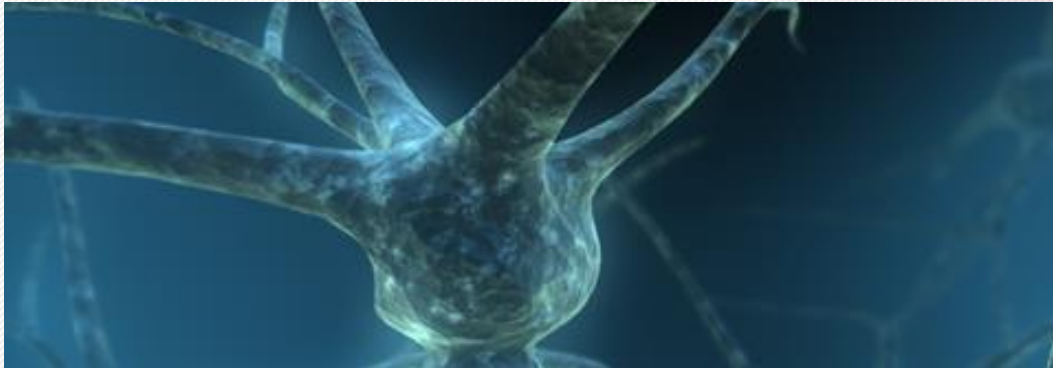


Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Çalışma Grupları Olgu Tartışmaları

24 Mart 2016, İstanbul

Otoimmün Hastalık Tedavileri ve İnfeksiyonlar

Prof.Dr. Necla TÜLEK



Olgu

- G.M. ,63 Y, erkek, emekli, kırsal kesimde yaşıyor
- Yakınması: Ateş, baş ağrısı, öksürük
- Öyküsü: İki haftalık, ayaktan amoksisilin-klavulanat kullanmış
- Özgeçmişi: 20 yıldır romatoid artrit tanısı ile izleniyor
 - Başlangıçta prednizolon; kesilmiş
 - Yedi yıldır methotreksat; (15 mg/haftada bir)
 - Etanercept ; üç ay, kesilmiş
 - Adalimumab; son dört ay
 - HBsAg pozitifliği nedeni ile 5 yıldır tenofovir disoproksil fumarat.
- Soy geçmişi: Özellik yok

Adalimumab hangi grup ilaçlar arasındadır?

1. Kemoterapötik hastalık modifiye edici ajanlar
2. Tümör nekroz faktör- α inhibitörü
3. İnterlökin-1 reseptör antagonisti
4. B hücre modülasyonu
5. İntravenöz immunoglobulin

Fizik İnceleme

- Vücut sıcaklığı 38,5 C°, bitkin görünümlü
- Akciğer sağ altta krepitan raller
- Romatoid artrit periferik bulguları

Başlangıç Laboratuvar Testleri

- Beyaz küre: $8400/\text{mm}^3$ (%80 nötrofil)
- Hemoglobin: 10,2 g/L
- CRP: 122 mg/L (0-6)
- Eritrosit sedimentasyon hızı: 88 mm/saat
- HIV antikor: N
- Biyokimyasal testler:
 - Laktat dehidrogenaz; 838 mg/dL (321–597)
 - Diğerleri normal sınırlar içinde

Akciğer Grafisi



Olası Etkenler ?

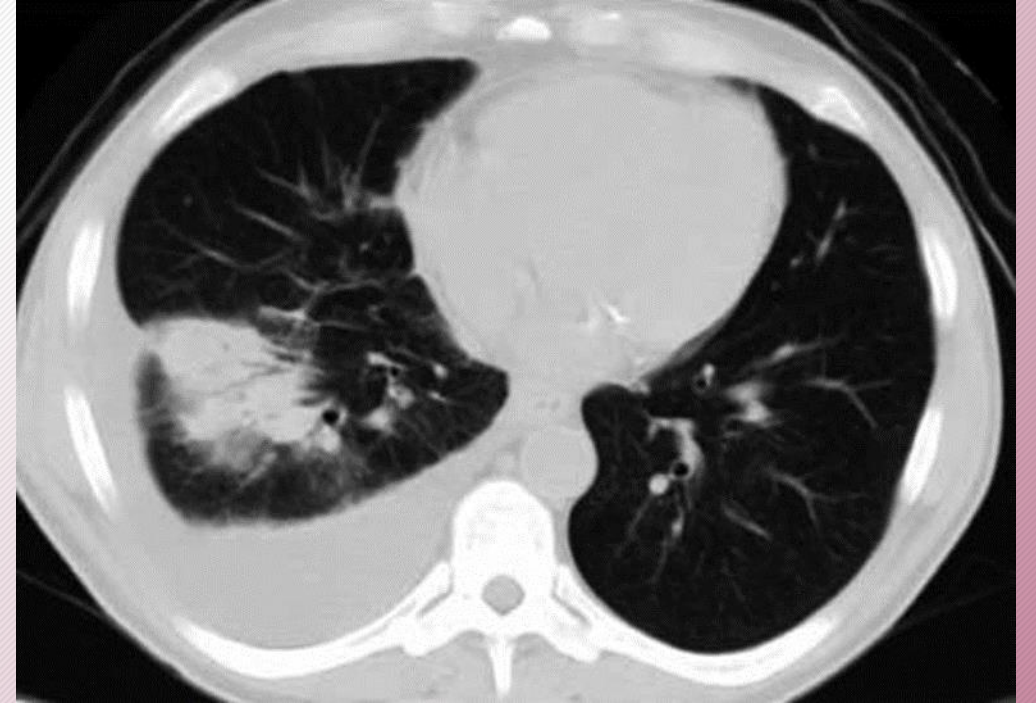
1. *Mycobacterium tuberculosis*
2. *Pneumocystis jiroveci*
3. Non-tuberculosis *mycobacteria*
4. *Legionella pneumophila*
5. Diğer

- Yatırılarak tedavi
- Kan kültürü
- İdrarda *Legionella pneumophila* Ag testi
- İdrarda *Streptococcus pneumoniae* Ag. testi
- Piperasilin-tazobaktam + makrolid
- PPD
- Balgam inceleme (yapılamadı)

Tedavinin 72. Saati

- Ateş devam ediyor
- Genel durumda bozulma
- İlk testler negatif
- CRP ve ESH'de artış
- Balgam örneği alınamadı

