



**Mart**

**Dünya Kadınlar Günü**

**Kutlu Olsun**

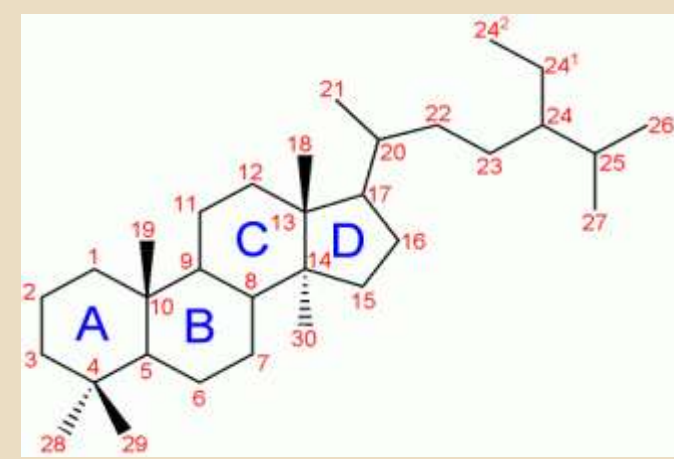


YETİŐKİNLERDE UZUN SÜRELİ  
GLUKOKORTİKÖİD TEDAVİLERİYLE İLİŞKİLİ  
FIRSATÇI İNFEKSİYON RİSKİ VE  
ÖNLENMESİ

VİRAL İNFEKSİYONLAR

KLİMİK2024

# GLUKOKORTİKÖİD NEDİR?



Glukokortikoidler kortikosteroidlerin bir alt sınıfını oluşturur

Kortikosteroidler inflamasyonu baskılamak için kullanılır, steroidlerin alt sınıfıdır

Steroid ?

- 1. Anabolik steroidler**, androjen reseptörleri ile etkileşip kas ve kemik sentezini artıran bir steroid sınıfıdır
- 2. Cinsiyet steroidleri**, cinsiyet hormonlarının bir alt grubudur. Aralarında androjenler, östrojenler ve progestajenler bulunur
- 3. Fitosteroller** bitkilerde bulunan steroidler
- 4. Kortikosteroidler** adrenokortikoid olarak da tanımlanır

# GLUKOKORTİKÖİD NEDİR?

Kortikosteroid

Adrenal kortekste zona fasikulata'da, kolesterolden sentezlenir

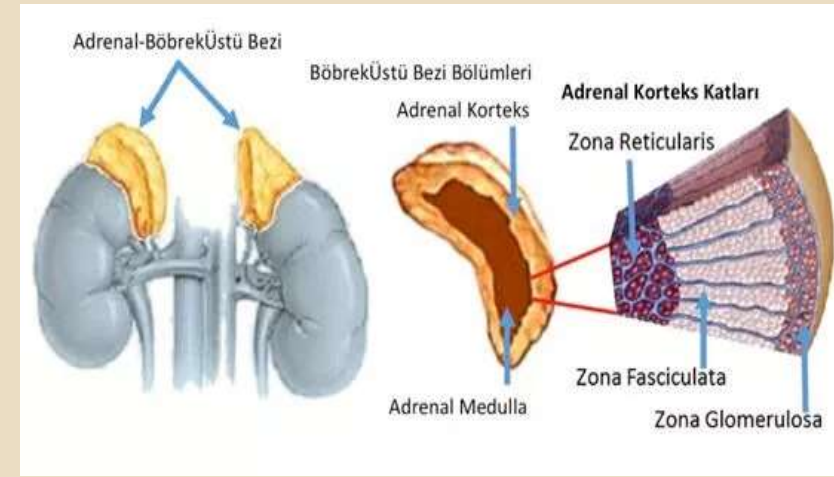
Glukokortikoid ve mineralokortikoid alt grupları

- Glukokortikoid: Metabolizma ve bağışıklık sisteminin çeşitli yönlerini düzenler

Glukokortikoid etkisi baskın olanlar • Kortizon • Hidrokortizon

- Mineralokortikoid: Kan hacmini düzenlemeye ve elektrolit kontrolüne yarar

Mineralokortikoid etkisi baskın olanlar • Aldosteron, androjenler ve progesteron



# GLUKOKORTİKÖİD NEDİR?

- Doğal glukokortikoidler: Vücut tarafından üretilen glukokortikoidlerdir
- Antienflamatuvar etkileri ile dengesiz ve aşırı immün yanıt önlenir
- Protein, yağ ve karbonhidrat metabolizmasında etkilidir

