullanımının artmış ciddi enfeksiyon riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir

İnfliksımab

- Kimerik A2 (cA2) IgG1 monoklonal antikor
- TNF α 'ya yüksek afinite ve spesifisite ile bağlanır

Etanersept

- TNF- α ve TNF- β 'ya (İenfotoksin) bağlanır
- TNF- α 'ya afinitesi orta-yüksek dercede

Inflixımab ve adalimumab hem solubl, hem de membran TNF- α bağlanarak etkisini nötralize eder; TNF- β 'ya bağlanmaz

Adalimumab (Humira)

- Tamamen monoklonal insan antikorudur.
- Bu rekombinant insan IgG1 monoklonal antikorunun en önemli özelliği ve avantajı daha az immünojenik olması ve yarı ömrünün daha uzun olmasıdır. Yarı ömrü 10-20 saattir.
- 2003 yılında FDA tarafından RA tedavisinde onay almıştır.



CONCISE REPORT

Adalimumab long-term safety: infections, vaccination response and pregnancy outcomes in patients with rheumatoid arthritis

Gerd R Burmester,¹ Robert Landewé,² Mark C Genovese,³ Alan W Friedman,⁴
Nathan D Pfeifer,⁵ Nupun A Varothai,⁶ Ana P Lacerda⁴

Incidence rates of adverse events of interest in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab (N=15 152; 24,810.4 PYs)

Adverse events	E (E/100 PYs)
Serious infections	1154 (4.7)
Active tuberculosis (TB)	63 (0.3)
Opportunistic	14 (<0.1)
Zoster	19 (<0.1)
Non-serious infections	
Opportunistic infections, excluding oral candidiasis, herpes zoster and TB	26 (0.1)
Herpes zoster	424 (1.7)
Reactivation of hepatitis B*	3 (<0.1)

*Two patients experienced three events of hepatitis B reactivation: chronic hepatitis B, hepatitis B and viral hepatitis carrier.

E, number of events; E/100 PYs, events per 100 patient-years.

Biyolojik Ajanlar/infeksiyon Riski

- Biyolojik ajan ve yüksek doz glukokortikoid kullanımı infeksiyon riskinde belirgin artışa neden olmaktadır.
- Bu kombinasyon yaşlı ve eşlik eden hastalık varlığında dikkatle kullanılmalıdır

TNF-Alfa Antagonistleri ve Aşılar

- TNF-alfa antagonistleri kullanan hastalar aşılandığında oluşan bağışıklama biraz azalmış olabilir ama genellikle koruma için yeterlidir.
- Yıllık influenza aşısı kullandığı ilaçlardan bağımsız olarak tüm RA hastalarına önerilir.
- Pnömonokok aşısının MTX ve TNF-alfa antagonisti uygulanan hastalarda kullanımı ile ilgili öneriler olmamasına rağmen, bu hastalara pnömonokok aşısı yaptırmak ve bunu mümkünse tedavi başlamadan yapmak doğru bir strateji gibi görünmektedir.
- Bu hastalarda canlı aşılar kontrendikedir.

Sonuç

- TNF-alfa antagonistleri ile tedavi edilecek hastalara influenza ve pnömokok aşısı yaptırmaları önerilir.
- Tedavi başlamadan önce tüm hastalar Hepatit B ve C virüsü açısından taramalı, pozitif olan hastalar uygun profilaktik tedaviyi almalıdır.
- Bu ilaçlar ile tedavi başlanmadan önce hastalar anamnez, fizik muayene, TCT ve AC grafisi ile latent tbc açısından taramalı, pozitif olan hastalar uygun şekilde tedavi edilmelidir.

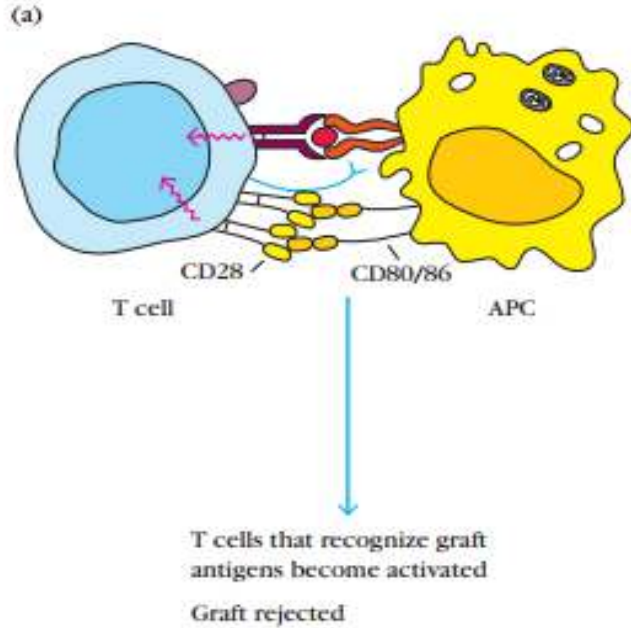
Anti-sitokin tedavi öncesi

- Aktif ya da latent tüberküloz (TB) açısından olgular taramalı
Aktif TB varsa önce TB uygun bir şekilde tedavi edilmelidir
- Latent TB için en az 1 ay tedavi verilmelidir
- Tocilizumab humonize monoklonal IL-6 reseptör etkili

