

KLİMİK

TÜRK KLİNİK MİKROBİYOLOJİ VE  
İNFEKSİYON HASTALIKLARI DERNEĞİ

Bilimle Sağlıklı  
37.YIL

Kortikosteroid ve Biyolojik Ajan Kullananlarda Kritik  
Kararlar

Simpozyum

28 Kasım 2023  
18.00-20.00

Aynalı Beçit  
Meyrutiyel Caddesi  
Avrupa Pasajı Kat: 2  
Beşiktaş, İstanbul

# Biyolojik Ajanlarla İlişkili Fırsatçı İnfeksiyonlar ve Önlenmesi

Uzm. Dr. Okan Derin





Önder Ergönül

@oergonul1



The shorter the talk, the happier the audience!

The Shorter the Song, the Sweeter the Stream?

[Translate with DeepL](#)

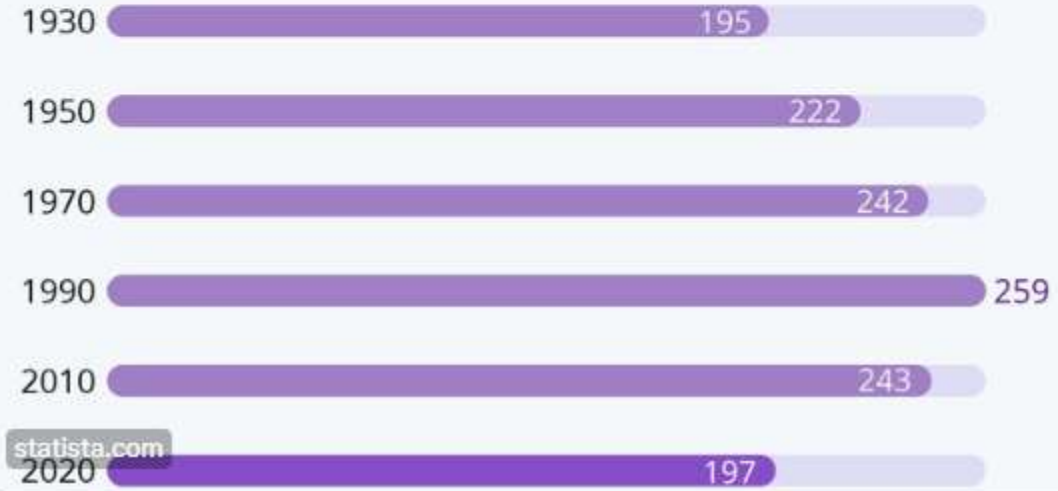
Konuşma ne kadar kısa olursa, dinleyiciler o kadar mutlu olur!

Şarkı Ne Kadar Kısa, Akış Ne Kadar Tatlı?

[Open in DeepL.com](#)

Gönderiyi çevir

by year of release (in seconds)\*



# Sunum planı

- İnfeksiyon hastalıkları epidemiyolojik grupları
- Bağışıklık sistemine genel bakış
- Bağışıklık yetersizliğinin net durumu
- Biyolojik ajan sınıfları ve ilişkili fırsatçı infeksiyonlar, Korunma stratejileri

# İnfeksiyon Hastalıklarının Epidemiyolojisi



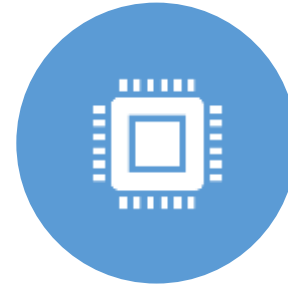
**Toplum kökenli  
enfeksiyonlar**



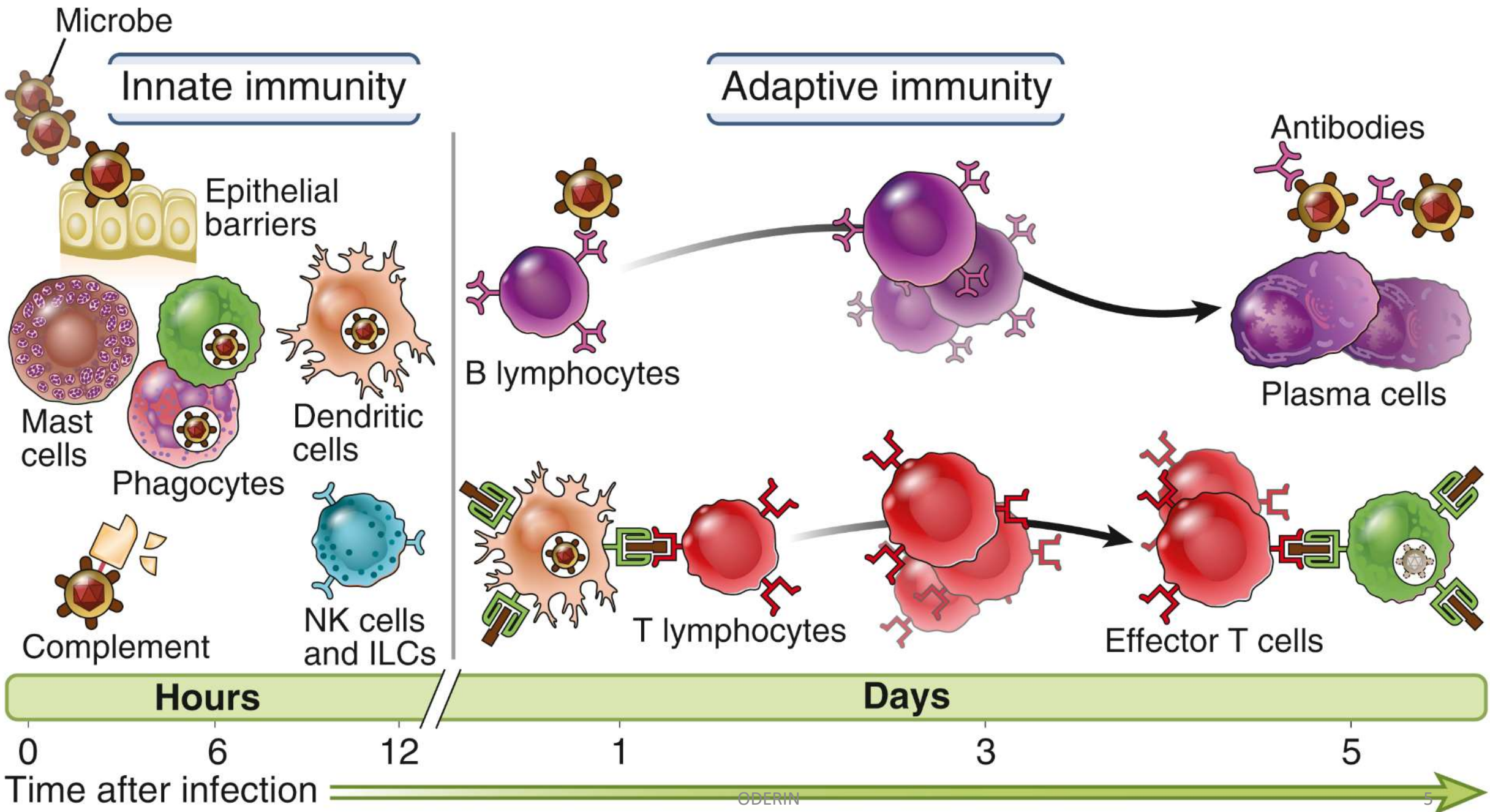
**Sağlık hizmeti ilişkili  
enfeksiyonlar  
Hastane kökenli  
(nozokomiyal) enfeksiyonlar**



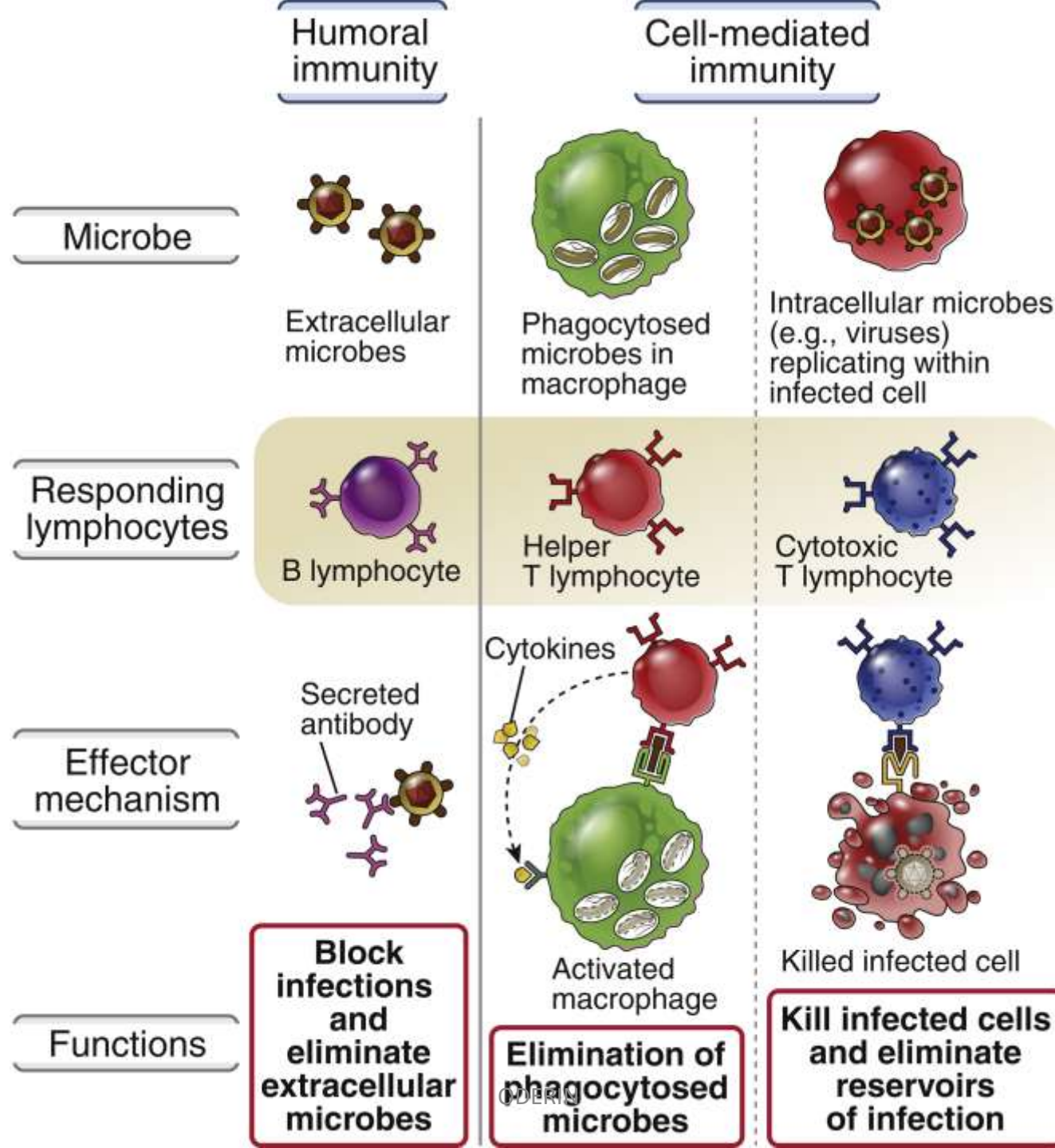
**İmmüdüşkün hasta  
enfeksiyonları  
(Özel /duyarlı/hassas  
konakta enfeksiyonlar)**