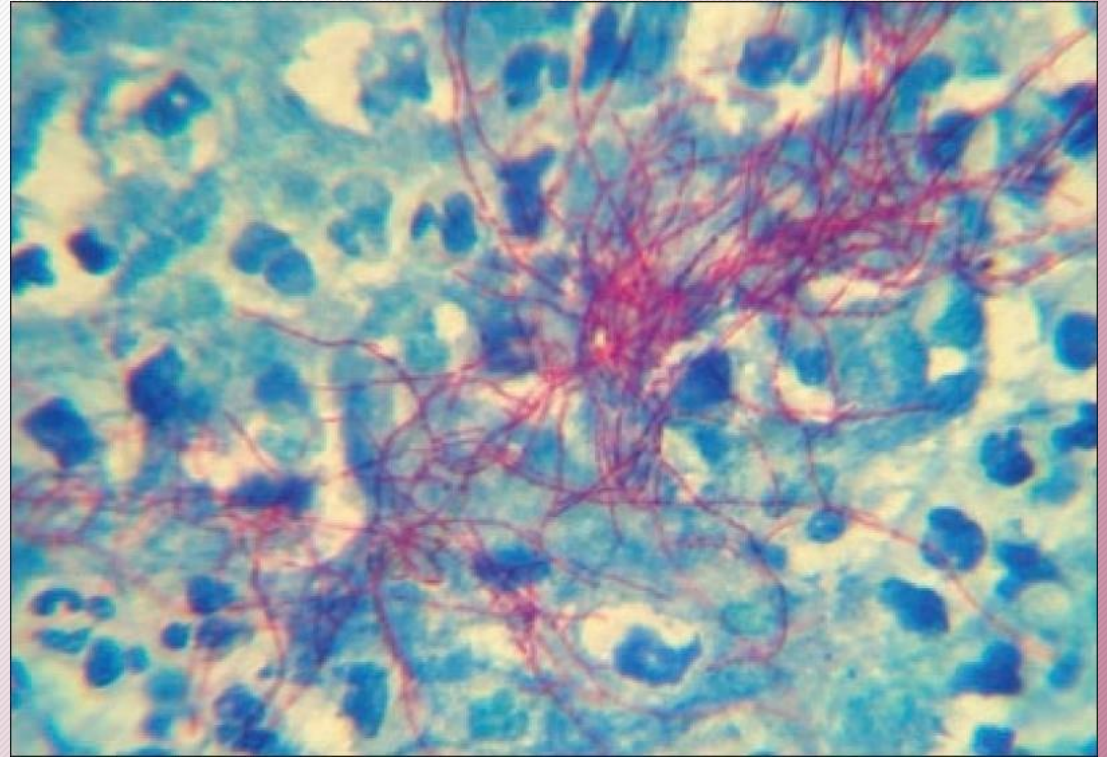
?



İğne aspirasyon biyopsisi
Mikroskopik inceleme
Gram boyama
ARB boyama
Kültür (anaerob, mantar, tüberküloz dahil)
Histopatolojik inceleme

Tanınız nedir? (ARB boyama)

1. Atipik *mycobacterium*
2. *Actinomyces* spp
3. *Nocardia* spp
4. *Fusarium*



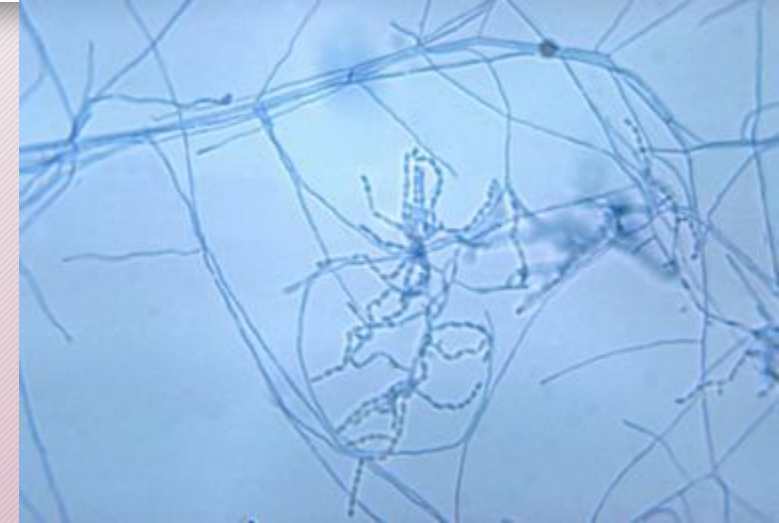
Tedavi Deęiřimi

- Yüksek doz ko-trimoksazol (trimethoprim/ sülfametoksazol; 1280/6400 mg) 4 ds tb. Günde iki kez
- Kraniyal BT, batın USG
- Duyarlılık testi



Nocardia türleri

- Aerobik *actinomycetes*
- Doğada, çürümüş materyallerde, suda, toprakta
- 100'den fazla tür
- İnsanlarda en sık:
 - *Nocardia brevicatena-paucivorans* complex,
 - *Nocardia nova* complex,
 - *Nocardia transvalensis* complex,
 - *Nocardia farcinica*,
 - *Nocardia asteroides* sensu stricto,
 - *Nocardia cyriacigeorgica*



Nocardia asteroides

Nokardiyoz

Akut, subakut, kronik seyredebilir

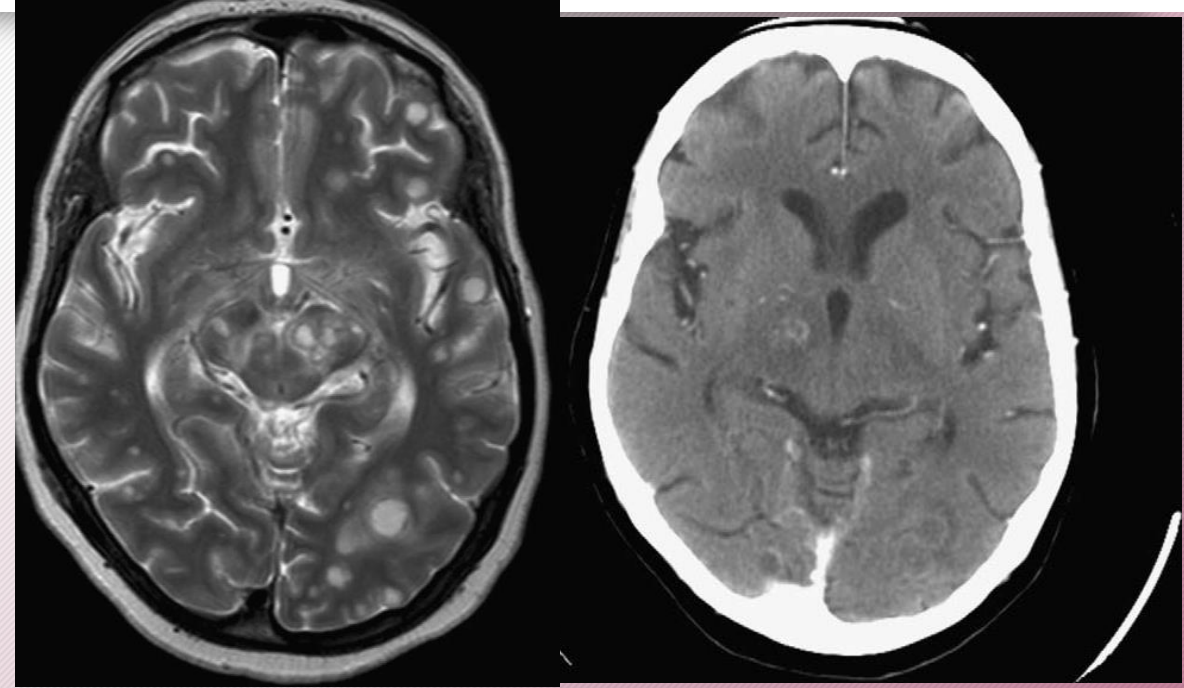
- Kutanöz form (travma sonrası)
- Pulmoner form
- Dissemine form

Genellikle immünokompromize kişilerde



Pulmoner nokardiyoz

- Akut, subakut, kronik
- Klinik bulgular özgün değil
 - Ateş, öksürük, balgam
- Endobronşiyal kitle, nodül, retikülonodüler infiltratlar
- Lokal ya da diffüz pnömoni
- Apse, kavite (%30), plevral efüzyon, amfizem
- Mediastinal ve hiler LAP beklenen bulgu değil
- %25-35 SSS bulgusu



Micetoma hariç tüm nokardiyoz olgularında SSS görüntülemesi yapılmalıdır

Nokardiyozaya Yatkınlık Sağlayan Koşullar

- Kronik pulmoner hastalık (pulmoner alveoler proteinoz özellikle).
- Alkolizm, siroz
- Lenforetiküler malignansi
- Solid-organ ve kemik iliği, kök hücre transplantasyonu
- Uzun süreli kortikosteroid kullanımı
- Sistemik lupus eritematöz, sistemik vaskülit
- Ülseratif kolit, Whipple hastalığı
- Sarkoidoz
- Böbrek yetmezliği
- Hipogamaglobulinemi
- Anti-tümör nekroz faktör antikör tedavisi
- HIV enfeksiyonu/AIDS (CD4 <50)