**Table 2 Primary effects of glucocorticoids (GCs) [1]**

<b>Anti-inflammatory:</b>	Inhibit inflammation by blocking the action of inflammatory mediators (transrepression), or by inducing anti-inflammatory mediators (transactivation)
<b>Immunosuppressive:</b>	Suppress delayed hypersensitivity reactions by directly affecting T-lymphocytes
<b>Anti-proliferative:</b>	Inhibition of DNA synthesis and epidermal cell turnover
<b>Vasoconstrictive:</b>	Inhibit the action of histamine and other vasoconstrictive mediators

*DNA deoxyribonucleic acid.*

- Sentetik Glukokortikoidler: Laboratuvarda doğal glukokortikoidlerin aktivitesini artırmak veya özelliklerini değiştirmek için tasarlanmıştır

Mineralokortikoid etkileri azaltılmış, glukokortikoid etkileri güçlendirilmiş kortizon türevleridir;

Prednison

Prednisolon (Deltacortril®)

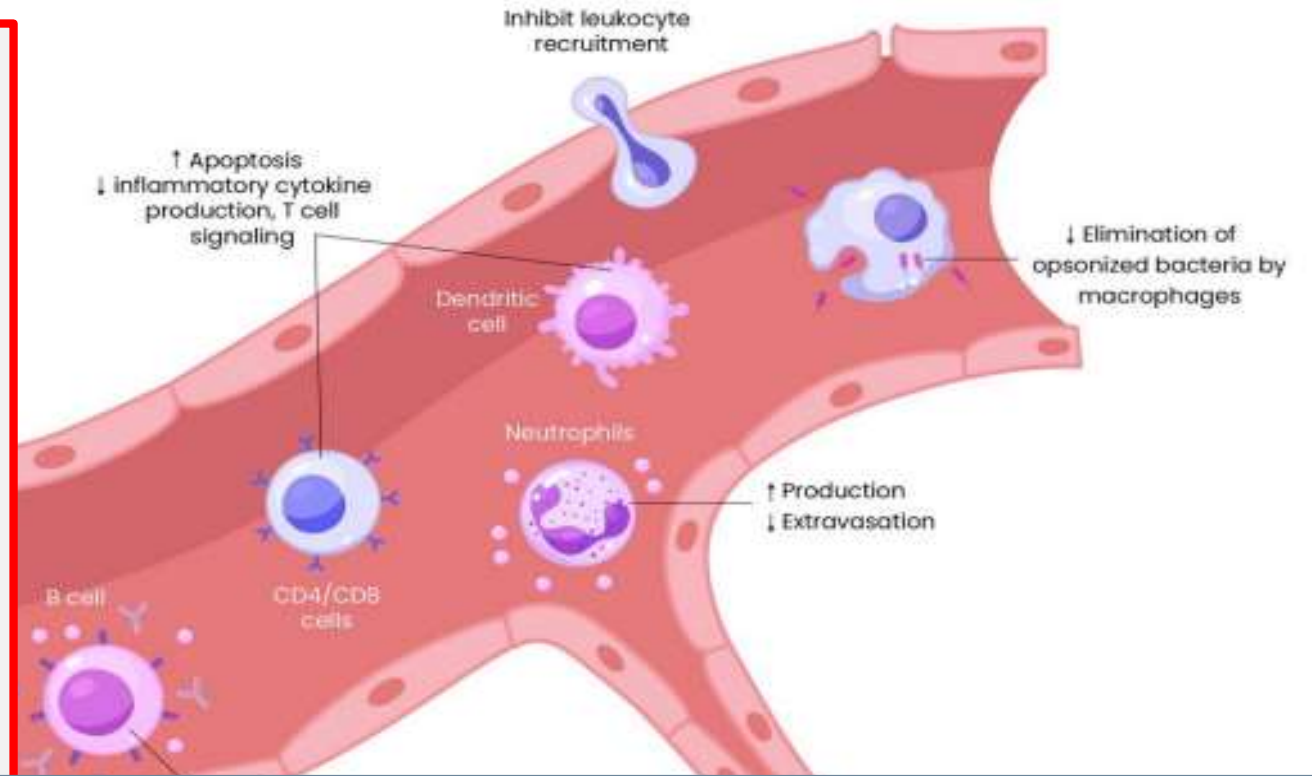
Metilprednisolon (Prednol-L®)

Deksametason (Dekort)

## Unintended Consequences: Risk of Opportunistic Infections Associated With Long-term Glucocorticoid Therapies in Adults