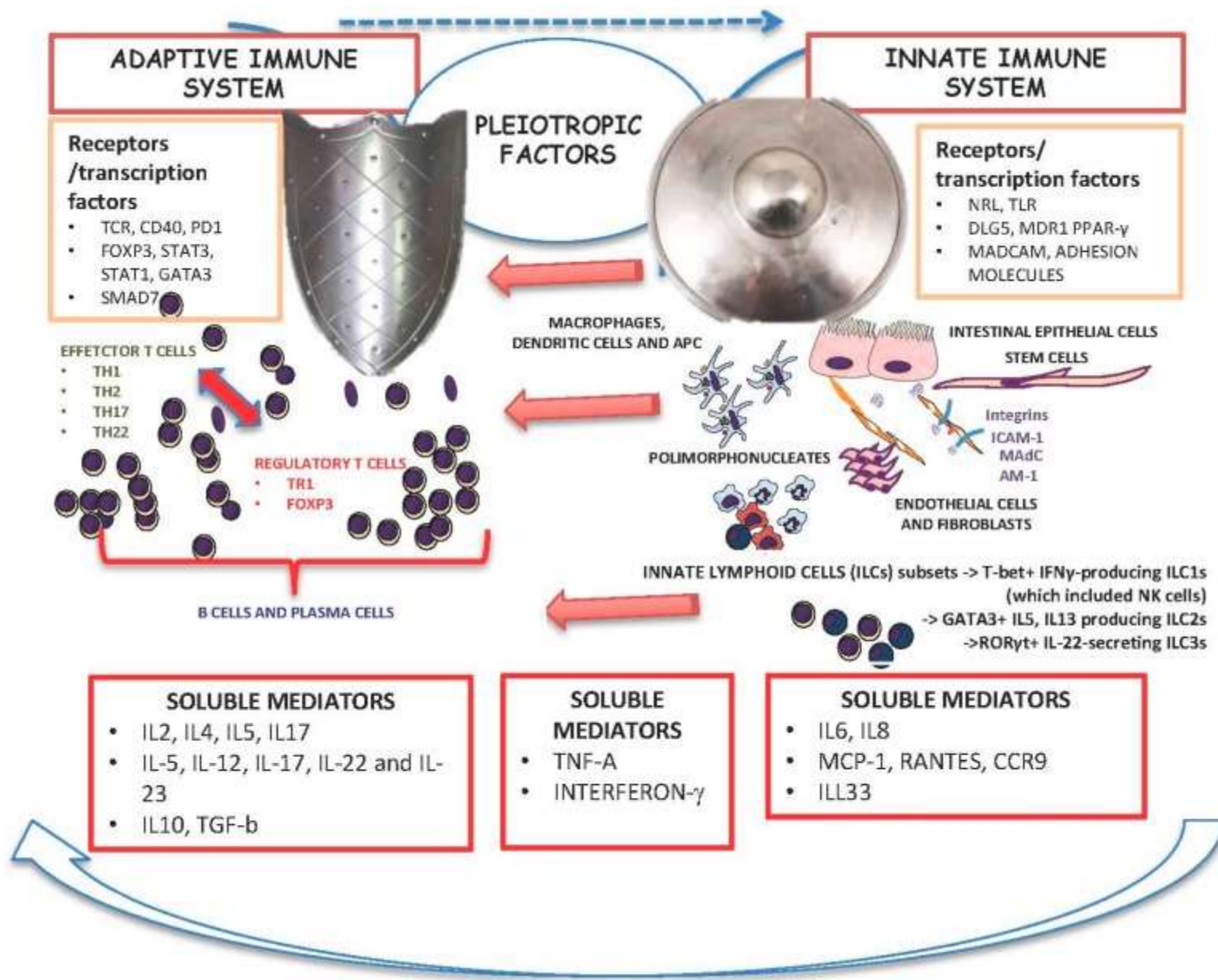


**Yapay cisim enfeksiyonları  
/biyofilm enfeksiyonları**









Phagocyte deficiency	Complement deficiency	Antibody deficiency	T-lymphocyte deficiency
<b>Bacteria</b>			
<i>Staphylococcus aureus</i>	<i>Neisseria meningitidis</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<b><i>M. tuberculosis</i></b>
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Atypical mycobacteria</i>
<i>Serratia marcescens</i>	<i>Haemophilus influenzae</i>	<i>Staphylococcus aureus</i>	
<i>Burkholderia cenocepacia</i>	<i>Streptococcus pneumoniae</i>		
<i>Nocardia</i>			
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>			
<i>Atypical mycobacteria</i>			
<b>Fungi</b>			
<i>Candida</i> spp. <i>Aspergillus</i> spp.	—	—	<i>Candida</i> spp. <i>Aspergillus</i> spp. <b><i>Pneumocystis jirovecii</i></b>
<b>Viruses</b>	—	—	<b>Cytomegalovirus (CMV)</b> Enteroviruses Epstein–Barr virus (EBV) Herpes zoster virus Human papillomavirus Human herpesvirus 8
<b>Protozoa</b>	—	<i>Giardia lamblia</i>	<b><i>Toxoplasma gondii</i></b> <i>Cryptosporidia</i>



# Bağışıklık yetersizliğinin net durumu

- 
- Immunosuppressive therapy: type, temporal sequence, and intensity
  - Prior therapies (chemotherapy or antimicrobials)
  - Mucocutaneous barrier integrity (catheters, lines, drains)
  - Neutropenia, lymphopenia, and hypogammaglobulinemia (often drug-induced)
  - Technical complications (graft injury, fluid collections, wounds)
  - Underlying immune defects (e.g., genetic polymorphisms, autoimmune disease)
  - Metabolic conditions: uremia, malnutrition, diabetes, alcoholism/cirrhosis, and advanced age
  - Viral infection (herpesviruses, hepatitis B and C, HIV, RSV, influenza)
-

# Biyolojik ajanlar (Biyolojikler)

- Biyoteknoloji veya başka bir ileri teknoloji ile oluşturulur
- Biyolojikler, canlı hücreler veya organizmalar tarafından üretilen terapötik veya teşhis ajanlarıdır
- Biyolojik ürünler kan, kan bileşenleri, somatik hücreler, gen terapisi, dokular, rekombinant proteinler ve aşıları kapsar ve tipik olarak mikroorganizmalar, bitki, hayvan veya insan hücrelerinden elde edilirler

# İsimlendirme

- **-cept**: bir ligandın reseptörüne bağlanmasını engelleyen reseptör ilacı (örn. ETN, abatacept, rilonacept).
- **-ximab**: kimerik monoklonal antikor (örn. INF, RTX).
- **-zumab**: insansı monoklonal antikor (örn. certolizumab, tocilizumab, ixekizumab, eculizumab).
- **-umab**: tamamen insan monoklonal antikoru (örn. ADA, golimumab, belimumab, ustekinumab).
- **-kinra**: interlökin reseptör antagonisti (örn. anakinra).
- **-mo** : Murine kaynaklı (ör: ibrutimomab, muromonab)

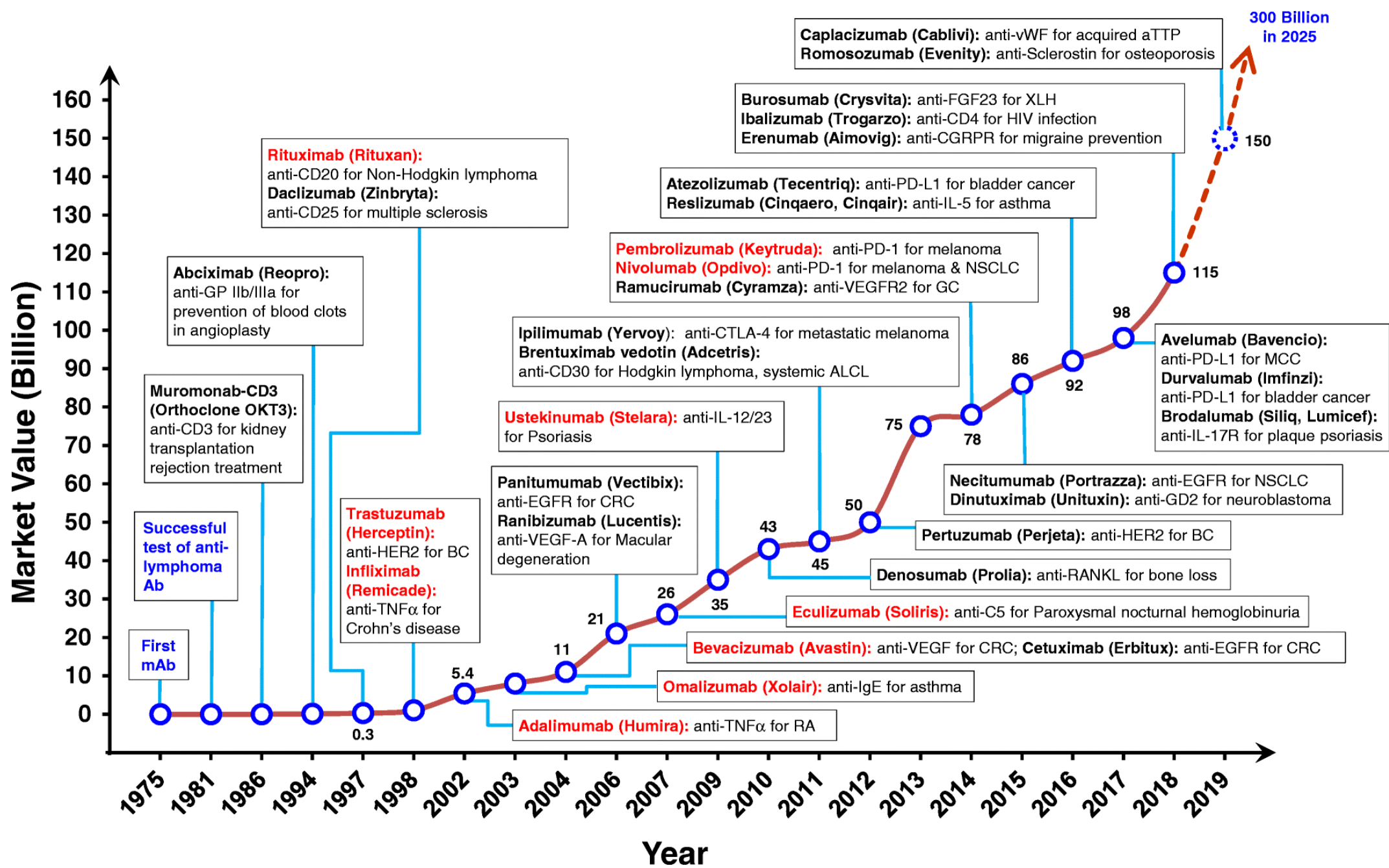
# Biyolojik Ajanlar - Temel ilkeler

- Global immünosupresyona neden olmaz
- Konak savunmasını tehlikeye atabilir / ciddi enfeksiyonlara yol açabilir
- Otoimmün hastalıklar veya maligniteler ortaya çıkabilir
- Herhangi bir biyolojik ajanla, klinik olarak önemli enfeksiyon olasılığı öncelikle söz konusu ilacın **etkilerine**, **dozuna** ve **tedavi süresine** bağlıdır

# Enfeksiyöz komplikasyon riskini artıran faktörler

- Altta yatan hastalığın doğal süreci
- Hastanın fonksiyonel durumu
- Sinerjik advers immünolojik etkileri olan diğer immünosupresif ilaçların birlikte kullanımı





# Antitimosit Globulin (ATG)

# ATG

- Antitimosit globulin bir **poliklonal** immünoglobulin preparatıdır.
- SOT için **indüksiyon** rejimlerinde ve çeşitli **hematolojik** bozuklukların tedavisinde kullanılır.
- ATG, etki mekanizması tam olarak tanımlanmamış olsa da, bir dizi farklı T hücresi yüzey belirleyicisine karşı antikolar içerir.
- Periferik kandaki T hücrelerini azaltmak ve T ve B hücre etkileşimlerini engellemek için kullanılır.



	Induction (I)				I/M		Maintenance (M)				
	Basiliximab (Simulect)	Alemtuzumab (Campath)	Rituximab	Anti-Thymocyte Globulin (ATG)	Belatacept	Glucocorticoid	Tacrolimus (Prograf, Envarsus, Astagraf)	Cyclosporine (Neoral, Gengraf, Sandimmune)	Mycophenolic Acid (Cellcept, Myfortic)	Azathioprine	mTORi
Class	Chimeric murine mAb	Humanized mAB	mAB	Polyclonal IgG (from rabbit/horse)	CTLA4-Ig	Steroids	Calcineurin inhibitor (CNI)	Calcineurin Inhibitor	Anti-metabolite (AM)	AM	mTORi
How It Works	IL-2 receptor antagonist	Anti-CD52	Anti-CD20, B-cell depleting	Anti-thymocyte, T-cell depleting	Binds CD80/86 receptor on APC and blocks interaction with CD28 (co-stim)	Inhibits cytokine production	Binds FKBP, inhibits nuclear translocation of nuclear factor of activated T-cells (NFAT)	Binds cyclophilin and inhibits nuclear translocation of NFAT	Reversible inhibitor of IMPDH and blocks de novo purine synthesis	Disrupts salvage and de-novo purine synthesis	Arrests cell cycle in G1-S phase
Timing	Non T-Cell depleting lasts 4-6 weeks	T cell depleting with 50% recovery at 3 yrs. B-cell recovery by 1 yr	lasts 12 mo (also used for AMR, DS)	lasts 3-6 months	I: dosed 10 mg/kg POD 0,4 week 2,4,8,12 M: 5 mg/kg monthly	I: Dosed with IV methylpred M: PO prednisone 5 mg daily	t ½ 9-18 hr, trough check 10-12 hours	t ½ Neoral/Gengraf: 5-18 hr t ½ 10-27 hours	t ½ Cellcept: 18 hr Myfortic: 15 hr Troughs not useful	t ½ 5 hr TPMT involved in metabolism	t ½ Sirolimus 62 hr Everolimus 30 hr
The Bad	Rare infusion reactions	Cytokine release syndrome (CRS); cytopenias	Infusion reactions	CRS, serum sickness, PTLD	PML; PTLD (recipient must be EBV IgG+); cytopenias	HTN; Bone dz.; HLD; Cushings; Weight gain	Alopecia; tremors; neurotoxicity. acute and chronic nephrotox	HTN; HLD; DM; Hyperkalemia; Gingival hyperplasia; Hirsutism; Acute and chronic nephrotoxicity	Contraindicated in pregnancy; GI upset, cytopenias	Hepatotoxic cytopenias (safe in pregnancy however)	Proteinuria Oral ulcers; ILD; cytopenias. Need 4 hours between Siro and CsA

mTOR: mammalian target of rapamycin inhibitor  
 PML: Progressive multifocal leukoencephalopathy  
 AMR: antibody mediated rejection  
 APC: antigen presenting cell  
 FKBP: FK binding protein  
 PTLD: post-transplant lymphoproliferative disorder

mAB: monoclonal antibody  
 IMPDH: inosine monophosphate dehydrogenase  
 TPMT: thiopurine methyltransferase  
 ILD: interstitial lung disease  
 IgG: Immunoglobulin G

DS: desensitization  
 CTLA4-Ig: cytotoxic t-lymphocyte associated protein 4 immunoglobulin

# ATG

- **Herpes virüsüne, özellikle sitomegalovirüse (CMV) duyarlılığı artırır**
- Aşılamadan önce verilirse aşı yanıtını engeller.