Corti M. Int J Infect Dis. 2003; 7: 243-50

Brown-Elliott BA, et al. J Clin Microbiol. 2012; 50(3):670-2

Nokardiyoz Tedavisi

Tek veya kombine olarak

- Sülfonamidler
 - TMP/SMZ (5-10 mg/kg trimetoprim /gün)
- İmipenem veya meropenem
- Seftriakson veya sefotaksim
- Amikasin
- Linezolid

Alternatif tedavide:

- Amoksisilin klavulanat veya minosiklin
+
linezolid

En az 6 ay, immunosupresif SSS infeksiyonlarında 12 ay izlenerek

İmmunosupresif tedavi gerekiyorsa devam edilebilir

Lokalize apselerde drenaj

SSS apselerinde drenaj

Büyük

Ulaşılabilir

Tedaviye rağmen büyüme varsa

Korunma-Önleme

HIV enfeksiyonlarında $CD4 < 200$ altında olanlarda *P. jiroveci* için TMP/SMZ profilaksisi önleyici olabilir mi?

Genetik Altyapı

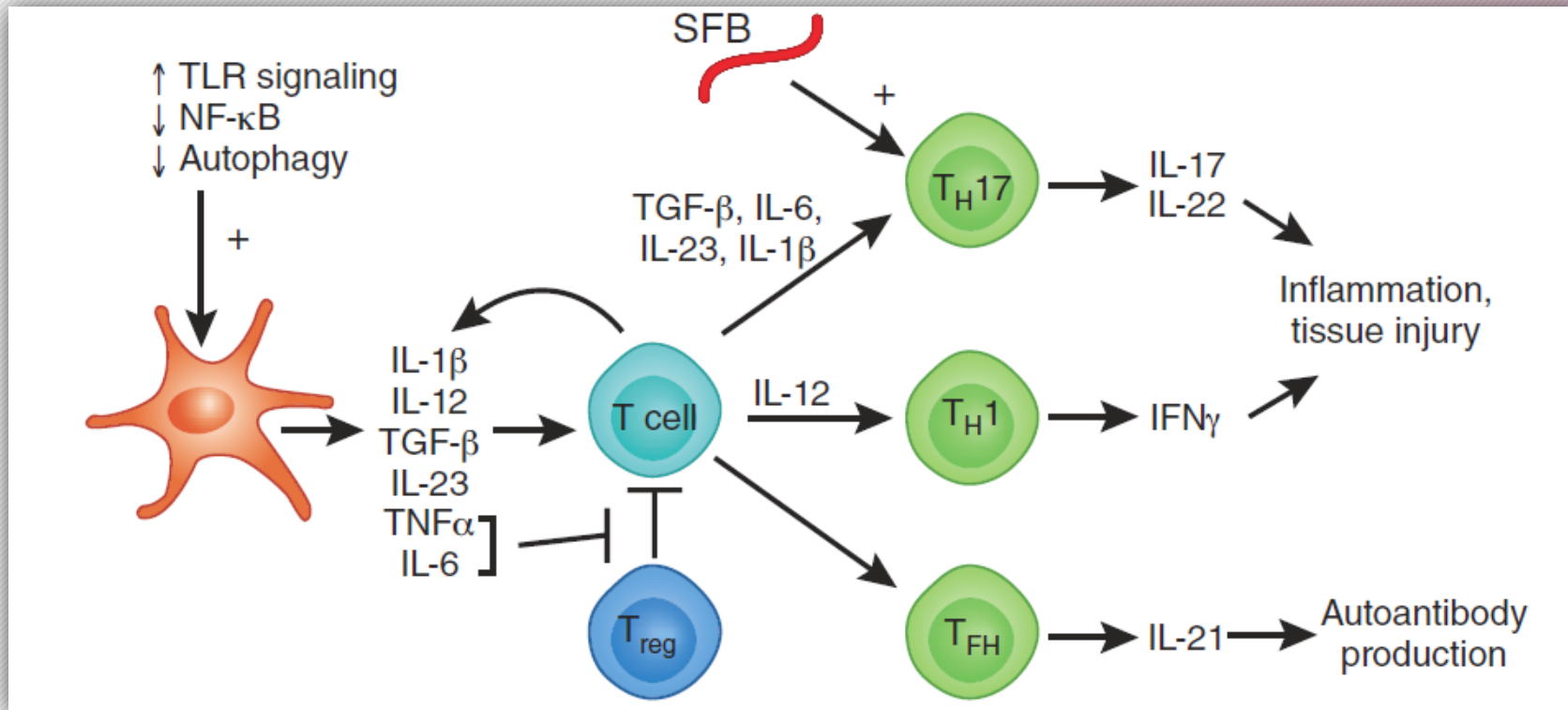
MHC, nonMHC genler
IL-23R, IL-7R, NOD-2

Çevresel Faktörler

Sigara, vitamin D, toksinler, diet,
infeksiyon, antibiyotik, disbiozis

Otoimmünite

↓ Regulator hücre (Treg, Tr1) sayıları ve supresyon
↑ Patojenik T efektör hücreler (TH1, TH17, TFH)



Otoimmün Hastalıkların Tedavisinde Kullanılan İlaçlar

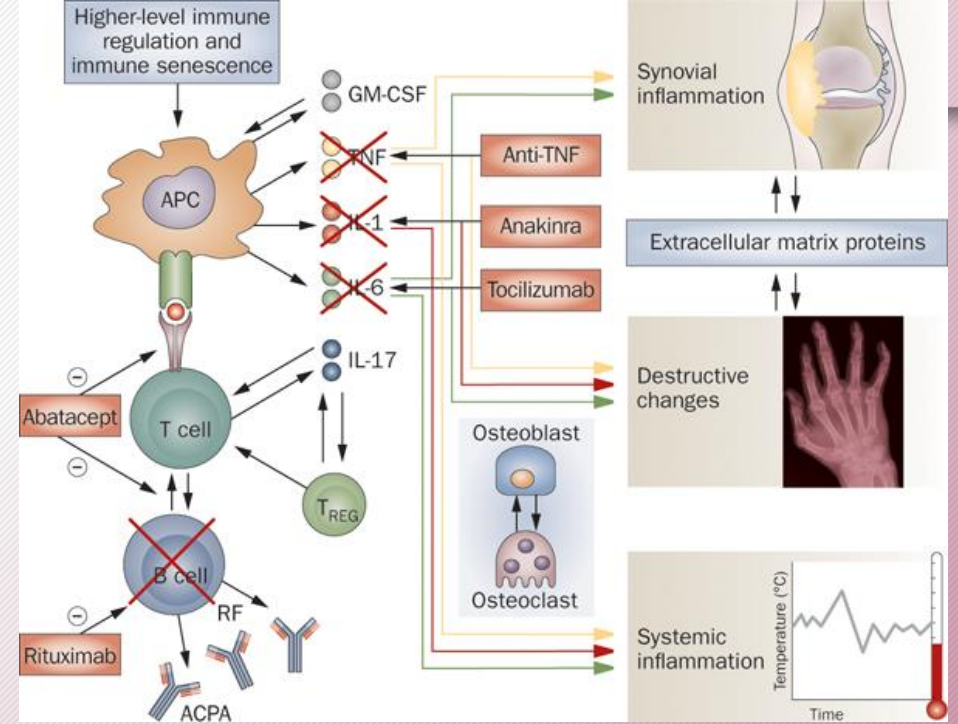
- Semptomlara yönelik
- Antiinflamatuvar ilaçlar
- Kortikosteroidler
- Hastalığı modifiye edici ajanlar
 - Kemoterapotikler
 - siklofosamid, merkaptöürin, methotreksat, leflunomid, siklosporin, sülfasalazin)
 - IVIG
 - **Biyolojik ajanlar**