Abatasept

Etki mekanizması	T hücre aktivasyonunu azaltır
Enfeksiyon riski	Net tanımlanmamış
Endikasyon onayı	RA Juvenil idiyomatik artrit
Tedavi öncesi testler ve profilaksi	LTBE HBV

Greft antijenlerini tanıyan T hücreleri aktive olur



Greft antijenlerini tanıyan t hücrelerinde kostimulasyon eksikliği oluşturarak anerji geliştirir

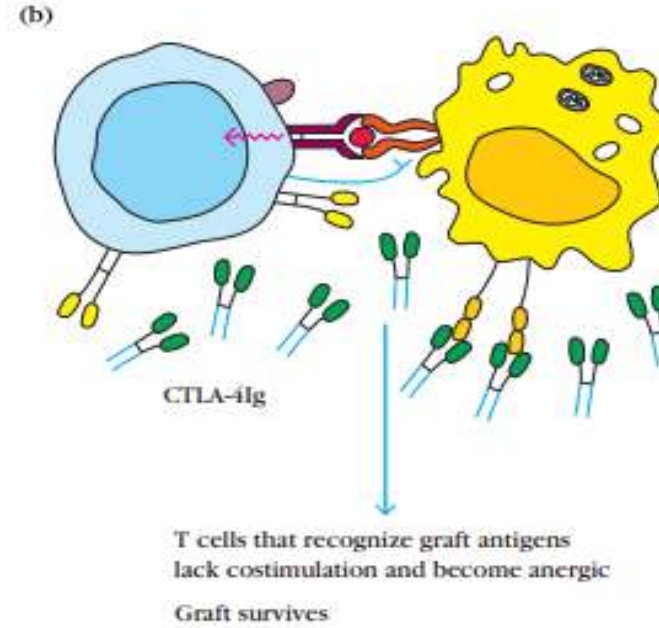


FIGURE 16-17 Blocking costimulatory signals at the time of transplantation can cause anergy instead of activation of the T cells reactive against the graft. T-cell activation requires both the interaction of the TCR with its ligand and the reaction of costimulatory receptors with their ligands (a). In (b), contact between one of the costimulatory receptors, CD28 on the T cell,

and its ligand, CD80/86 on the APC, is blocked by reaction of CD80/86 with the soluble ligand CTLA-4Ig. The CTLA-4 is coupled to an Ig H chain, which slows its clearance from the circulation. This process specifically suppresses graft rejection without inhibiting the immune response to other antigens. [© 2013 W. H. Freeman and Company.]

Abatacept ve belatacept(daha yüksek affiniteli), greft dokuya yönelik T hücrelerinde anerjiyi indüklediği gösterilmiştir ve yetişkin böbrek transplant hastalarında organ reddinin önlenmesi için FDA tarafından onaylanmıştır (Figure 16-17).

Anakinra

Etki mekanizması	IL-1 reseptor antagonist
Endikasyon onayı	RA Juvenil idiyomatik artrit Still Hastalığı
Enfeksiyon riski	•Bakteriyel enfeksiyonlar
Tedavi öncesi testler ve profilaksi	•LTBE •HBV

- ***Aspergillus Pneumonia in a Patient With Adult-Onset Still Disease Successfully Treated With Anakinra*** Emre Bilgin; Abdulsamet Erden; Levent Kilic; Alper Sari; Berkan Armagan; Umut Kalyoncu; Ömer Karadag *Journal of Clinical Rheumatology. Publish Ahead of Print(); DEC 2017*
- ***Successful treatment of pyoderma gangrenosum with anakinra in a patient with Wiskott-Aldrich syndrome.*** Mercuri SR, Paolino G, De Flammineis E, Didona D, Brianti P *Dermatol Ther.* 2017 Dec 7. doi: 10.1111/dth.12582.

Sonuçlar

- Biyolojik ajanların farklı endikasyonlar ile kullanımına bağlı gelişen enfeksiyonlar sıklıdır
- Biyolojik ajan tedavisi başlanmadan önce hastalar enfeksiyon hastalıklarına konsülte edilmelidir
- Aşılanaabilecek hastalar aşı uygulaması yapılmalıdır
- En ciddi seyredenler tüberküloz ve hepatit B reaktivasyonudur
- Bu hastalıklara yönelik gerekli taramalar ve profilaksi (gerekli ise) yapıldıktan sonra biyolojik ajanla tedaviye başlanmalıdır

Teşekkür Ederim