# CMV profilaksisi\*

- Valgansiklovir (1x900 mg po)/gansiklovir (5 mg/kg iv)
- Letermovir (480 mg po/iv)<sup>+</sup>
- Organ tipi ve alıcı/verici serolojik durumuna göre 3-12 ay devam etmelidir

\*Renal doz ayarına dikkat edilmelidir

<sup>+</sup> HSV veya VZV'ye karşı aktif olmadığından HSV/VZV profilaksisi için başka bir ajanın eklenmesi gerekir

Organ	Serostatus	Risk level	Recommended	Alternate
All	D-/R-	Low	Monitoring for clinical symptoms; consider antiviral prophylaxis against other herpes infections	Preemptive therapy (if higher risk, ie, significant transfusions)
Kidney	D+/R-	High	6 months of GCV/VGCV OR Preemptive therapy	
	R+	Intermediate	3 months of VGCV OR Preemptive therapy	
Liver	D+/R-	High	3 -6 months of VGCV (VGCV not FDA approved in liver) OR Preemptive therapy	
	R+	Intermediate	3 months of VGCV (VGCV not FDA approved in liver) OR Preemptive therapy	
Pancreas	D+/R-	High	3 -6 months of VGCV	Preemptive therapy
	R+	Intermediate	3 months of VGCV OR Preemptive therapy	
Islet	D+/R-	Intermediate	3 months of VGCV	Preemptive therapy
	R+	Intermediate	3 months of VGCV OR Preemptive therapy	
Heart	D+/R-	High	3-6 months of GCV/VGCV	-Preemptive therapy -Some experts add CMV Ig to prophylaxis
	R+	Intermediate	3 months of GCV/VGCV OR Preemptive therapy	
Lung	D+/R-	High	6-12 months of GCV/VGCV -Some experts add CMV Ig to prophylaxis	-Preemptive therapy
	R+	Intermediate	Minimum 6 months of GCV/VGCV	
Intestinal, composite tissue	D+/R-	High	Minimum 6 months GCV/VGCV + – surveillance after prophylaxis	-Preemptive therapy -Some experts add CMV Ig
	R+	High	3-6 months GCV/VGCV + – surveillance after prophylaxis	

When a range is given, the duration of prophylaxis may depend on degree of immunosuppression, including the use of antilymphocyte antibodies for induction.

Recommended approaches for CMV prevention in different organs for adult SOTR

# Asemptomatik CMV viremisi

- Valgansiklovir 2x900 mg
  - En az iki hafta ve tek bir viral yük tespit edilemeyene
  - Yüksek duyarlılıklı bir yöntem kullanıldığında alt ölçülebilir sınırlardan (yani, <200 uluslararası birim / mL) daha az olana kadar
  - Daha az duyarlı yöntemler kullanıldığında bir hafta arayla alınan iki ardışık viral yük tespit edilemeyene kadar

# B hücrelerine karşı monoklonal antikorlar

Rituximab  
Ofatumumab  
Obinutuzumab

Ocrelizumab  
Ublituximab  
Ibritumomab ...

# B hücrelerine karşı monoklonal antikolarlar

- B hücreli lenfoproliferatif hastalıklar
- Otoantikör aracılı otoimmün hastalıklar
- **B hücresi/Plazma Hücresi sitotoksitesi:**
  - Fagositer hücreler üzerinden
  - Antikör bağımlı sitotoksite (ADCC)
  - Antikör bağımlı hücresel fagositoz
  - Membran atak kompleksi formasyonu
  - Doğrudan hücre ölümü
  - Hücre döngüsünü bozma

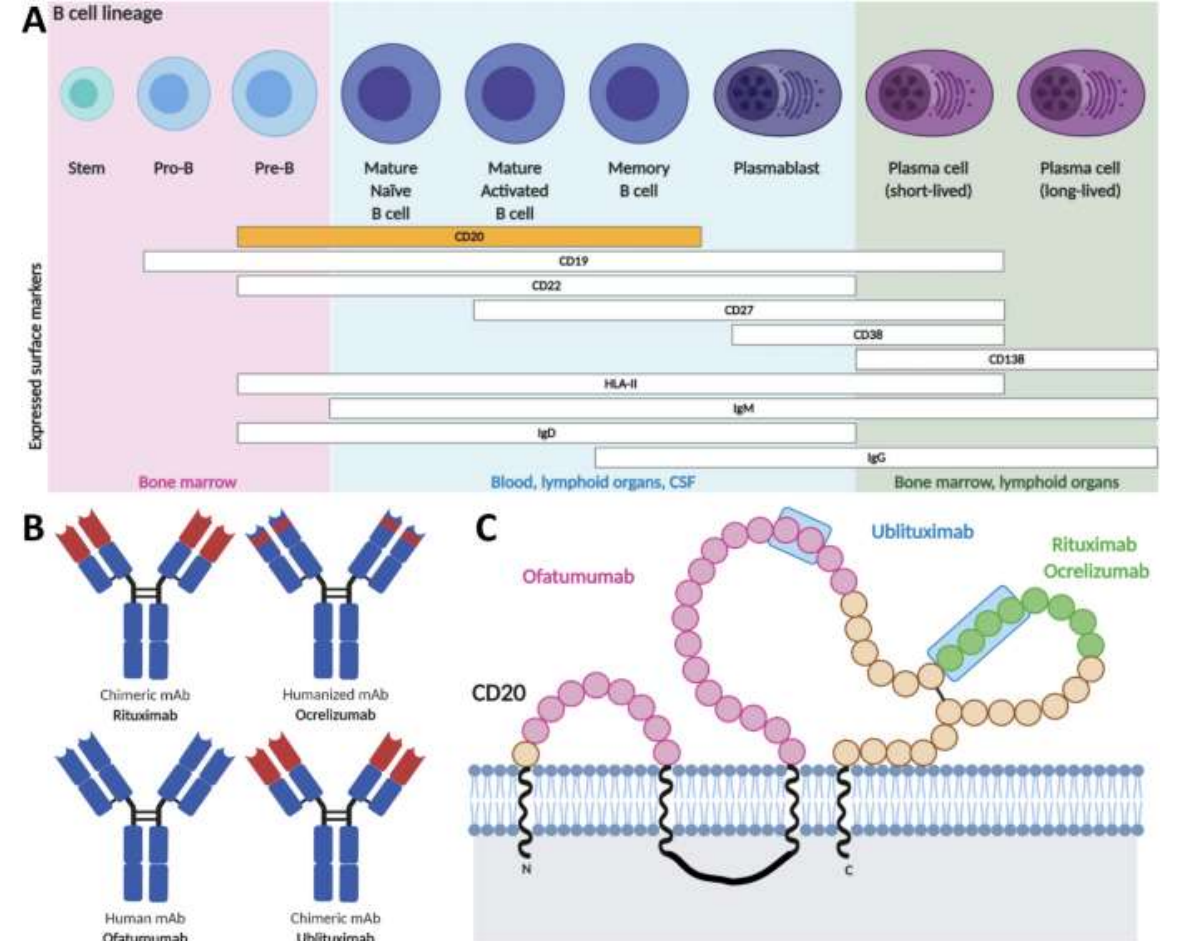


# CD20

- B hücre aktivasyon ve proliferasyonunda rol oynayan transmembran fosfoprotein
- B hücre prekürsörleri ve pre-B hücre aşamasında bulunur, pro-B hücreleri ve plazma hücrelerinde bulunmaz

# Etkileri

- Periferal kanda hızlıca şiddetli bir B hücre azalmasına yol açar (ortanca=9 ay)
- Uzamış hipogamaglobulinemi
  - IgM> ...>IgA
- Nötropeni (Son dozdan sonra 6 haftaya kadar)
- Otoimmün hastalıklarda lenfopeni (ANCA ilişkili vaskülit, pemfigus vulgaris): PCP profilaksisi



# İnfeksiyöz Riskler

- Özellikle kapsüllü mikroorganizmalarla
  - Sinopulmoner infeksiyon riski artışı
  - Sepsis
- Enterovirüs infeksiyonları (ensefalit)
- Hepatit B reaktivasyonu
- Herpes zoster primer ve reaktivasyon infeksiyonları
- Hepatit C
- CMV
- PCP
- PML (Çok nadir)

# Aşılama

- Özellikle polisakkarit aşuların etkisini azaltır
- Mümkün olduğunda, **polisakkarit** aşular ve primer **canlı olmayan** bağışıklamalar, rituksimab tedavisinden **en az dört hafta** önce uygulanmalıdır.
- Canlı aşular tedavinin bitiminden en az altı ay sonrasına kadar verilmemelidir (veri eksik)
- Standart aşulara karşı önceden var olan bağışıklık tedaviden etkilenmez
- Hastaların çoğu rituximab tedavisinden 12 ay sonra yapılan aşulara yanıt oluşturabilir

**Table 2**  
**Risk of neutropenia, risk of hypogammaglobulinemia, and specific infections risk associated with biologic drugs that target B cells currently in clinical use**

<b>Agent Name</b>	<b>Risk of Neutropenia</b>	<b>Risk of Low Immunoglobulins</b>	<b>Associated Opportunistic Infections Reported</b>	<b>Vaccination Recommended</b>	<b>Prophylaxis</b>
Rituximab	Yes, including late neutropenia	Yes, particularly with repeated cycles of treatment or maintenance treatment; serum immunoglobulin levels should be monitored	PCP, CMV, herpes virus, PML, hepatitis C virus, hepatitis B virus reactivation, enterovirus	Pretreatment influenza and antipneumococcal vaccine; annual influenza vaccine	PCP prophylaxis in GPA/MPA and PV
Ofatumumab	As for rituximab	As for rituximab	As for rituximab	Same as rituximab	
Obinutuzumab	As for rituximab	As for rituximab	As for rituximab	Same as rituximab	
Ocrelizumab	As for rituximab	As for rituximab	As for rituximab	Same as rituximab	