Romatoid Artritte Patofizyolojik Yollar ve Biyolojik Ajanların Etkisi

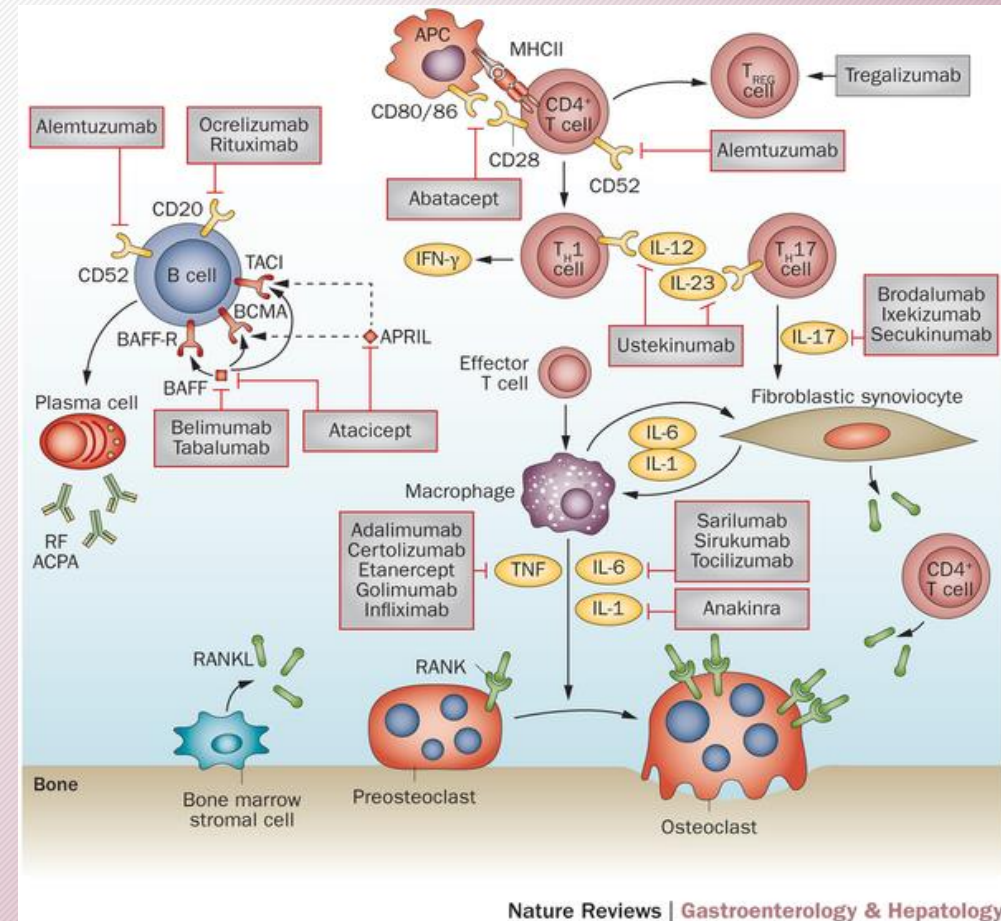
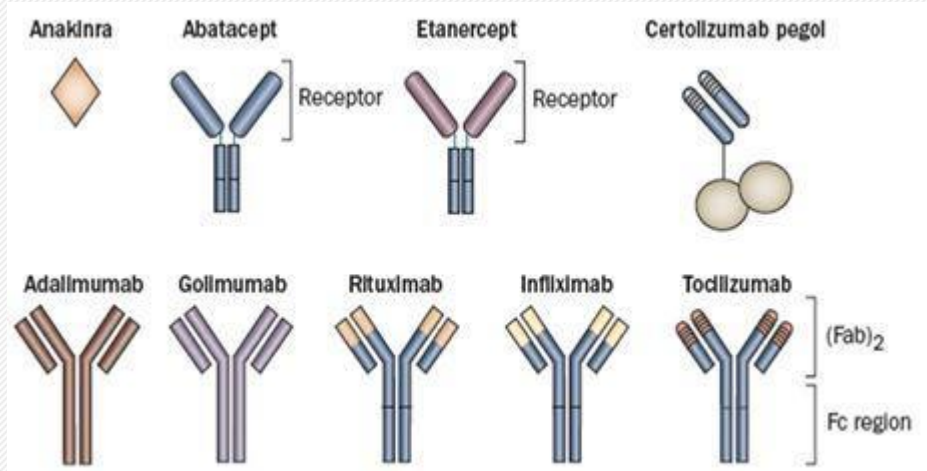
T hücre aktivasyonu için gerekli ikinci sinyali inhibe edenler

B hücre depleasyonu yapanlar

Sitokin fonksiyonları ile interfere olanlar



Romatolojik Hastalıklarda Biyolojik Ajanlar



Nature Reviews | Gastroenterology & Hepatology

Tümör Nekroz Faktörü

İmmün hücrelerin regülasyonu

Endojen pirojen

Ateş yanıtı

Apopitotik hücre ölümü

İnflamasyon

Sepsis yanıtı

Tümör genezin inhibisyonu

Viral replikasyonun inhibisyonu

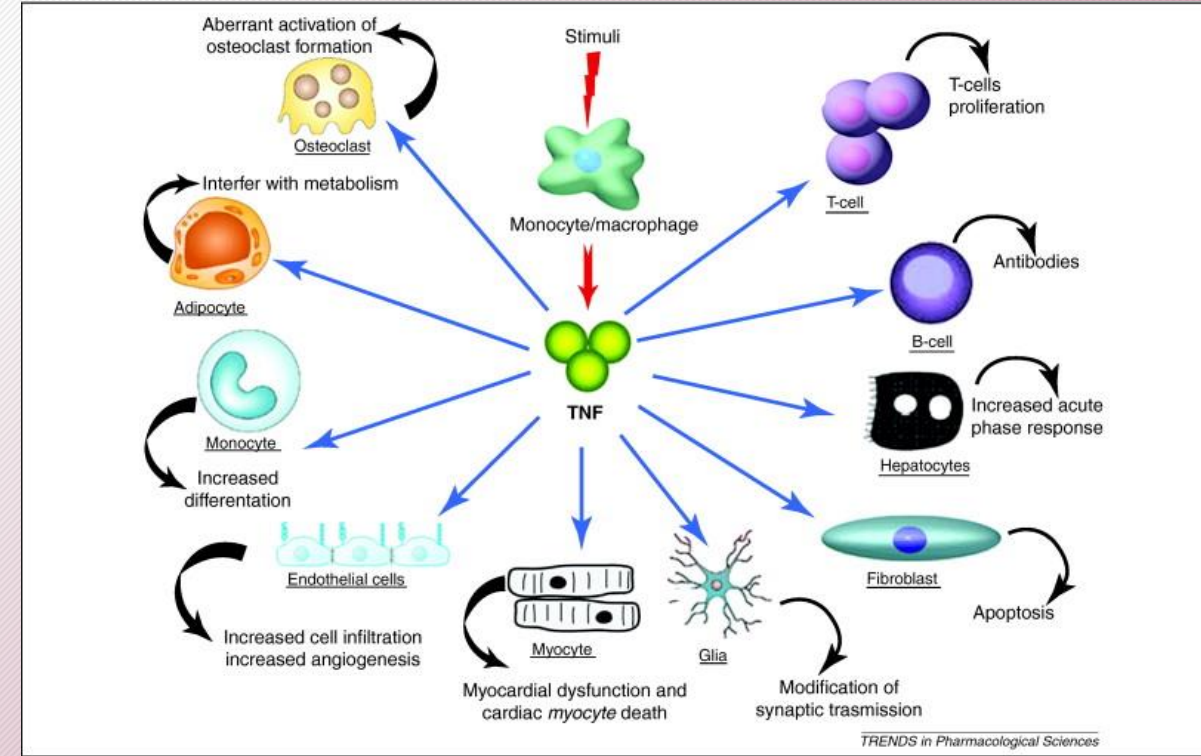
Granülom formasyonu

TNF ile aktive makrofajlarla;