Daniel B. Chastain,<sup>1</sup> Megan Spradlin,<sup>2</sup> Hiba Ahmad,<sup>2</sup> and Andrés F. Henao-Martinez<sup>2,3</sup>

- Doğal ve kazanılmış immüniteyi etkiler
- GC reseptörüne bağlanarak, antiinflamatuar ürünlerin (lipokortin-1, IL-10, alfa-2 makroglobulin..) üretimi ↑
- Toll benzeri reseptör sinyal inhibitörleri ile proenflamatuar sitokin (IL-1, IFN- $\gamma$ , TNF, GM-CSF) üretimini ve salgılanmasını inhibe eder



Bozulmuş lökosit trafiği –Lökositlerin enfeksiyon bölgelerine giriş ve dokuya geçiş bozulur, dozlarda nötrofil fagositik fonksiyon inhibe edilebilir



- Glukokortikoidler, uygulamadan sonraki 4 ila 6 saat içinde nötrofilik lökositoz ve eşlik eden monositopeni, eozinopeni ve lenfopeniye neden olur
- Monosit/makrofajların, inflamatuvar sitokinlerin (IL-1, TNF) üretimini azaltır, makrofajların fagositik ve mikrobisidal fonksiyonunu inhibe eder
- Çeşitli T hücresi fonksiyonlarını bozar, lenfodepletif etkiler en çok CD4 (+) T hücrelerinde görülür.
- B hücreleri daha az etkilenir ve antikor üretimi büyük ölçüde korunur, ancak akut olarak verilen yüksek dozlarda ve kronik kullanımda bazı hastalarda immünoglobulin G'de (IgG) hafif ila orta derecede bir azalma gelişebilir

Bozulmuş fagositoz, opsonizasyon, azalmış T hücre fonksiyon ve aktivitesi, bozulmuş eozinofil aktivitesi, yara iyileşmesinin azalmasıyla birlikte enfeksiyonlara ve latent enfeksiyonların aktivitesine zemin hazırlar

## Unintended Consequences: Risk of Opportunistic Infections Associated With Long-term Glucocorticoid Therapies in Adults

Daniel B. Chastain,<sup>1</sup> Megan Spradlin,<sup>2</sup> Hiba Ahmad,<sup>2</sup> and Andrés F. Henao-Martínez<sup>2,\*</sup>

**Table 1. Immunologic Effects of Glucocorticoids and Resultant Clinical Implications**

Cell Type	Glucocorticoid Effects On Cellular Responses	Laboratory Finding(s)	Clinical Implications <sup>a</sup>
Neutrophils [11–15]	↑ Production ↓ Extravasation	Neutrophilia and impaired phagocytic activity	↑ Risk of common bacterial and viral infections [52, 53]
Eosinophils [16, 17]	↑ Apoptosis ↓ TLR signaling	Eosinopenia	↑ Risk of fungal infections
Basophils [18]	↑ Apoptosis	Basopenia and decreased histamine release	Limited clinical relevance
Mast cells [19–21]	↓ Cytokines, chemokine, and arachidonic acid derivative production, as well as FcεRI expression	Decreased histamine release and antiallergic actions	Limited clinical relevance
Macrophages and monocytes [11, 12, 22–26, 31, 32]	↑ Pro-resolution cytokine ↓ Inflammatory cytokine production, TLR signaling	Limited impact on macrophage function, although impaired opsonization and T <sub>H</sub> -cell activation	↑ Risk of intracellular infections (eg, <i>Legionella</i> species, <i>Salmonella</i> species), MTB, and fungal infections
Natural killer cells [33, 34]	↑ Activation ↓ Inflammatory cytokine production	Reduced cytotoxicity	↑ Risk of viral infections or reactivation (eg, HSV, HZ, CMV) and fungal infections
Dendritic cells [39]	↑ Apoptosis ↓ Inflammatory cytokine production, antigen presentation, maturation	Decreased T-cell activity	Limited clinical relevance (although contributes significantly to T-cell response)
T <sub>H</sub> cells (CD4 cells) [35, 36, 38, 42, 45]	↑ Apoptosis ↓ T <sub>H</sub> 1 > T <sub>H</sub> 2 and T <sub>H</sub> 17 cell response and inflammatory cytokine production, T-cell signaling	Decreased number of circulating T <sub>H</sub> cells with shift from cell-mediated immunity to humoral-mediated immunity	↑ Risk of bacterial, viral, and fungal infections or reactivation, including intracellular (eg, <i>Legionella</i> species, <i>Salmonella</i> species) and opportunistic infections, (eg, MTB, <i>P. jirovecii</i> , candidiasis, cryptococcosis, aspergillosis, SHS)
Cytotoxic T cells (CD8+ T cells) [37]	↑ Apoptosis ↓ Inflammatory cytokine production, T-cell signaling	Reduced cytotoxicity	↑ Risk of viral infections or reactivation (eg, HSV, HZ, CMV)
B cells [4, 46–48]	↑ BAFF, IL-10, Blimp-10, apoptosis ↓ B-cell receptor signaling and TLR-7 signaling	Decreased number of circulating B cells and lower plasma immunoglobulins, except for IgE	↑ Risk of <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> [50, 51]