doi: 10.1016/j.idc.2020.02.013



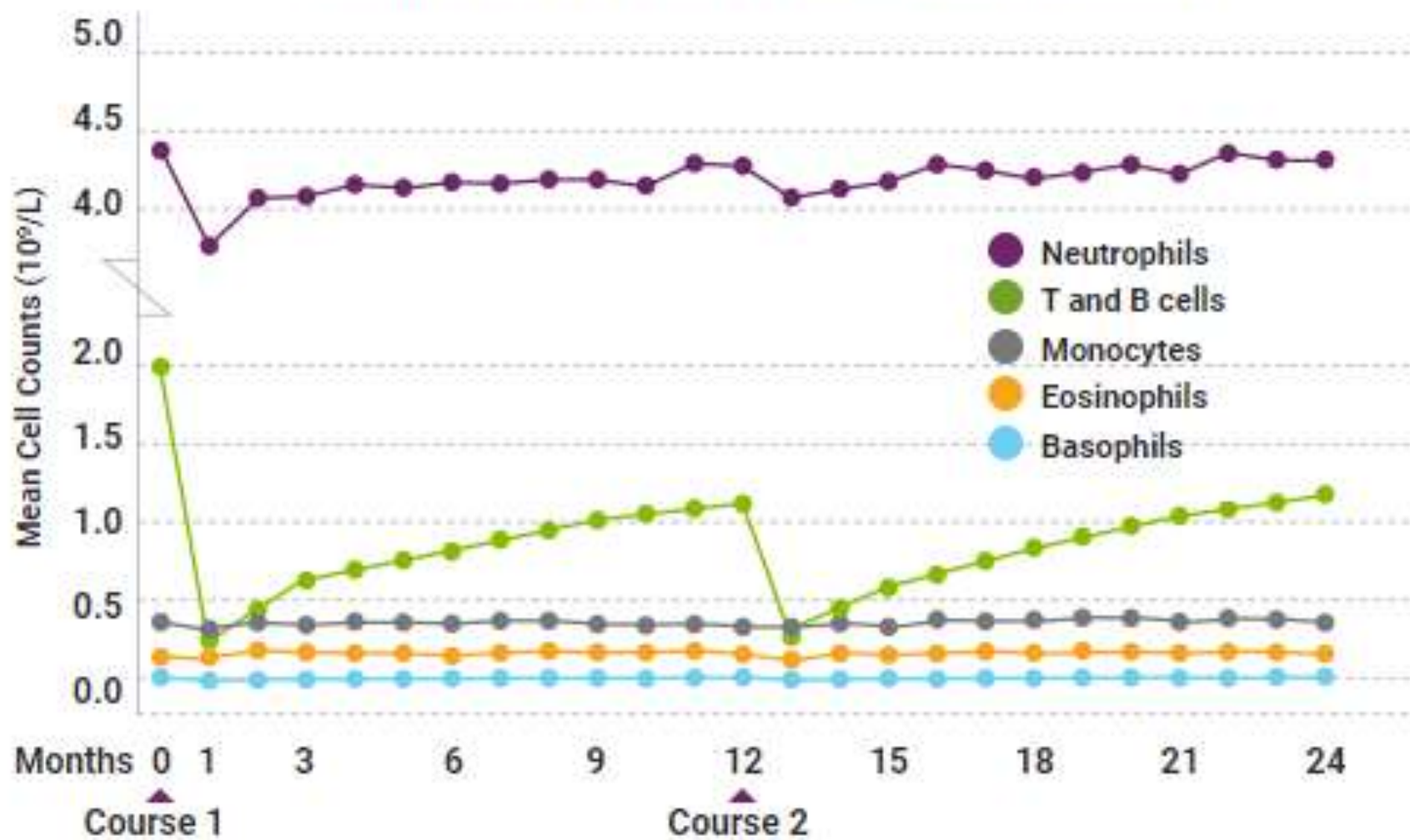
# T hücrelerine karşı monoklonal antikolar

- Muromonab CD3 (OKT3)
- Alemtuzumab<sup>®</sup> LEMTRADA<sup>®</sup> CAMPATH
- Basiliximab<sup>®</sup> SIMULECT
- Daclizumab<sup>®</sup> ZENAPAX

# Alemtuzumab

- **B ve T** hücreleri periferik kanda şiddetlice ve uzun süreli azaltır
- Tüm hastalar **LTB , varicella, PJP ve HBV** için taramalıdır
- İyi pişmemiş gıdalar, yumuşak peynirler, pastörize olmayan süt ürünleri tüketiminden tedavi öncesi 2 hafta, tedavi sonrası 1 ay kaçınmalıdır
- Alemtuzumab son dozundan sonraki 2 yıla kadar takibi gerekir (otoimmün hastalıklar dahil)
- Kadın hastalar için yıllık HPV taraması önerilir

### Immune Cell Counts Following LEMTRADA<sup>4,6</sup>



Agent Name	Risk of Neutropenia	Risk of Low Immunoglobulins	Associated Opportunistic Infections Reported	Vaccination Recommended	Prophylaxis
Alemtuzumab <b>Cd52, MS, B-Lym</b>	Yes (autoimmune neutropenia)		Herpes virus, listeriosis, TB reactivation, PML, PCP, hepatitis B reactivation, CMV (risk depends on dose)	Same as rituximab. herpes zoster vaccine pretreatment if appropriate	Herpes zoster reactivation prophylaxis, PCP prophylaxis, TB screening, CMV reactivation prophylaxis according to local guidelines (risk depends on dose)

Alemtuzumab alan hastalar, tedavinin tamamlanmasından sonra **en az iki ay boyunca veya CD4 sayısı  $>200 \times 10^7$  hücre/mikroL** olana kadar (hangisi daha sonra gerçekleşirse) Pneumocystis pnömoni profilaksisi almalıdır.

## Alemtuzumab tedavisi alan hastalar için önerilen risk minimizasyon stratejileri

Enfeksiyon	Önerilen Profilaksi veya Önleyici Tedbir	Zamanlama
PCP	Trimetoprim/sülfametoksazol (günlük tek etkili [80/400 mg] tablet veya günlük veya haftada üç kez çift etkili [160/800 mg] tablet) Alternatifler : aerosol haline getirilmiş pentamidin (aylık 300 mg), dapson (günde 100 mg), atovakuon (günlük 1500 mg)	Tedavinin başlangıcından tamamlanmasından en az 6 ay sonrasına kadar (veya alternatif olarak CD4 <sup>+</sup> T hücre sayısı ≥200 hücre/μL olana kadar)
HSV ve VZV enfeksiyonu <sup>a</sup>	HSV-seropozitif hastalar: asiklovir (günde iki kez 200 mg) <sup>b</sup> Alternatifler: valasiklovir (günde iki kez 500 mg), famsiklovir (günde iki kez 500 mg)	MS hastaları: her tedavi döngüsünün ilk gününden itibaren en az 2 ay süreyle (veya alternatif olarak CD4 <sup>+</sup> T hücre sayısı ≥200 hücre/μL oluncaya kadar) Hematolojik hastalar: tedavinin başlangıcından tedavinin tamamlanmasından sonra en az 1 aya kadar <sup>c</sup>
CMV enfeksiyonu/hastalığı	CMV-seropozitif SOT alıcıları: valgansiklovir ile antiviral profilaksi (günde 900 mg [böbrek fonksiyonuna göre dozaj ayarlamasıyla]) CMV-seropozitif hematolojik hastalar: CMV-DNA tespiti rehberliğinde antiviral profilaksi veya önleyici tedavi	CMV-seropozitif SOT alıcıları: transplantasyondan 3-6 ay sonra
HBV'nin yeniden aktivasyonu	HBV Serolojik Tarama; uygun profilaksi	Başlangıç düzeyi (tedaviye başlamadan önce)
HCV reaktivasyonu	Serolojik tarama (anti-HCV IgG, HCV antijeni) ve pozitif olması durumunda karaciğer uzmanlarına sevk	Başlangıç düzeyi (tedaviye başlamadan önce)
HPV ile ilişkili kanserler	Kadın hastalarda yıllık HPV taraması	
Aktif tüberküloz	Yerel uygulamaya göre (TST ve/veya IGRA) LTBI taraması ve gerekirse uygun tedavi	Başlangıç düzeyi (tedaviye başlamadan önce)
İnvazif listeriyoz	<i>Listeria</i> içermeyen diyet (az pişmiş etlerden, yumuşak peynirlerden ve pastörize edilmemiş süt ürünlerinden kaçınma)	Tedavinin başlamasından 2 hafta öncesinden tedavinin tamamlanmasından en az 1 ay sonrasına kadar
Toksoplazmoz	<i>Yalnızca Toksoplazma</i> seronegatif hastalar: Çiğ veya az pişmiş etten kaçınma ve kedi dışkısı ile temastan kaçınma	Tedavinin başlamasından 2 hafta öncesinden tedavinin tamamlanmasından en az 1 ay sonrasına kadar

# Basiliximab

- IL-2 inhibitörü
- Antijene özgü sitotoksik T hücrelerinin oluşumunu engeller.
- Hematopoetik kök hücre transplantasyonunu takiben graft-versus-host hastalığının (GVHD) önlenmesinde ve bazı otoimmün hastalıkların tedavisinde de faydalı olabilir. IL-2 reseptörünün bloke edilmesi immünosupresiftir ve bir çalışmada GVHD'li hastalarda enfeksiyon riskini artırdığı görülmüştür, ancak ciddi enfeksiyonların sıklığı iyi rapor edilmemiştir (**UpToDate**).

# Antisitokin tedavisi

- B hücre fonksiyonununun inhibisyonu (IL-6:**Tocilizumab**, BlyS: **Belimumab**)
- Sitokinleri nötralize eden veya bloke edenler (**IL-1, IL-5, (IL-4 ve IL-13), IL-17A, (IL-12 ve IL-23)**)



# B hücre fonksiyonunu inhibe edenler

- **Romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus (SLE) ve Sjögren sendromu**, B hücre homeostazı ve büyümesinde önemli olan sitokinlerin aracılık ettiği düşünülen **aşırı aktif humoral immün yanıtlarla** ilişkilidir
- IL-6, IL-21 ve B hücresi aktive edici faktör veya B lenfosit stimülatörü (BlyS)

# Tocilizumab

- Romatoid artrit ve juvenil idiyopatik artrit
- IL-6'nın reseptörü ile etkileşimini kompetitif bir şekilde engeller
- Ciddi enfeksiyon riski, B hücrelerini daha global olarak baskılayan ajanlara göre daha düşüktür ve malignite veya otoimmünite riskinde artış gözlenmemiştir (100 hasta-yılı başına **3,67** ciddi enfeksiyon)
- Fırsatçı enfeksiyonlar özellikle yüksek doz tosilizumab ile (**tüberküloz, nontüberküloz mikobakteriler, invaziv kandidiyaz, P. jirovecii pnömonisi ve kriptokokkoz**) her 100 hasta-yılında **0,23** atak oranında gelişmiştir.

Drug (Year of Approval)	Target/Class	US Food and Drug Administration-Approved Indications	Vaccine Considerations (Pretreatment)	Tuberculosis Screening Pretreatment Recommended?	Infectious Considerations
Tocilizumab (2011)	IL-6R mAb	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate to severe RA without adequate response to DMARDs</li> <li>Giant cell arteritis</li> <li>Polyarticular juvenile idiopathic arthritis</li> <li>Systemic juvenile idiopathic arthritis <math>\geq 2</math> y of age</li> <li>Cytokine release syndrome during CAR T-cell therapy <math>\geq 2</math> y of age</li> </ul>	<p>Live vaccines contraindicated</p> <p>Inactivated vaccines recommended</p>	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Boxed warning for serious infection with concomitant immunosuppression</li> <li>Bacterial infections, especially pneumonia, increased</li> <li>Gastrointestinal perforation increased</li> <li>Increase in OIs and TB</li> <li>Possible loss of HBsAb during treatment</li> </ul>
Sarilumab (2017)	IL-6R mAb	<ul style="list-style-type: none"> <li>Moderate to severe RA without adequate response to DMARDs</li> </ul>		Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>Boxed warning for serious infection with concomitant immunosuppression</li> <li>Bacterial infections, especially pneumonia, increased</li> <li>Gastrointestinal perforation increased</li> </ul>
Siltuximab (2014)	IL-6 mAb	<ul style="list-style-type: none"> <li>Multicentric Castleman disease (HIV- and HHV-8 negative)</li> </ul>		No recommendation	<ul style="list-style-type: none"> <li>No specific TB screening recommendation given, but reasonable to do</li> <li>Bacterial infections, especially pneumonia, may be increased</li> </ul>

# Sitokinleri nötralize eden veya bloke edenler

- IL-1 bloke edici ajanlar (Anakinra, Canakinumab, Rilonacept)
- IL-5 bloke edici ajanlar (Mepolizumab, Reslizumab, Benralizumab)
- IL-4 ve IL-13 bloke edici ajanlar(Dupilumab)
- IL-17A bloke edici ajanlar(Secukinumab, Ixekizumab, Brodalumab )
- IL-12 ve IL-23 bloke edici ajanlar(Ustekinumab)

- Romatoid artritli hastalarda **IL-1 inhibitörleriyle** yapılan klinik çalışmalarda, özellikle diğer immünosüpresif ilaçlarla eş zamanlı tedavi gören hastalarda enfeksiyonlar **hafif ila orta şiddette bulunmuştur**.
- Fırsatçı enfeksiyon ve tüberküloz nadiren rapor edilmiştir.