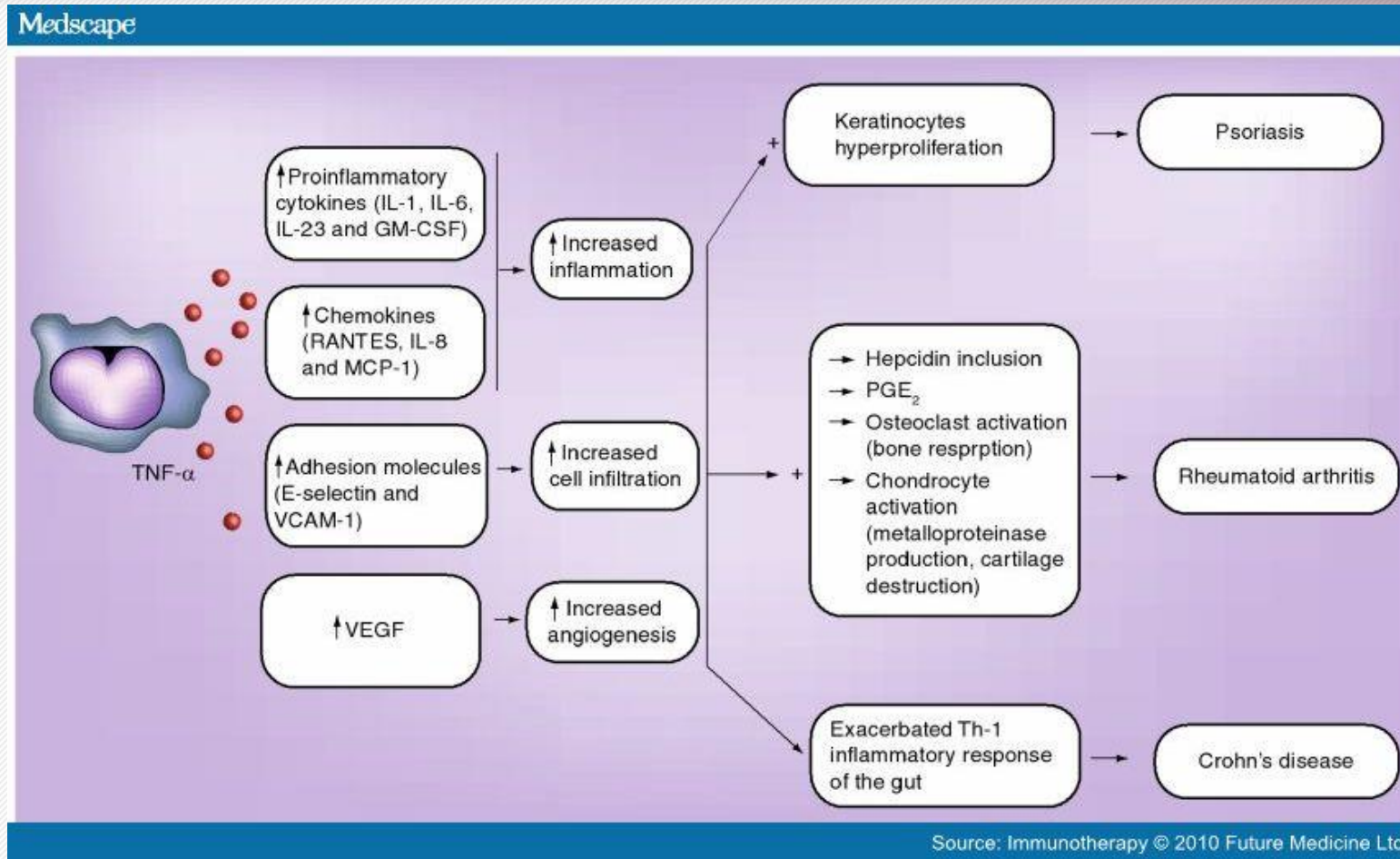
Mycobacteria, *Trypanosoma cruzi*, *Aspergillus*, *Leishmania*,

T.gondii, *Candida*, *Cryptococcus neoformans*, *Listeria* gibi

diğer patojenlerin öldürülmesi



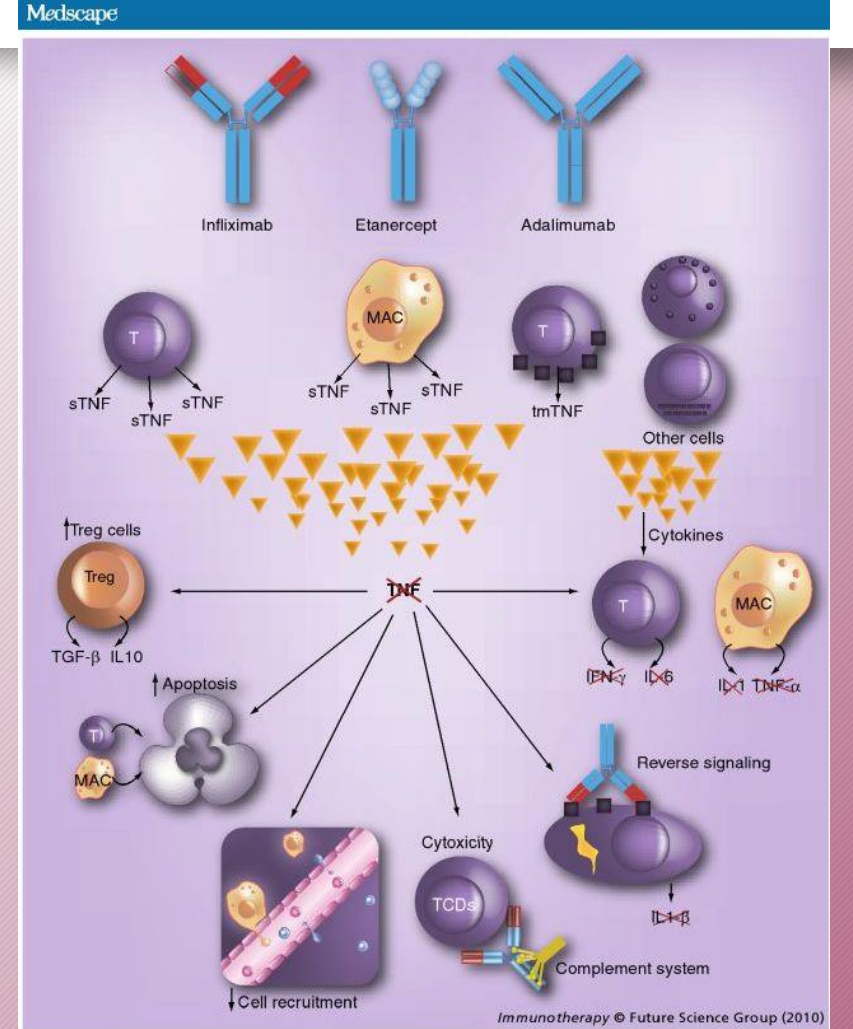
TNF- α 'nın Kronik İnflamatuvar Hastalıklarda İmmünopatogenezdeki Yeri



İmmün Aracılı İnflamatuvar Hastalıklarda TNF- α İnhibitörlerinin Potansiyel Etkileri

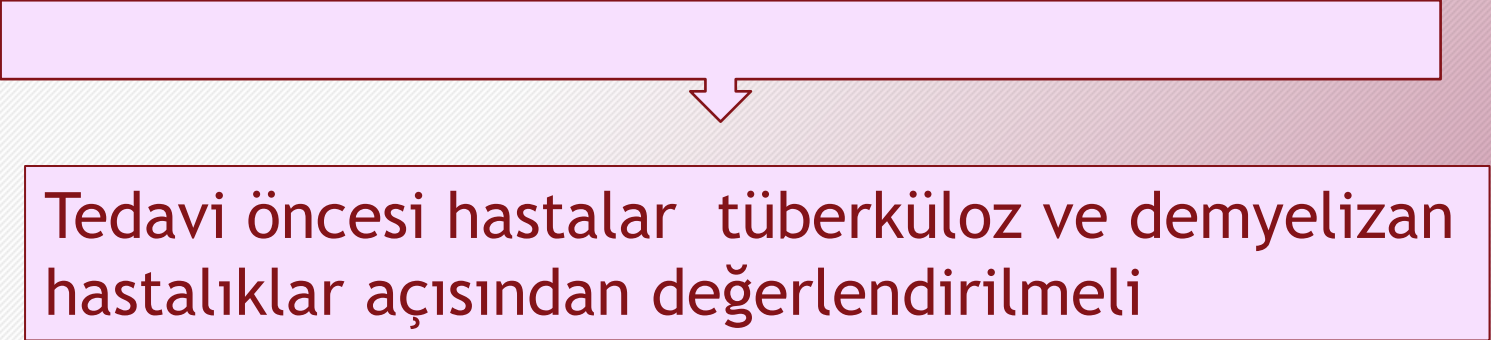
- **Infliximab**
 - Romatoid artrit, psöriatik artrit, kronik plak psöriazisi
 - Crohn hastalığı, ülseratif kolit, ankilozan spondilit
- **Etanercept** (TNF- α ve TNF- β 'yi bloklar)
 - Jüvenil idiyomatik artrit, romatoid artrit,
 - Psöriatik artrit, psöriazis, ankilozan spondilit
- **Adalimumab** (insanlaştırılmış IgG1):
 - Jüvenil idiyomatik artrit, romatoid artrit
 - Psöriazis, Crohn hastalığı, ankilozan spondilit
- **Certolizumab**
 - Fc kısmı yok, kompleman aktivasyonu yok,
 - Apoptoz ve antikor bağımlı sitotoksiteyi indüklemeyebilir
 - Romatoid artrit, Crohn hastalığı
- **Golimumab**
 - Solubl ve membrana bağlı TNF α 'yi bloklar
 - Romatoid artrit, psöriatik artrit ve ankilozan spondilit

UpToDate®



TNF- α Bloklayan İlaçların Kullanımı

- Romatoid artrit; methotreksat, sulfasalazin, siklosporin ve leflunomid tedavilerine yanıt alınamayınca
- Psöriaziste; asitretin, methotreksat, siklosporin ve fototerapiye yanıt alınmayınca
- İnflamatuvar barsak hastalıklarında; azathioprin ve methrotreksata yanıt alınmayınca



Tedavi öncesi hastalar tüberküloz ve demyelizan hastalıklar açısından değerlendirilmeli

Sağlık Uygulama Tebliği

- 4.2.1.C -(Değişik:RG-30/08/2014-29014/ 10-b md. Yürürlük:06/09/2014) (Değişik: RG- 25/07/2014-29071 / 19-b md. Yürürlük: 07/08/2014) Biyolojik ajanlardan Anti-TNF ilaçlar, rituksimab ve abatasept kullanım ilkeleri Biyolojik ajanlardan Anti-TNF ilaçlar, rituksimab, abatasept, ustekinumab ve tosilizumab kullanım ilkeleri Biyolojik ajanlardan Anti-TNF ilaçlar, rituksimab, abatasept, ustekinumab, tofacitinib ve tosilizumab kullanım ilkeleri
- 4.2.1.C-1 - Anti-TNF (tümör nekrozis faktör) ilaçlar
- Romatoid artritli erişkin hastalarda; biri methotrexat olmak üzere en az 3 farklı hastalık modifiye edici antiromatizmal ilacı, en az üçer ay kullanmış olmasına rağmen hastalık aktivitesinin kontrol altına alınamadığı (Hastalık Aktivite Skoru (DAS) 28 > 5,1) hallerde, 3 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak ilaca başlanır. Ilaca başlandıktan 3 ay sonra yapılan değerlendirmede DAS 28 skorunda 0,6 (sertolizumab için 1,2) puandan fazla düşme olması halinde, bu durumun yeni düzenlenecek 3 ay (sertolizumab için 6 ay) süreli sağlık kurulu raporunda belirtilmesi koşulu ile 3 ay (sertolizumab için 6 ay) daha tedaviye devam edilir. Bu raporun süresi sonunda DAS 28 skorunda toplam 1,2 puandan fazla düşme olması halinde bu durumun yeni düzenlenecek 6 ay süreli sağlık kurulu raporunda belirtilmesi koşulu ile hastaların tedavisine devam edilebilir. Tedavinin devamında DAS 28 kriterine 6 ayda bir bakılır, başlangıç ve yeni DAS 28 skorları her sağlık kurulu raporunda belirtilir. Tedaviye rağmen hastanın DAS 28 skorunda, başlangıç DAS 28 skoruna göre, 1,2 puandan fazla düşme olmaması halinde tedavi sonlandırılır
- JRA, psöriatik artrit, ankilozan spondilit, psöriazis vulgaris, plak tip psöriazis, Crohn hastalığı, ülseratif kolit.....



Sağlık Uygulama Tebliği

4.2.1.C-2 - Rituksimab

(1) Romatoid artritli hastalarda;

a) Methotreksat ile kombinasyon halinde, aktif romatoid artritli bulunan ve bir veya daha fazla anti TNF tedavilerine rağmen hastalığı kontrol edilemeyen (DAS 28 SKORU >5.1 olan) veya TNF inhibitörü başlanması uygun olmayan/görülmeyen veya TNF inhibitörlerine karşı intoleransı olan erişkin hastalarda, bu durumun belirtildiği sağlık kurulu raporuna dayanılarak romatoloji veya klinik immunoloji veya fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimleri tarafından reçetelenir

Wegener granülamatöz

4.2.1.C-3 -Abatasept

(1) Romatoid artritli erişkin hastalarda;

a) Aktif romatoid artritli bulunan, biri methotrexat olmak üzere en az 3 farklı hastalık modifiye edici antiromatizmal ilacı, en az üçer ay kullanmış olmasına veya en az bir anti TNF tedavisine rağmen hastalığı kontrol edilemeyen (DAS 28 SKORU >5.1 olan) erişkin hastalarda methotrexat ile birlikte, yalnızca üniversite veya eğitim ve araştırma hastanelerinde içinde en az bir romatoloji, klinik immunoloji veya fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanının bulunduğu 3 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak bu uzman hekimler tarafından reçetelenir.

JRA

4.2.1.C-4 -Ustekinumab

(1) Sistemik tedaviye yanıt vermeyen, kontrendike olan veya bu tedaviyi tolere edemeyen yetişkinlerde orta ile şiddetli plak tip psoriyazis tedavisinde;

a) Üniversite hastaneleri veya eğitim ve araştırma hastanelerinde dermatoloji uzman hekiminin yer aldığı, 1 yıl süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak dermatoloji uzman hekimlerince reçete edilebilir.