Drug (Year of Approval)	Target/Class	US Food and Drug Administration-Approved Indications	Vaccine Considerations (Pretreatment)	Tuberculosis Screening Pretreatment Recommended?	Infectious Considerations
Anakinra (2001)	IL-1ra (antagonist) homolog	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NOMID</li> <li>• Moderate to severe active RA failed DMARDs ≥18 y of age</li> </ul>	Live vaccines contraindicated Inactivated vaccines recommended	Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased bacterial infections, especially pneumonia and cellulitis</li> <li>• Increased sepsis with concomitant steroids</li> <li>• Infrequent OIs</li> </ul>
Canakinumab (2009)	IL-1β mAb	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CAPS ≥4 y of age</li> <li>• sJIA ≥2 y of age</li> <li>• Familial Mediterranean fever</li> <li>• Hyper IgD syndrome</li> <li>• TRAPS</li> <li>• CAPS ≥12 y of age</li> </ul>		Yes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Increased bacterial infections, especially pneumonia, skin/soft tissue, intraabdominal abscess, colitis, sepsis</li> <li>• Infrequent OIs</li> </ul>
Rilonacept (2008)	Decoy receptor for IL-1			No recommendation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Serious infections reported, mostly bacterial</li> </ul>

- **IL-5 inhibitörleri** eozinofilik astımda ve diğer eozinofilik bozukluklarda (örn. polianjiitli eozinofilik granülomatoz) kullanılır.
- Faz III klinik çalışmasında enfeksiyonda anlamlı bir artış görülmemiştir

Mepolizumab (2015)	IL-5 mAb	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe eosinophilic asthma <math>\geq 6</math> y of age</li> <li>• Eosinophilic granulomatosis with polyangiitis in adults</li> </ul>	Zoster vaccination recommended prior to initiation	No recommendation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• No significant increase in infections</li> <li>• Poorly defined risk of herpes zoster</li> <li>• Unknown risk of helminth infections</li> </ul>
Reslizumab (2016)	IL-5 mAb	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe eosinophilic asthma in adults</li> </ul>	None		<ul style="list-style-type: none"> <li>• No significant increase in infections</li> <li>• Poorly defined risk of herpes zoster</li> <li>• Unknown risk of helminth infections</li> </ul>
Benralizumab (2017)	IL-5Ra mAb	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Severe eosinophilic asthma <math>\geq 12</math> y of age</li> </ul>	None		<ul style="list-style-type: none"> <li>• No significant increase in infections</li> <li>• Unknown risk of helminth infections</li> </ul>

## IL-4 ve IL-13 inhibitörü yetişkinlerde orta ila şiddetli atopik dermatit için onaylanmıştır.

Dupilumab (2017)	IL-4Ra mAb	<ul style="list-style-type: none"><li>• Moderate to severe atopic dermatitis <math>\geq 12</math> y of age</li><li>• Moderate to severe asthma (eosinophilic or steroid-dependent) <math>\geq 12</math> y of age</li><li>• Poorly controlled chronic rhinosinusitis with nasal polyps in adults</li></ul>	Live vaccines contraindicated	No recommendation	<ul style="list-style-type: none"><li>• No overall increase in infections</li><li>• Decreased cutaneous bacterial and viral infections</li><li>• Decreased influenza</li><li>• Increased localized HSV and VZV infections</li><li>• Unknown risk of helminth infections</li></ul>
---------------------	------------	---	-------------------------------	-------------------	---



**IL-17A** bloke edici ajanlar arasında secukinumab, ixekizumab ve brodalumab bulunur.

<b>Drug</b>	<b>Structure</b>	<b>Mechanism</b>	<b>Indications</b>	<b>Risk of SI (%)</b>	<b>Vs. PBO</b>	<b>OI</b>	<b>TB</b>	<b>Notes</b>
<i>Secukinumab (Cosentyx)</i>	<i>IL-17 Mab</i>	<i>IL-17i</i>	<i>Psoriasis Psor Arth AnkSpondy</i>	<i>1.2%</i>	<i>Equal</i>	<i>—</i>	<i>NR</i>	<i>0.8% to 6% localized candida</i>
<i>Ixekizumab (Taltz)</i>	<i>IL-17 Mab</i>	<i>IL-17i</i>	<i>Psoriasis, Psor Arth, AnkSpondy</i>	<i>1.3%</i>		<i>NR</i>	<i>NR</i>	<i>2.5% localized candida</i>
<i>Brodalumab (Siliq)</i>	<i>IL-17 Mab</i>	<i>IL-17 receptor</i>	<i>Psoriasis</i>	<i>1.2%</i>	<i>Equal</i>	<i>NR</i>	<i>NR</i>	<i>4% localized candida</i>

*Abbreviations:* i, inhibitor; IL, interleukin; Mab, monoclonal antibody; NR, not reported; OI, opportunistic infection; PBO, placebo or comparator; PNA, pneumonia; PTLD, posttransplant lymphoproliferative disorder; Sof tis, soft tissue or articular; TB, tuberculosis; UTI, urinary tract infection or pyelonephritis; RA, rheumatoid arthritis; Psor Arth, psoriatic arthritis; AnkSpondy, ankylosing spondylitis.

<sup>a</sup> Reported in only 3 studies: (2) aspergillus, (1) each systemic candidiasis, blastomycosis, histoplasmosis, atypical mycobacteria. Overall rate of infection < TNF-I in 2 studies.

<sup>b</sup> Pneumonia, UTI, pyelonephritis, soft tissue or articular.

<sup>c</sup> Fungal.

<sup>d</sup> < TNFi.

<sup>e</sup> Equal versus cyclosporine.

**IL-12 ve IL-23 bloke edici ajanlar** - Ustekinumab ilk olarak orta ila şiddetli plak psöryazis veya aktif psoriatik artritin tedavisi için ve ardından diğer biyolojik tedavilere dirençli şiddetli Crohn hastalığı için onaylandı.

Birçok **randomize, kontrollü çalışmada enfeksiyon insidansında anlamlı bir artış görülmemiştir.**

Psöryazisli hastalar üzerinde yapılan faz-4 gözetim çalışmaları, ciddi enfeksiyon oranlarının, anti-TNF-alfa ajanları veya geleneksel kemoterapi alan hastalara göre daha düşük olduğunu göstermiştir .

<i>Ustekinumab (Stelara)</i>	<i>IL-12/23Mab</i>	<i>IL-12/23i</i>	<i>Psoriasis Psor Arth</i>	<i>1.7%</i>	<i>Equal NR</i>	<i>NR</i>	<i>—</i>
<i>Guselkinmab (Tremfya)</i>	<i>IL-23 Mab</i>	<i>IL-23i</i>	<i>Psoriasis</i>	<i>&lt;1-1%</i>	<i>Equal NR</i>	<i>NR</i>	<i>—</i>
<i>Tildrakizumab (Ilumya)</i>	<i>IL-23 Mab</i>	<i>IL-23i</i>	<i>Psoriasis</i>	<i>&lt;1-1%</i>	<i>Equal NR</i>	<i>NR</i>	<i>—</i>
<i>Risankizumab (Skyrizi)</i>	<i>IL-23 Mab</i>	<i>IL-23i</i>	<i>Psoriasis</i>	<i>&lt;1-1%</i>	<i>Equal NR</i>	<i>NR</i>	<i>—</i>

*Abbreviations:* i, inhibitor; IL, interleukin; Mab, monoclonal antibody; NR, not reported; OI, opportunistic infection; PBO, placebo or comparator; PNA, pneumonia; PTLD, posttransplant lymphoproliferative disorder; Sof tis, soft tissue or articular; TB, tuberculosis; UTI, urinary tract infection or pyelonephritis; RA, rheumatoid arthritis; Psor Arth, psoriatic arthritis; AnkSpondy, ankylosing spondylitis.

<sup>a</sup> Reported in only 3 studies: (2) aspergillus, (1) each systemic candidiasis, blastomycosis, histoplasmosis, atypical mycobacteria. Overall rate of infection < TNF-I in 2 studies.

<sup>b</sup> Pneumonia, UTI, pyelonephritis, soft tissue or articular.

<sup>c</sup> Fungal.

<sup>d</sup> < TNFi.

<sup>e</sup> Equal versus cyclosporine.

# T hücre kostimülasyonunu bozan ajanlar

**Abatacept<sup>®</sup> ORENCIA**

**Belatacept<sup>®</sup> NULOJIX**

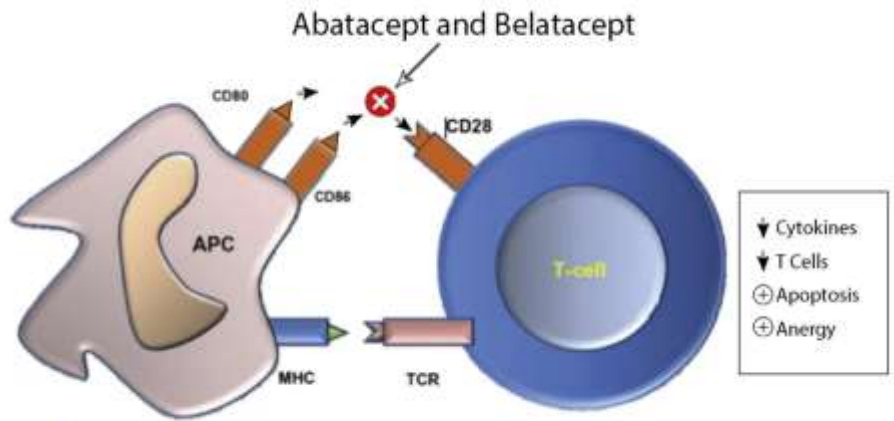


Fig. 1. Abatacept binds CD80 and CD86 and blocks costimulation. MHC, major histocompatibility complex; TCR, T-cell receptor.

Abatacept, romatoid artritli hastaların çoğunda enfeksiyöz komplikasyon riskini büyük ölçüde artırmıyor gibi görünmektedir.

Belatacept, Epstein-Barr virüsü (EBV)-seronegatif olan ve EBV-seropozitif bir donörden nakil yapılan hastalara veya EBV durumu bilinmeyen alıcılara, EBV ile ilişkili nakil sonrası lenfoproliferatif bozukluk (PTLD) riski nedeniyle uygulanmamalıdır.

Table 1 Co-Stimulatory inhibitors					
Drug	Structure	Mechanism	Indications	Risk of Vs. SI (%)	PBO OI TB Notes
Abatacept (Orencia)	CTLA Fusion protein	CD <sub>28,80/86</sub> Co-stim-inhibitor	RA	4.2% <sup>b,d</sup>	Equal N = 6 <sup>a</sup> 0.14% HSV/VZV 5.5%
Belatacept (Nulojix)	CTLA Fusion protein	CD <sub>28,80/86</sub> Co-stim-inhibitor	Renal transplant	25% <sup>a</sup>	NR 1- 0.8% EBV PTLD 10% <sup>c</sup>

Abbreviations: i, inhibitor; IL, interleukin; Mab, monoclonal antibody; NR, not reported; OI, opportunistic infection; PBO, placebo or comparator; PNA, pneumonia; PTLD, posttransplant lymphoproliferative disorder; Sof tis, soft tissue or articular; TB, tuberculosis; UTI, urinary tract infection or pyelonephritis; RA, rheumatoid arthritis; Psor Arth, psoriatic arthritis; AnkSpondy, ankylosing spondylitis.

<sup>a</sup> Reported in only 3 studies: (2) aspergillus, (1) each systemic candidiasis, blastomycosis, histoplasmosis, atypical mycobacteria. Overall rate of infection < TNF-I in 2 studies.

<sup>b</sup> Pneumonia, UTI, pyelonephritis, soft tissue or articular.

<sup>c</sup> Fungal.

<sup>d</sup> < TNFi.

<sup>e</sup> Equal versus cyclosporine.



# Lökosit hareketini inhibe eden ajanlar

- Natalizumab
- Efalizumab
- Vedolizumab
- Fingolimod
- Multipl skleroz, Crohn hastalığı
- Kronik orta-şiddetli plak psöryazis
- Tekrarlayan ülseratif kolit ve Crohn hastalığı
- Tekrarlayan multipl skleroz

# Natalizumab, Efalizumab ve Vedolizumab

- **N:  $\alpha$ 4-integrin** hedefler : T hücrelerinin kan-beyin bariyeri boyunca migrasyonunu engeller
- **E: LFA-1 integrin** hedefler: T hücrelerinin lenf nodunda aktivasyonu, dermal migrasyonu ve migrasyon sonrası aktivasyonunu engeller
- **V:  $\alpha$ 4 $\beta$ 7 integrin** hedefler: Peyer plakları, mezenterik lenf düğümleri ve bağırsak lamina propriyasının postkapiller venülleri

Ajan	PCP Riski	HSV/VZV Riski	LTB Reaktivasyon Riski	PML Riski	Spesifik Yorumlar
Natalizumab	HAYIR	Hayır (seçili vakalarda profilaksi düşünün) <sup>b</sup>	Hayır (seçili vakalarda taramayı düşünün) <sup>c</sup>	Evet	Klinik dikkat, anti-JCV antikor indeksinin izlenmesi ve tekrarlanan MRI taramalarına dayalı <b>PML risk minimizasyon stratejisi</b>
Vedolizumab	HAYIR	HAYIR	Hayır <sup>-</sup>	hayır <sup>e</sup>	Bağırsaklara özgü etki şekli nedeniyle <b>daha düşük</b> enfeksiyon riski
Efalizumab	HAYIR	HAYIR	HAYIR	Evet	2009'da piyasadan çekildi

**b** Daha önce immünosüpresif tedavi görmüş veya sık sık oral veya genital herpes simpleks nöksleri olan hastalar.

**c** Daha önce immünsüpresif tedavi görmüş veya görülme sıklığının yüksek olduğu ülkelerden gelen hastalar.

**e** Bugüne kadar vedolizumab ile ilişkili PML vakası bildirilmemiştir.



27 Şubat 2009

### **Raptiva® Ruhsatının Türkiye’de Askıya Alınması**

Sayın Doktor,

**Sağlık Bakanlığı tarafından Raptiva adlı ürünümüzün risklerinin yararlarından daha fazla bulunması kararı nedeniyle “Raptiva® 100 mg/ml enjeksiyonluk çözelti içeren toz ve çözücü” isimli ilacımızın ruhsatı, Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü tarafından 20 Şubat 2009 tarihi itibariyle askıya alınmıştır.**

Efalizumab etkin maddesine sahip olan Raptiva; “yetişkinlerde sistemik terapi veya fototerapi/fotokemoterapi gibi tedavilerle cevap alınamayan, bu tedavilerin kontrendike olduğu veya bu tedavileri tolere edemeyen orta ve şiddetli plak tip psöriyazis’li hastaların tedavisinde endike” olan monoklonal bir antikordur.