4.2.1.C-5 -Tosilizumab

(1) Romatoid artritli erişkin hastalarda; Aktif romatoid artritli bulunan, biri methotrexat olmak üzere en az 3 farklı hastalık modifiye edici antiromatizmal ilacı, en az üçer ay kullanmış olmasına veya en az bir anti TNF tedavisine rağmen hastalığı kontrol edilemeyen (DAS 28 SKORU >5.1 olan) erişkin hastalarda, yalnızca üniversite veya eğitim ve araştırma hastanelerinde içinde en az bir romatoloji, klinik immunoloji veya fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzmanının bulunduğu 3 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak bu uzman hekimler tarafından reçetelenir.

JRA

4.2.1.C-6 - Tofacitinib

(1) Romatoid artritli erişkin hastalarda; biri methotrexat olmak üzere en az 3 farklı hastalık modifiye edici antiromatizmal ilacı, en az üçer ay kullanmış olmasına rağmen hastalık aktivitesinin kontrol altına alınamadığı (Hastalık Aktivite Skoru (DAS) 28 > 5,1) hallerde, 3 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak ilaca başlanır

Biyolojik Ajanlar ve İnfeksiyon İlişkisi-1

To compare the potential adverse effects of tumor necrosis factor inhibitor (adalimumab, certolizumab, etanercept, golimumab, infliximab), interleukin (IL)-1 antagonist (anakinra), IL-6 antagonist (tocilizumab), anti-CD28 (abatacept), and anti-B cell (rituximab) therapy in patients with any disease condition except human immunodeficiency disease (HIV/AIDS).

160 randomize kontrollü çalışma, 48 676 katılım, 46 genişletilmiş çalışma, 11 956 katılım, kullanma süresi ; 6- 13 ay.

Kısa süreli biyolojik ajanların kullanımı ile ciddi infeksiyonlar (bakteriyel ve fırsatçı infeksiyonlar), tüberküloz reaktivasyonu ve tedavi bırakmayı gerektirecek yan etki arasında istatistik olarak anlamlı ilişki bulunmuştur.

Uzun süreli kullanım sonuçları için güvenlik çalışmalarına ihtiyaç var.

Biyolojik Ajanlar ve İnfeksiyon İlişkisi-2

Romatoid artritli hastaları kapsayan ve ciddi yan etkilerin bildirildiği 106 çalışma Geleneksel hastalık modifiye edici ajanlarla karşılaştırıldığında , standart doz ve yüksek doz biyolojik ilaçların ciddi infeksiyonlarla ilişkisi gösterilmiş.

(OR 1·31, 95% credible interval [CrI] 1·09–1·58) ve (1·90, 1·50–2·39).

Her 1000 hastada her yıl için standart dozda 6 iken kombinasyon tedavilerinde 55.

Home Journals Specialties The Lancet Clinic Global Health Multimedia Campaigns More Information for Submit a Paper

THE LANCET

Login Register Subscribe

Online First Current Issue All Issues Special Issues Multimedia Information for Authors

All Content Search Advanced Search

< Previous Article Volume 386, No. 9990, p258–265, 18 July 2015 Next Article >

Access this article on ScienceDirect

Articles

Risk of serious infection in biological treatment of patients with rheumatoid arthritis: a systematic review and meta-analysis

Prof Jasvinder A Singh, MBBS, MPH¹, Chris Cameron, MSc¹, Shahrzad Noorbaloochi, BA, Tyler Cullis, MA, Matthew Tucker, BSc, Robin Christensen, PhD, Elizabeth Tanjong Ghogomu, BSc, Doug Coyle, PhD, Tammy Clifford, PhD, Prof Peter Tugwell, MD, Prof George A Wells, PhD

¹ Contributed equally
Published Online: 11 May 2015

Article Options

- PDF (546 KB)
- Download Images(.ppt)
- Email Article
- Add to My Reading List
- Export Citation
- Create Citation Alert
- Cited by in Scopus (8)
- Request Permissions

TNF- α İnhibitörleri ve Enfeksiyonlar

TNF- α inhibitörleri başlanan hastalarda özellikle tedavinin ilk 6-12 ayında hastaneye yatışı gerektirecek enfeksiyon riski yüksek.

İnsidans; TNF- α inhibitörü kullanılan 100 hasta yılı başına 2,9- 8,2.

Infliximab ile risk daha fazla

Birlikte prednizolon kullanımı, hasta yaşı ve ko-morbid koşullar da riski arttırıyor.

TNF- α İnhibitörleri ve Bakteriye İnfeksiyonlar

- Septik artrit: TNF- α alanlarda ayarlanmış risk oranı : 2,3 (95% CI 1.2-4.4).
İlk aylarda fazla, TNF- α inhibitörleri arasında fark yok
 - *S. Aureus* yanında *Salmonella*, *Listeria*, *Pseudomonas* gibi etkenler.
- Listeriyoz: Meningoensefalit, sepsisemi
- Legionella pnömonisi : Genel popülasyondan daha yüksek.
 - 1999-2010 arasında 80 olgu
 - Adalimumab ve infliximabta daha fazla
 - 2011'de Listeriyoz ve Legionella için FDA uyarısı var.
- Tüberküloz
- Tüberküloz dışı mikobakteriler
- Nokardiyoz 100 000'de 3,55

Galloway JB, et al. Risk of septic arthritis in patients with rheumatoid arthritis and the effect of anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. Ann Rheum Dis 2011; 70:1810.

Siman NR, et al. Listeria monocytogenes infection as a complication of treatment with tumor necrosis factor alpha-neutralizing agents. Arthritis Rheum 2003; 48:319.

Lanternier F, et al. Incidence and risk factors of Legionella pneumophila pneumonia during anti-tumor necrosis factor therapy: a prospective French study. Chest 2013; 144:990.

Winthrop KL, Baxter R, Liu L, et al. Mycobacterial diseases and antitumor necrosis factor therapy in USA. Ann Rheum Dis 2013; 72:37.

TNF- α İnhibitörleri ve Tüberküloz

- Tüberküloz prevalansı ABD’de; normal popülasyonda 100000’de 5 iken, TNF- α inhibitörü kullananlarda 100000’de 28-54.
- İspanya Romatoloji Derneği verileri; normal popülasyonda 100000’de 21, TNF- α inhibitörü kullananlarda 100000’de 1900
- İngiltere çalışması; adalimumab ile 100000 hasta yılında 144, infliximab ile 136, etanercept ile 39.

Fonseca JE, et al. Acta Reumatol Port 2006; 31:247.

Brassard P, et al. Clin Infect Dis 2006; 43:717.

Dixon WG, et al. Ann Rheum Dis 2010; 69:522.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC). MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2004; 53:209.