Eylül 2008’den itibaren; üç yıldan uzun bir süredir, kesintisiz olarak Raptiva® ile tedavi görmekte olan kronik plak psoriasis hastalarında, virolojik açıdan doğrulanan üç, ve 2007 yılında da şüpheli olan bir progresif multifokal lökoensefalopati (PML) vakası bildirilmiştir. Doğrulanan PML vakalarından ikisi ve şüpheli bir PML vakası ölümle sonuçlanmıştır.



## Şu anda bilinen risk faktörlerine göre hesaplanan natalizumab ile ilişkili PML riski

	Daha önce immün baskılayıcı ilaç kullanımı?	24 aya kadar natalizumab maruziyeti riski	24 aylık natalizumab maruziyetinden sonraki risk	
<b>JC virüsü antikoru negatif</b>	HAYIR	~0.02/1000	~0.2/1000	
	Evet	~0.06/1000	~0.9/1000	
		24 aya kadar natalizumab maruziyeti riski	25 ila 48 aylık natalizumab maruziyeti sırasındaki risk	49 ila 72 aylık natalizumab maruziyeti sırasındaki risk
<b>JC virüsü antikoru pozitif</b>	Hayır, anti-JCV antikor indeksi mevcut değil	~1/1000	~3/1000	~6/1000
	HAYIR; anti-JCV antikor indeksi $\leq 1,5$	~0.2/1000	~1.1/1000	~1.4/1000
	HAYIR; anti-JCV antikor indeksi $>1,5$	~1.2/1000	~8.8/1000	~10.1/1000
	Evet	~6/1000	~12/1000	~13/1000

JCV antikor durumu*	Natalizumab ile PML riski	Önerilen izleme*	Yönetim sorunları*
Anti-JCV antikoru negatif	<1:10.000	Her 6 ayda bir anti-JCV antikoru; Başlangıçta ve her 12 ayda bir beyin MRI taraması yaptırın <sup>¶</sup>	Natalizumab MS için belirtildiği gibi devam et
Anti-JCV antikoru pozitif ve anti-JCV antikor indeksi <0,9	1'den 24'e kadar aylar için <1:10.000 ~1:748 >24 ay boyunca	Anti-JCV antikor indeksi 6 ayda bir; beyin MRI taraması <sup>¶</sup> her 12 ayda bir	Hasta ve klinisyen, natalizumab'a 24 aydan sonra devam etmenin yararlarını ve risklerini gözden geçirmelidir.
Anti-JCV antikoru pozitif ve anti-JCV antikor indeksi ≥0,9	~1:1062, 1 ila 24 ay arası >24 ay boyunca ~1:101	İleri anti-JCV antikor indeksi testi gerekli değildir; beyin MRI taraması <sup>¶</sup> bir yılda ve daha sonra 18. aydan itibaren her 6 ayda bir <sup>Δ</sup>	Artan PML riski nedeniyle 24 ay sonra natalizumabın kesilmesini öneriyor

JCV: JC virüsü; MRI: manyetik rezonans görüntüleme; MS: multipl skleroz; PML: ilerleyici multifokal lökoensefalopati.

\* PML izleme ve yönetim önerileri hastanın mevcut JCV antikor durumuna dayanmaktadır ve bu durum başlangıçta değerlendirilmeli ve periyodik olarak yeniden değerlendirilmelidir. Natalizumab tedavisine başlamadan önce temel beyin MRI taraması yapılmalıdır.

¶ MRG bulguları PML'yi düşündüren her hastada Natalizumab kesilmelidir.

Δ Bazı uzmanlar, anti-JCV indeksi ≥0,9 olan hastalar için 18 aylık tedaviden sonra her 3 ila 4 ayda bir MRI taraması yapılmasını önermektedir.



# Fingolimod ve Siponimod (daha selektif)

- Sfingozin-1-fosfat-reseptör modülatörüdür, lenfosit migrasyonunu etkiler
- Ataklarla seyreden multipl skleroz tedavisinde kullanım için onaylanmıştır
- Solunum yolu enfeksiyonları, mantar enfeksiyonları, yaşamı tehdit eden **herpes virüs enfeksiyonları** ve nadir maligniteler ve PML ile ilişkili
- Fingolimod **derin periferik kan lenfopenisine** neden olur
- **VZV aşısı**

Herpes zoster aşısı, daha önce **suçiçeği enfeksiyonu** veya **suçiçeği aşısı öyküsü** olan ve **herpes zoster için yüksek risk altında olan** (veya olacak olan) **bağışıklık sistemi baskılanmış ≥19 yaşındaki** bireyler için endikedir.

Vaccine	Age group (years)			
	19 through 26 years	27 through 49 years	50 through 64 years	≥65 years
COVID-19*	2- or 3- dose primary series and booster (refer to footnotes)			
Influenza inactivated (IIV4) <sup>¶</sup> or Influenza recombinant (RIV4) <sup>¶</sup>	1 dose annually			
or Influenza live, attenuated (LAIV4) <sup>¶</sup>	1 dose annually			
Tetanus, diphtheria, pertussis (Tdap or Td) <sup>Δ</sup>	1 dose Tdap each pregnancy; 1 dose Td/Tdap for wound management (refer to footnotes)			
	1 dose Tdap, then Td or Tdap booster every 10 years			
Measles, mumps, rubella (MMR) <sup>◇</sup>	1 or 2 doses depending on indication (if born in 1957 or later)			For healthcare personnel, (refer to footnotes)
Varicella (VAR) <sup>§</sup>	2 doses (if born in 1980 or later)		2 doses	
Zoster recombinant (RZV) <sup>¥</sup>	2 doses for immunocompromising conditions (refer to footnotes)		2 doses	

# Tümör nekroz faktörü inhibitörleri

Infliximab

Adalimumab

Certolizumab pegol

Golimumab

Etanercept

Tablo 1 . Şu anda mevcut anti-tümör nekroz faktörü- $\alpha$  tedavilerinin özeti

Temsilci (ticari marka)	Etki türü ve modu	Onaylanmış endikasyonlar	Endikasyon dışı kullanımlar
Infliximab ( Remicade® )	İnsan-fare kimerik IgG1 monoklonal antikoru	IBD (CD ve UC), RA, AS, PsA, plak psöryazis	Graft-versus-host hastalığı, üveit, Behçet hastalığı, cilt bozuklukları
Etanersept ( Enbrel® )	Çözünür 75-kDa TNF-a reseptörünün ve insan IgG1 antikorunun füzyon proteini (menteşe ve FC bölgeleri)	RA, AS, JIA, PsA, plak psöryazis	Pemfigus vulgaris, Behçet hastalığı, cilt hastalıkları
Adalimumab ( Humira® )	Tamamen insan IgG1 monoklonal antikoru	IBD (CD ve UC), RA, AS, JIA, PsA, plak psöryazis, hidradenitis suppurativa ve üveit	Sarkoidoz, Behçet hastalığı, cilt bozuklukları
Golimumab ( Simponi® )	Tamamen insan IgG1 monoklonal antikoru	UC, RA, AS, JIA, PsA	Plak psöryazis, sistemik lupus eritematozus, üveit
Sertolizumab pegol (Cimzia® )	Hümanize monoklonal antikorun Pegile F(ab') fragmanı	CD (yalnızca FDA), RA, AS, PsA	Plak psoriazis

AS, ankilozan spondilit ; ÇH, Crohn hastalığı ; FDA, ABD Gıda ve İlaç İdaresi; İBH , inflamatuvar barsak hastalığı; JIA, juvenil idiyopatik artrit ; PsA, psoriatik artrit ; RA , romatoid artrit; TNF-a, tümör nekroz faktörü a; ÜK, ülseratif kolit .

# TNF Alfa

- *Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium bovis*, *Bacillus Calmette-Guérin (BCG)*, *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsulatum*, Coccidioides türleri, *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans*, *Candida albicans* ve birçok viral patojenler dahil olmak üzere çeşitli patojenler
- TNF-alfa, makrofajlar ve lenfositlerin toplanması ve **granülomun** devamlılığı ve işlevi için gereklidir

# TNF Alfa İnhibitörü Öncesi Taramalar

- Tüberküloz, hepatit B ve hepatit C taramaları gerekir:
- Kontrendikasyonlar:
  - **Aktif** bakteriyel enfeksiyonlar
  - **Aktif** TB veya tedavi edilmemiş **latent** TB
  - **Aktif** herpes zoster enfeksiyonu
  - **Aktif** invaziv mantar enfeksiyonları (örn. koksidioidomikoz, invaziv aspergilloz)
  - İyileşmemiş enfekte cilt ülserleri
  - HBV veya HCV ile **akut** enfeksiyon, tedavi edilmemiş **kronik HBV** enfeksiyonu veya **Child-Pugh sınıf B veya C** olarak tanımlanan önemli karaciğer hasarı ile birlikte kronik HBV veya HCV enfeksiyonu



# Özetle:



1. Anti-TNF- $\alpha$  tedavisi, ön çalışma ve klinik kanıtlara göre, aktif tüberküloz (TB) ve diğer granülomatöz enfeksiyon riskini artırabilir.

2. Bu tedavi, ciddi enfeksiyonların riskini yükseltebilir, bunlar arasında bakteriyel, fungal, fırsatçı ve belirli viral enfeksiyonlar bulunabilir.

3. Tedavinin yanı sıra, önceki veya aynı anda uygulanan biyolojik olmayan tedavilerin (örneğin, kümülatif kortikosteroid dozu) zararlı etkileri göz ardı edilmemelidir.

3. Anti-TNF- $\alpha$  tedavisi, ciddi enfeksiyon meydana geldiğinde en azından geçici olarak durdurulmalıdır. Tedavi, enfeksiyon tedavi edilinceye ve klinik yanıt gözleninceye kadar yeniden başlatılmamalıdır.

4. Anti-TNF- $\alpha$  tedavisine **başlamadan önce LTBI** taraması yapılmalıdır. TST ve bir ELISA veya ELISpot tabanlı IGRA'nın dahil olduğu çift bir strateji kullanılmalıdır. **Aktif TB**'yi sistemli bir şekilde dışlamalıdır.

5. Anti-TNF- $\alpha$  tedavisi sırasında başlangıçta negatif tarama sonuçlarına sahip hastalarda özellikle yüksek endemik ülkelerde LTBI için optimal **yeniden test stratejisi** henüz belirlenmemiştir.

6. LTBI tanısı konulan hastalara, aktif TB'ye ilerleme riskini azaltmak amacıyla Anti-TB tedavisi önerilmelidir.

7. Anti-TNF- $\alpha$  tedavisi **alan** hastalarda aktif TB şüphesi durumunda, uygun (çoklu ilaç içeren) Anti-TB tedavisi hemen başlatılmalıdır. Bu durumda anti-TNF- $\alpha$  tedavisi kesilmeli ve en azından klinik iyileşme gözlemlenene kadar yeniden başlatılmamalıdır.

8. Anti-TNF- $\alpha$  tedavisine **başlamadan önce** kronik HBV enfeksiyonu taraması: HBsAg anti-HBc bakılmalıdır.

**HBsAg pozitif hastalara** HBV reaktivasyonunu önlemek için antiviral profilaksi sunulmalıdır.

**Anti-HBc pozitif, HBsAg negatif** hastalarda okült HBV enfeksiyonunun olası reaktivasyonunu değerlendirmek için HBV viral yükü izlemesi yapılabilir.

9. Antibakteriyel, **anti-Pneumocystis** veya **antifungal** profilaksisi kullanımından beklenen bir fayda bulunmamaktadır. Ancak, ***Streptococcus pneumoniae*** ve diğ er patojenlere karşı yaşa uygun aşılar uygulanmalıdır.

10. **Influenza** gibi yaşa uygun inaktive edilmiş virüs aşıları da uygulanmalıdır.

11. Anti-TNF- $\alpha$  tedavisi alan hastalarda **bazı canlı virüs aşıları** ( rneđin, varisella-zoster virüsü veya kızamık–kabakulak–kızamıkçık) kontrendikedir, ancak kesin önerilerde bulunmadan önce ek verilere ihtiyaç vardır.

# Kompleman proteinlerine karşı monoklonal antikolar

Eculizumab  
Ravulizumab

**paroksizmal nokturnal hemoglobinüri (PNH),  
atipik hemolitik üremik sendrom (aHUS),  
Anti-AChE pozitif generalize myastenia gravis  
anti-aquaporin-4 antikoru pozitif olan nöromiyelitis optika spektrum bozukluğu**

Tedavi sürecince meningokok için antimikrobiyal profilaksi:

Penisilin V:

yetişkinler için günde iki kez 500 mg oral;  
≥3 yaş çocuklar için günde iki kez 250 mg oral;  
<3 yaş çocuklar için günde iki kez 125 mg oral

Penisilin alerjisi varlığında:

Azitromisin

yetişkinlerde günde bir kez 500 mg oral;  
çocuklarda günde bir kez 5 mg/kg oral  
[maksimum doz 500 mg

**Aşılama**

Meningokok aşıları, kompleman tedavisini geciktirme riski meningokok hastalığı geliştirme riskinden daha ağır basmadığı sürece, **ilk kompleman inhibitörü dozundan ≥2 hafta önce** uygulanmalıdır.

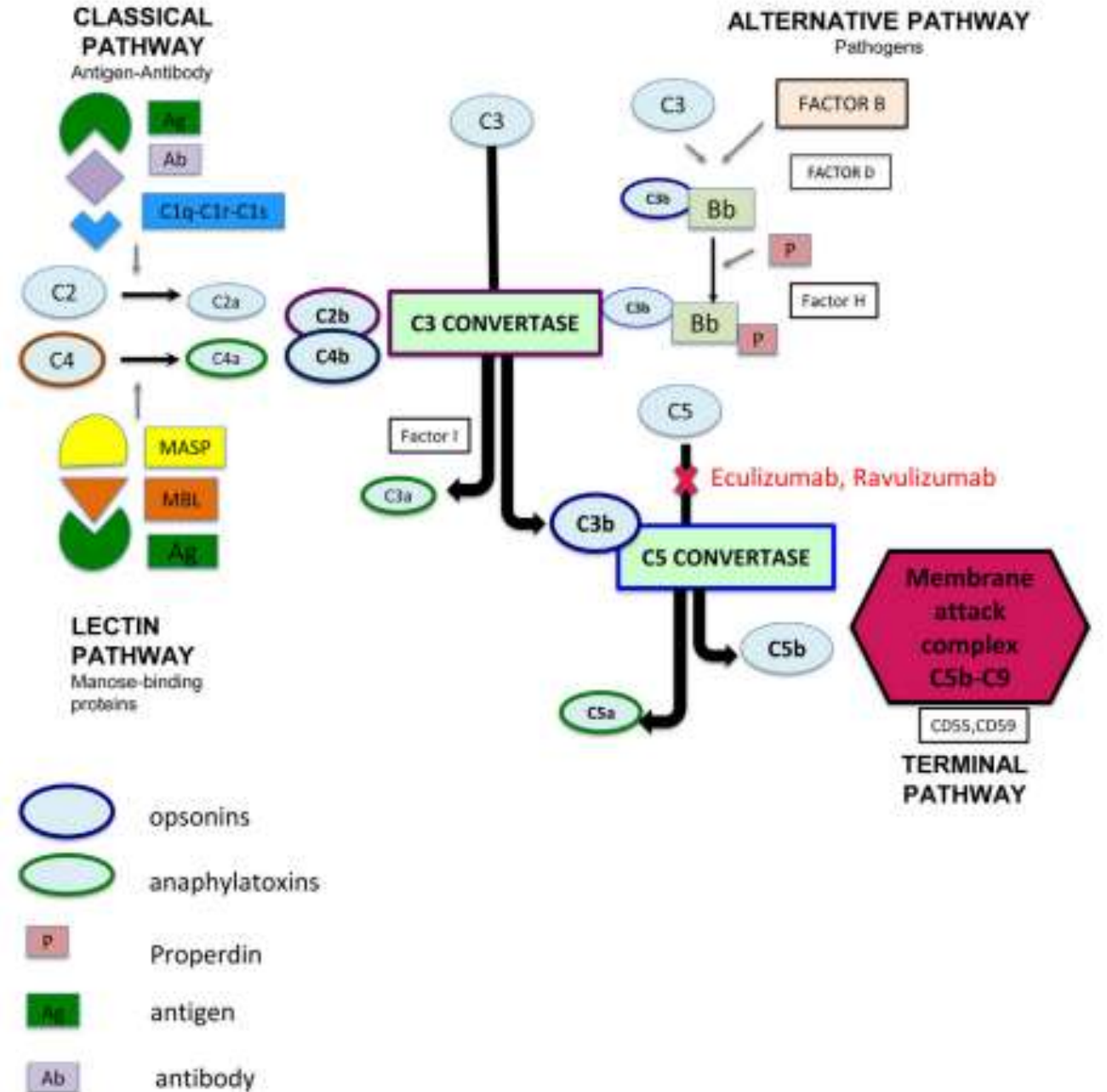


Fig. 1. The complement pathway: mechanism of action of C5 inhibitors.

Risk faktörü	MenACWY		10 yaş ve üzeri kişiler için MenB	
	Birincil doz(lar)	Artan risk devam ederse takviye doz(lar)ı	Birincil doz(lar)	Artan risk devam ederse takviye doz(lar)ı
<b>Meningokokal hastalık riskini artıran immün yetmezlik</b>				
Kompleman bileşeni eksikliği (örn. C3, C5-C9,properdin, faktör H, faktör D) veya kompleman inhibitörlerinin kullanımı (örn. <b>eculizumab, ravulizumab</b> )*	Herhangi bir <b>MenACWY'den ≥8 hafta arayla 2 doz</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Yaş &lt;7 yıl: İlk serinin tamamlanmasından sonra 3 yıl ve sonrasında her 5 yılda bir</li> <li>•Yaş ≥7 yaş: her 5 yılda bir</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Herhangi biri:MenB-4C: 2 doz, ≥4 hafta arayla</li> <li>•<b>veya</b></li> <li>•MenB-FHbp: 0-, 1-2- ve 6 aylık programda 3 doz</li> </ul>	Birincil serinin tamamlanmasından 1 yıl sonra ve sonrasında her 2 ila 3 yılda bir.



# Küçük moleküllü kinaz inhibitörleri

Bruton tirozin kinaz (BTK) inhibitörleri – İbrutinib

Fosfoinositid 3-kinaz inhibitörü – Idelalisib

Janus Kinaz İnhibitörleri – Tofacitinib, Ruxolitinib

- İmatinib, 2001'de ilk sınıf içi tirozin kinaz inhibitörü olarak piyasaya sürüldü.
- Bu enzimler, büyüme faktörleri ve sitokin reseptörleri olarak görev yapmanın yanı sıra sinyal yollarında ara katılımcı olarak rol alırlar.
- FDA, kanserler, romatoid artrit, yaşa bağlı maküler dejenerasyon ve yara iyileşmesi gibi alanlarda kullanılmak üzere 28 küçük moleküllü tirozin kinaz inhibitörünü onayladı.

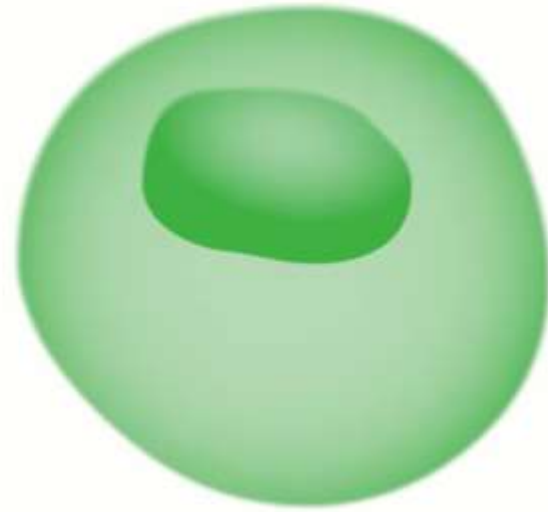
İlaç	Mekanizma	Endikasyon	İnfeksiyon Riski
<b>İbrutinib</b> <b>Acalabrutinib</b>	Bruton Kinaz İnhibitörü	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <del>Mantle CL (i)</del></li> <li>• <del>Marginal ZL (i)</del></li> <li>• KLL</li> <li>• GVHD</li> <li>• Waldenström</li> </ul>	<p><b>Hipogamaglobulinemi, B hücre sinyalizasyonunun inhibisyonu, Nötropeni</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Üst solunum yolu % 25 ila 33</li> <li>• Selülit ve idrar yolu enfeksiyonları</li> <li>• IA ve PJP (<b>Profilaksi önerisi belirsiz?</b>)</li> <li>• PML</li> <li>• HBV serolojisi değerlendir (i)</li> </ul>
<b>Idelalisib</b> <b>Duvelisib</b>	Fosfatidilino sitol 3-kinaz inhibitörü	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nükseden KLL</li> <li>• Nükseden Foliküler B-hücreli non-Hodgkin Lenfoma</li> <li>• Nükseden Küçük Lenfositik Lenfoma</li> </ul>	<p><b>CD4+ regülatör T hücre fonksiyonunu değiştirir ve kemokin üretimini azaltır, nötropeni (%31)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• %6 pnömonitis (A.T.)</li> <li>• %5' febril nötropeni tespit edilmiştir.</li> <li>• %3 PJP (<b>Profilaksi ver</b>)</li> <li>• CMV reaktivasyonu (<b>Profilaksi değerlendir</b>)</li> <li>• PML riski artar (özellikle RTX alanlarda)</li> <li>• Non-enfeksiyöz diyare ve kolit (A.T.)</li> </ul>

## Janus Kinaz İnhibitörleri

İlaç	Endikasyon	İnfeksiyon Riski
<b>Tofacitinib</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• RA</li><li>• UC</li><li>• PA</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Aktif tüberküloz (dissemine dahil),</li><li>• İnvazif mantar enfeksiyonları (kriptokokkoz ve pnömosistoz dahil),</li><li>• Bakteriyel enfeksiyonlar, viral enfeksiyonlar veya diğer fırsatçı enfeksiyonlar.</li><li>• Nazofarenjit, üst solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonları</li><li>• Apandisit, selülit, gastrointestinal sistem divertiküliti,</li><li>• Herpes zoster enfeksiyonları (dissemine kutanöz, meningoensefalit, oftalmolojik dahil) – <b>VZV Aşılması</b></li><li>• Hepatit B virüsünün reaktivasyonu</li></ul>
<b>Ruxolitinib</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>• GVHD</li><li>• Miyelofibrozis</li><li>• Polisitemi vera</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Tüberküloz reaktivasyonu – Tedavi öncesi tarama, LTB tedavisi</li><li>• HBV reaktivasyonu – Tarama yap, profilaksi için değerlendir</li><li>• VZV reaktivasyonu</li><li>• PML</li></ul>