TNF- α İnhibitörleri ve Mikobakteri İnfeksiyonları

- TNF- α inhibitörleri latent tüberkülozun reaktivasyonu riskini arttırır.
 - Erken ortaya çıkan olgular
 - Geç ortaya çıkış; geç reaktivasyon ya da yeni infeksiyon
- İnfliximab ve adalimumabta risk etamecetten daha fazla
- İnfliximabta daha erken aktivasyon (12-32 hafta), etanercept; 18-79 hafta
- Akciğer dışı tutulum ve yaygın tüberküloz normal popölasyona göre daha fazla

TNF- α İnhibitörleri ve Tüberkülozdan Korunma

- Hastalar olası risk ve semptomlar için bilgilendirilmeli
- TNF- α inhibitörleri verilecek tüm hastalar latent tüberküloz için taranmalı
- Tarama için: Öykü, fizik inceleme, akciğer grafisi, PPD ve IGRA testleri
- Latent tüberküloz bulgusu olanlar;
 - PPD>5mm veya IGRA pozitif veya
 - Testler negatif olup epidemiyolojik öykü ve akciğer grafisi bulguları olanlara
-  TNF- α inhibitörleri başlamadan en az bir ay önce başlayarak latent tüberküloz tedavisi
- Tedavi için izoniazid 9 ay (rifampisinle birlikte 3 ay verilebilir)
 - Olgularda %74 azalma saptanmış
- Aktif tüberkülozu olanlarda önce tüberküloz tedavisi

TNF- α İnhibitörleri ve Tüberküloz Dış Mikobakteri Enfeksiyonları

- Risk normal popülasyona göre en az iki kat fazla
- Tüberkülozdan daha fazla da olabilir
- Romatoid artritte daha sık
- Prednizonla kombinasyonda risk daha fazla
- Ortalama yaş 62
- Akciğer dışı enfeksiyon (deri-yumuşak doku, kemik-eklem) ve dissemine enfeksiyon oranı yüksek
- En sık *M. avium complex*, *M. chelonae*, *M. abscessus*, *M. marinum*

TNF- α İnhibitörleri ve Viral Enfeksiyonlar

- Bazı viral enfeksiyonlarda reaktivasyon
 - Doğrudan TNF- α yokluğu ya da dolaylı olarak T hücre aktivasyonu ve IFN üretimine etkisi
- Hepatit B aktivasyonu
- Hepatit C (nadir)
- Herpes Zoster
- Human polyoma virüsler (çok nadir olgu sunumları)

The American College of Rheumatology ,TNF- α inhibitörlerini tedavi edilmemiş kronik HBV enfeksiyonlarında, akut hepatitte veya ağır karaciğer hasarı olan HCV enfeksiyonlarında kullanmaktan kaçınılmasını öneriyor

Winthrop KL, et al. JAMA 2013; 309:887. Yun H, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2015; 67:731.

American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Prevention and Treatment of Hepatitis B Virus Reactivation During Immunosuppressive Drug Therapy. *Gastroenterology*. 2015;148:215-219

HBV Aktivasyonu İçin Riskli Hastalar

Yüksek Risk (>%10)

- HBsAg-pozitif/anti-HBc-pozitif veya HBsAg-negatif/anti-HBc-pozitif; B hücre deplesyonu yapan ajanlarla tedavi
 - rituximab, ofatumumab
- HBsAg-pozitif/anti-HBc-pozitif ; 4 haftadan uzun süre orta (10-20 mg prednizon veya eşdeğeri) veya yüksek doz (> 20 mg prednizon veya eş değeri) günlük kortikosteroid kullanımı

Orta Risk (%1-10)

- HBsAg-pozitif/anti-HBc-pozitif veya HBsAg-negatif/anti-HBc-pozitif ; TNF- α inhibitörleri ile tedavi
- HBsAg-pozitif/anti-HBc-pozitif veya HBsAg-negatif/anti-HBc-pozitif ; sitokin veya integrin inhibitörleri ile tedavi
 - (abatacept, ustekinumab, natalizumab vb)
- HBsAg-pozitif/anti-HBc-pozitif hastalar; >4 hafta, düşük doz kortikosteroid tedavisi (< 10 mg prednizon/gün veya eşdeğeri)
- HBsAg-negatif/anti-HBc-pozitif hastalar; >4 hafta, orta doz (10-20 mg prednizon/gün veya eşdeğeri) veya yüksek doz (> 20 mg prednizon günlük ya da eşdeğeri)

Antiviral profilaksiye alınmalıdır.

%87 risk azalması

Tedavide direnç bariyeri yüksek ajanlar kullanılmalı

Tedavi, biyolojik ajan kesildikten sonra 6-12 aya dek

TNF- α İnhibitörleri ve Fungal İnfeksiyonlar

- Granülamatöz inflamasyon yapan fungal infeksiyonlar için risk artar.
- FDA 2008'de TNF- α inhibitörlerini kullanacak hastalar için pulmoner ve dissemine *histoplasmosis*, *coccidioidomycosis*, *blastomycosis* ve diğer invazif mantar infeksiyonlarına yönelik bir uyarı yayınladı.
 - 240 histoplazmoz olgusu, geç tanı, 12 ölüm
- Endemik bölge, riskli aktiviteler (mağaracılık, bina onarımı, kümes onarımı vb.) göz önüne alınmalı
- Saptanırsa TNF- α inhibitörü kesilmesi düşünülmeli

<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124185.htm>

Diğer Fungal İnfeksiyonlar

- Kriptokok infeksiyonları ve disseminasyon riski
- Aspergilloz (nötrofıl göçünün engellenmesi nedeni ile)
- Pnömosistis pnömonisi
 - Ölüm oranı yüksek; %27
 - İleri yaş, yüksek doz steroid, altta yatan akciğer hastalığı

TMP/SMZ profilaksisinin değerlendirilmesine gerek var.

TNF- α inhibitörleri ve İnfeksiyon Risklerine Karşı Önlemler

TNF- α inhibitörleri ile infeksiyon riski artmaktadır.

Genelde infeksiyonlar ilk aylarda ortaya çıkmaktadır.

Kullanımı yarar/zarar oranına göre değerlendirilmelidir.

- Hastalar infeksiyon riskleri ve bulguları için bilgilendirilmeli
- Güvenli gıda kullanımı önerilmeli
- Aktiviteler için uyarılmalıdır.
- Tüm hastalar tüberküloz , HBV, HCV için taranmalı (HIV)
- Endemik mantar öyküsü sorulmalı
- HIV infeksiyonlarında önce antiretroviral tedavi
- Tedavi öncesi bağışıklama

TNF- α İnhibitörlerinin Kullanılmaması Gereken Durumlar

- Aktif bakteriyel infeksiyonlar veya antibiyotik tedavisi gerekenler
- Aktif tüberküloz veya tedavi edilmemiş latent infeksiyon
- Aktif herpes zoster infeksiyonu
- Aktif yaşamı tehdit edici fungal infeksiyonlar
- Ağır üst solunum yolu infeksiyonları
- İyileşmemiş deri ülserleri
- Akut hepatitis B veya hepatit C
- Tedavisiz kronik HBV infeksiyonları
- Ağır karaciğer hasarı olan kronik HBV veya HCV infeksiyonu
- İnterlökin-1 reseptör antagonisti ile birlikte (Anakinra)

Aşı Önerileri

- Tedavi başlamadan önce tüm aşılar gözden geçirilmeli
- Tedavi alanlara canlı aşılar yapılmaz
- Suçiçeği aşısı gerekiyorsa tedaviden en az bir ay önce yapılmalı
- > 60 yaş, tedaviden en az bir ay önce zoster aşısı
- Yıllık inaktif influenza aşısı
- Td rapel dozu (gerekiyorsa)
- Pnömonokok aşısı ; önce konjuge aşı, 8 hafta sonra polisakkarit aşı
- Gerekirse diğer inaktif aşılar
 - HPV, HBV, HAV

THE PINK BOOK: COURSE TEXTBOOK - 13TH EDITION (2015)

<http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/adult-combined-schedule.pdf>

SUT

- **4.2.1.C-1 - Anti-TNF (tümör nekrozis faktör) ilaçlar**

(6) Anti-TNF ilaçlar, tüm romatoloji uzman hekimleri veya üniversite hastaneleri ile eğitim ve araştırma hastanelerindeki klinik immunoloji veya fiziksel tıp ve rehabilitasyon uzman hekimlerinden birinin yer aldığı en fazla 6 ay süreli sağlık kurulu raporuna dayanılarak, bu uzman hekimlerden biri veya iç hastalıkları veya çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimleri tarafından reçete edilebilir.



Dinlediğiniz için teşekkürler