# Kontrol noktası inhibitörleri

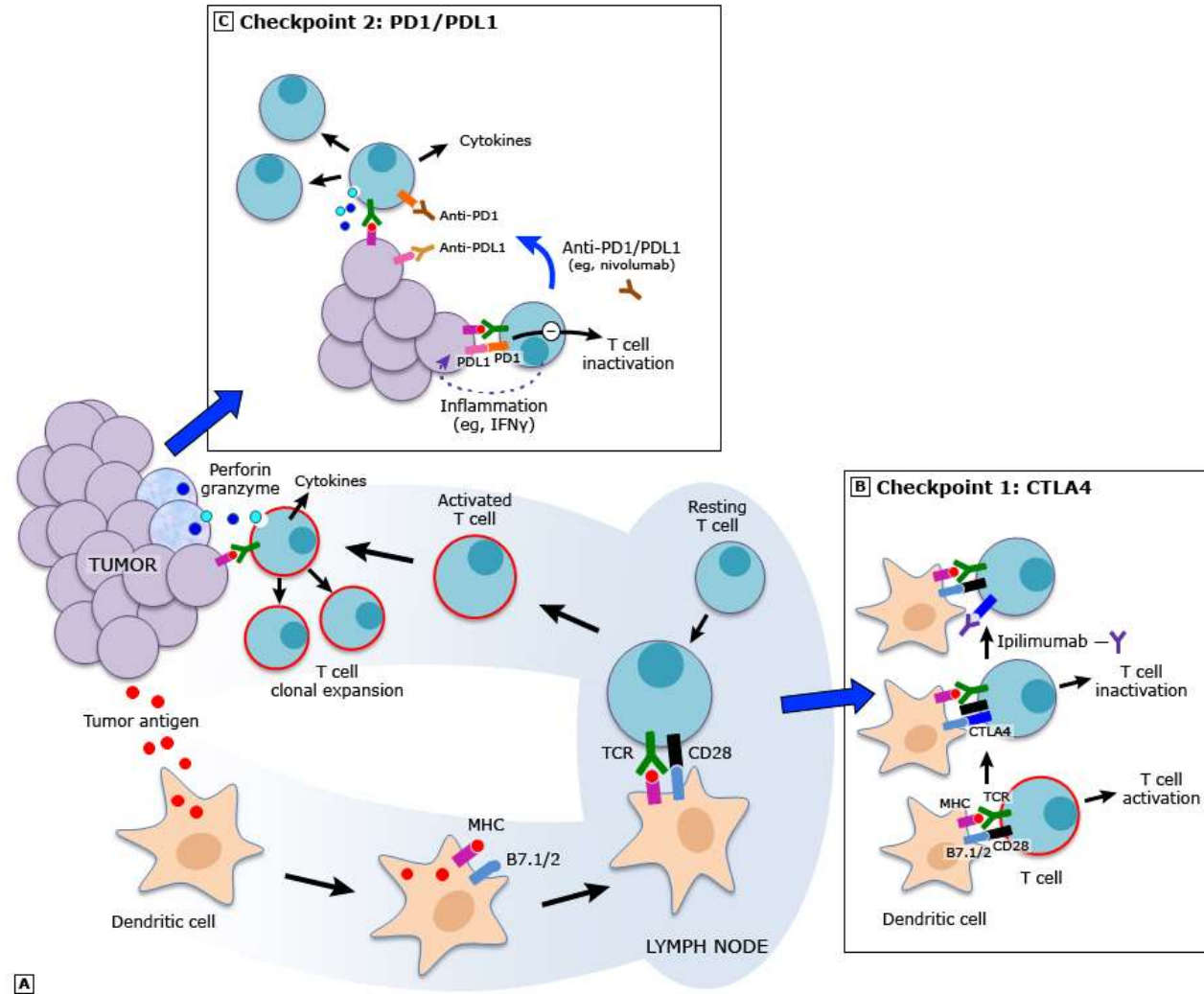
- PD-1 İnhibitörleri: (pembrolizumab, nivolumab, cemiplimab)
- PDL İnhibitörleri: (atezolizumab, avelumab, durvalumab)
- CTLA4 İnhibitörleri: (ipilimumab)



---

<https://youtu.be/v9NBUEU3PG0?feature=shared>

## Immune activation and checkpoint inhibition



PD1: programmed cell death receptor 1; PDL1: programmed cell death ligand 1; IFN $\gamma$ : interferon gamma; TCR: T cell receptor; CD28: cluster of differentiation 28; MHC: major histocompatibility complex; CTLA4: cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4.

## Mekanizmaya göre immün kontrol noktası inhibitörleri

Grafik 130841 Sürüm 6.0

© 2023 UpToDate, Inc. ve/veya bağlı kuruluşları. Her hakkı saklıdır.






İlaç mekanizması	İlaç adı
<b>Anti-PD-1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Nivolumab</li><li>•Pembrolizumab</li><li>•Cemiplimab</li><li>•Dostarlimab</li><li>•Retifanlimab</li></ul>
<b>Anti-PD-L1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Atezolizumab</li><li>•Avelumab</li><li>•Durvalumab</li></ul>
<b>Anti-CTLA-4</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•İpilimumab</li><li>•Tremelimumab</li></ul>
<b>Anti-LAG-3/anti-PD-1</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Relatlimab ve nivolumab</li></ul>



# İstenmeyen Etkiler

- Immune-related adverse events (irAEs)
  - Dermatolojik,
  - Gastrointestinal,
  - Hepatik,
  - Endokrin
  - Akciğer
  - diğer daha az yaygın inflamatuvar olaylar

## Pneumonitis with anti-PD-1/PD-L1 therapy

Radiologic subtypes	Representative image	Description
Cryptogenic organizing pneumonia-like (n = 5, 19%)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Discrete patchy or confluent consolidation with or without air bronchograms</li> <li>Predominantly peripheral or subpleural distribution</li> </ul>
Ground glass opacities (n = 10, 37%)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Discrete focal areas of increased attenuation</li> <li>Preserved bronchovascular markings</li> </ul>
Interstitial (n = 6, 22%)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Increased interstitial markings, interlobular septal thickening</li> <li>Peribronchovascular infiltration, subpleural reticulation</li> <li>Honeycomb pattern in severe patient cases</li> </ul>
Hypersensitivity (n = 2, 7%)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Centrilobular nodules</li> <li>Bronchiolitis-like appearance</li> <li>Tree-in-bud micronodularity</li> </ul>
Pneumonitis not otherwise specified (n = 4, 15%)		<ul style="list-style-type: none"> <li>Mixture of nodular and other subtypes</li> <li>Not clearly fitting into other subtype classifications</li> </ul>

İlaca bağlı pnömonit bir dışlama tanısıdır.

Pnömonit, ICI tedavisinin nadir görülen ancak potansiyel olarak ciddi veya ölümcül bir komplikasyondur ve genel insidansı yaklaşık yüzde 5'tir

Bir ICI ile aktif tedavi gören ve yeni veya kötüleşen öksürük, nefes darlığı, eforla nefes darlığı ve/veya oksijen ihtiyacı olan hastalarda ICI tedavisine bağlı pnömonit tanısından şüphelenilmelidir.

- pulmoner emboli,
- enfeksiyon
- malign pulmoner infiltrasyon
- konjestif kalp yetmezliği
- KOAH alevlenmesi

ESCMID, ICI'ların enfeksiyon riskini özünde artırmadığını, bunun yerine irAE'leri tedavi etmek için uygulanan immünosupresif tedavinin fırsatçı enfeksiyona zemin hazırlayabileceğini öne süren bir fikir birliği bildirisi sunmuştur

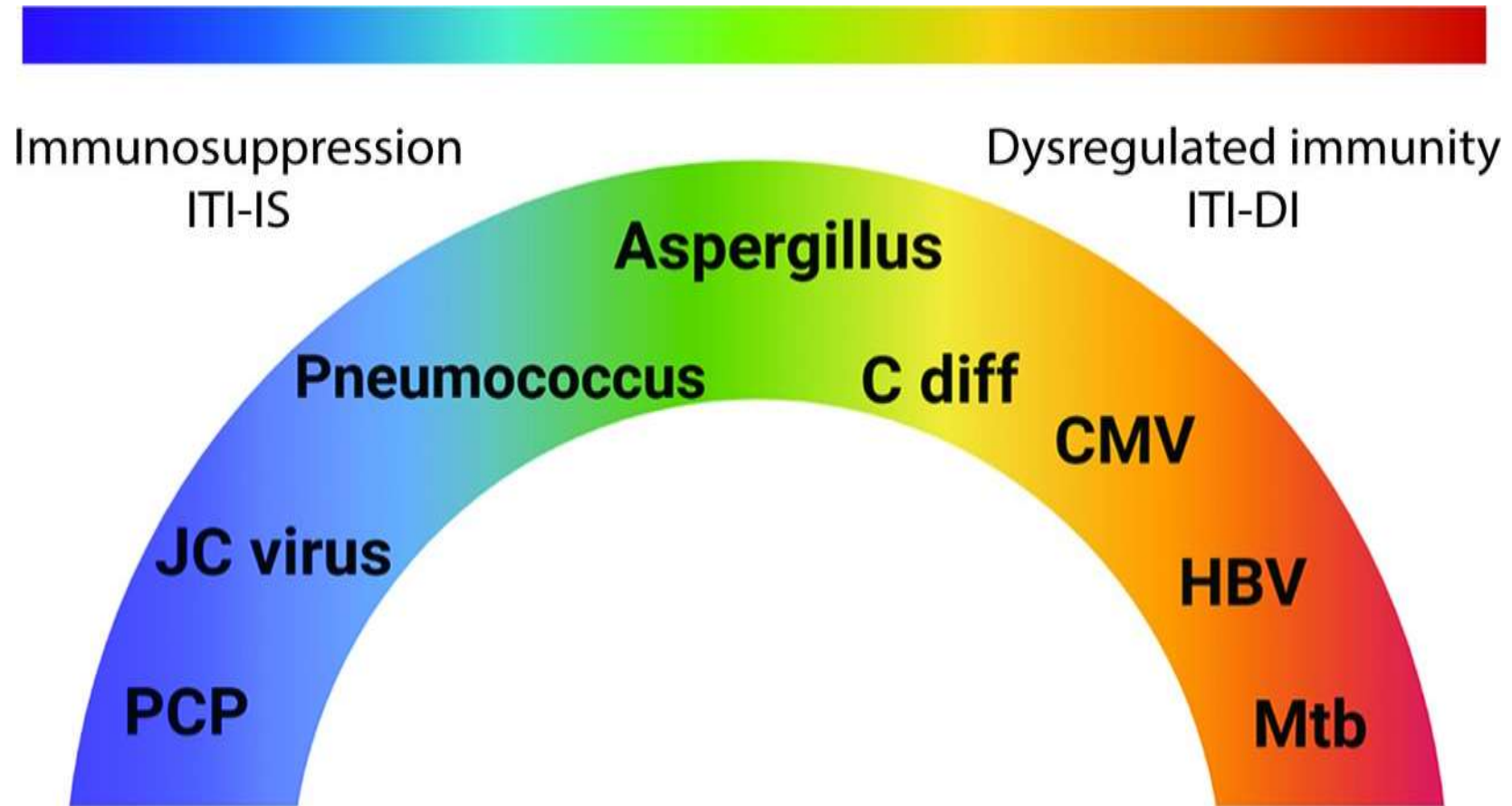
Radiologic features of pneumonitis associated with anti-PD-1/PD-L1 therapy stratified into five distinct phenotypes.

PD-1: programmed cell death protein 1; PD-L1: programmed cell death ligand 1.

From: Hsufo J, Wang X, Wu KH, et al. Pneumonitis in Patients Treated With Anti-Programmed Death-1/Programmed Death Ligand 1 Therapy. J Clin Oncol 2018; 35:796. DOI: 10.1200/JCO.2018.88.2053  
Copyright © 2018 American Society of Clinical Oncology. Reproduced with permission from Wolters Kluwer Health. Unauthorized reproduction of this material is prohibited.

UpToDate

Spectrum of immunotherapy-associated infections.



Tommaso Morelli et al. Thorax 2022;77:304-311

# HBVr

## Risk level

## HBV serology

### HBsAg( +)

### HBsAg(-)/anti-HBc( +)

High (> 10%)

Anti-CD20 monoclonal antibodies: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab  
 Steroid (high dose)  $\geq 20$  mg/day for  $\geq 4$  weeks  
 Anti-TNF agents with higher potency: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab  
 Anthracyclines  
 Hematopoietic stem cell transplantation (both allogeneic and autologous)  
 DAA for HBV/HCV coinfection (high risk in meta-analysis and prospective study), except non-cirrhotics with HBsAg  $< 10$  IU/ml  
 Immune Checkpoint inhibitors (moderate to high risk):  
 Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab  
 Anti-PD-L1: atezolizumab  
 Anti-CTLA-4: ipilimumab  
 Tyrosine kinase inhibitors (moderate-to-high):  
 Imatinib, Nilotinib, Dasatinib, Erlotinib, Gefitinib, Osimertinib, Afatinib

Anti-CD20 monoclonal antibodies: Rituximab, Ofatumumab, Obinutuzumab  
 Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

# HBVr

Moderate (1–10%)

Cytotoxic chemotherapy (except anthracyclines)  
Anti-TNF agents with lower potency: Etanercept  
Steroid (median dose): 10–20 mg/day for  $\geq 4$  weeks  
Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab

Anthracyclines  
Autologous hematopoietic stem cell transplantation  
Anti-TNF agents with higher potency: Adalimumab, Infliximab, Golimumab, Certolizumab  
Proteasome inhibitor: Bortezomib Ustekinumab

Low (<1%)

Methotrexate  
Azathioprine  
Steroid (low dose < 10 mg/day)  
DAA for HBV/HCV coinfection for non-cirrhotic patients with HBsAg < 10 IU/ml

Cytotoxic chemotherapy (except anthracyclines)  
Steroid (high dose)  $\geq 20$  mg/day  
Anti-TNF agents with lower potency: Etanercept  
Tyrosine kinase inhibitors Imatinib, Nilotinib, Dasatinib  
DAA for HCV

Uncertain (More studies needed, no prophylaxis recommendation until further evidence)

Abatacept  
Tocilizumab  
Ibrutinib  
Alemtuzumab  
Natalizumab  
Ocrelizumab  
Ibritumomab

Immune Checkpoint inhibitors  
Anti-PD-1: nivolumab, pembrolizumab  
Anti-PD-L1: atezolizumab  
Anti-CTLA-4: ipilimumab



# Teşekkürler