↑, indicates stimulatory effects; ↓, indicates inhibitory effects.

Abbreviations: BAFF, B-cell activating factor; Blimp1, B-lymphocyte-induced maturation protein 1; CMV, cytomegalovirus; FcεRI, Fcε receptor 1; HSV, herpes virus; HZ, herpes zoster; IL, interleukin; MTB, *Mycobacterium tuberculosis*; SHS, *Strongyloides hyperinfection syndrome*; T<sub>H</sub>, T helper; T<sub>H</sub>1, type 1 T helper; T<sub>H</sub>2, type 2 T helper; T<sub>H</sub>17, type 17 T helper; TLR, Toll-like receptor.

<sup>a</sup>The increased risk of infection is influenced by a multitude of factors including the dose, duration, and intensity of glucocorticoid treatment as well as the complex interactions with individual biological and host clinical factors, along with concurrent use of immunosuppressive therapies.

REVIEW

Open Access

# A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy

Dora Liu<sup>1</sup>, Alexandra Ahmet<sup>2</sup>, Leanne Ward<sup>2</sup>, Preetha Krishnamoorthy<sup>3</sup>, Efrem D Mandelcorn<sup>4</sup>, Richard Leigh<sup>5</sup>, Jacques P Brown<sup>6</sup>, Albert Cohen<sup>7</sup> and Harold Kim<sup>8,9,10\*</sup>

**Table 3 Properties, dosing equivalents and therapeutic indications of systemic corticosteroids, relative to hydrocortisone**

	Approximate equivalent dose* (mg)	Relative glucocorticoid activity	Relative mineralocorticoid activity	Duration of action (hours)	General therapeutic indications
<b>Glucocorticoids</b>					
<i>Short-acting</i>					
Hydrocortisone	20	1	1	8-12	• Relatively high mineralocorticoid activity makes it suitable for use in adrenal insufficiency
Cortisone	25	0.8	0.8	8-12	• Similar to hydrocortisone
<i>Intermediate-acting</i>					
Prednisone	5	4	0.8	12-36	• High glucocorticoid activity makes it useful for long-term treatment, and as an anti-inflammatory/immunosuppressant
Prednisolone	5	4	0.8	12-36	• Similar to prednisone
Methylprednisolone	4	5	Minimal	12-36	• Anti-inflammatory/immunosuppressant
Triamcinolone	4	5	0	12-36	• Anti-inflammatory/immunosuppressant
<i>Long-acting</i>					
Dexamethasone	0.75	30	Minimal	36-72	• Anti-inflammatory/immunosuppressant; used especially when water retention is undesirable given its minimal mineralocorticoid activity • Usually reserved for short-term use in severe, acute conditions given its high potency and long-duration of action
Betamethasone	0.6	30	Negligible	36-72	• Similar to dexamethasone
<b>Mineralocorticoids</b>					
Fludrocortisone	**	10-15	125-150	12-36	• Used for aldosterone replacement

Table adapted from NICE, 2012 [1]; Furst et al., 2012 [8].

\*Equivalent dose shown is for oral or IV administration. Relative potency for intra-ocular or intramuscular administration may vary considerably.

\*\*Glucocorticoid doses which provide a mineralocorticoid effect that is approximately equivalent to 0.1 mg of fludrocortisone are: prednisone or prednisolone 50 mg, or hydrocortisone 20 mg.

GC ve MC etkili

GC etkisi en az

Adrenal yetmezlikte kullanılır

Prednizon GC > MC

Metilprednizolon MC etkisi çok daha az

Deksametazon MC az

Ama daha potent ve daha uzun etkili

HPA baskıladığı için kısa süreli verilir

MC > GC

Addison hastalığında kullanılır

## ■ Kullanım Amaçlarına Göre Sınıflandırma:

Antienflamatuvar Glukokortikoidler: İnflamasyonu

azaltmak için kullanılırlar

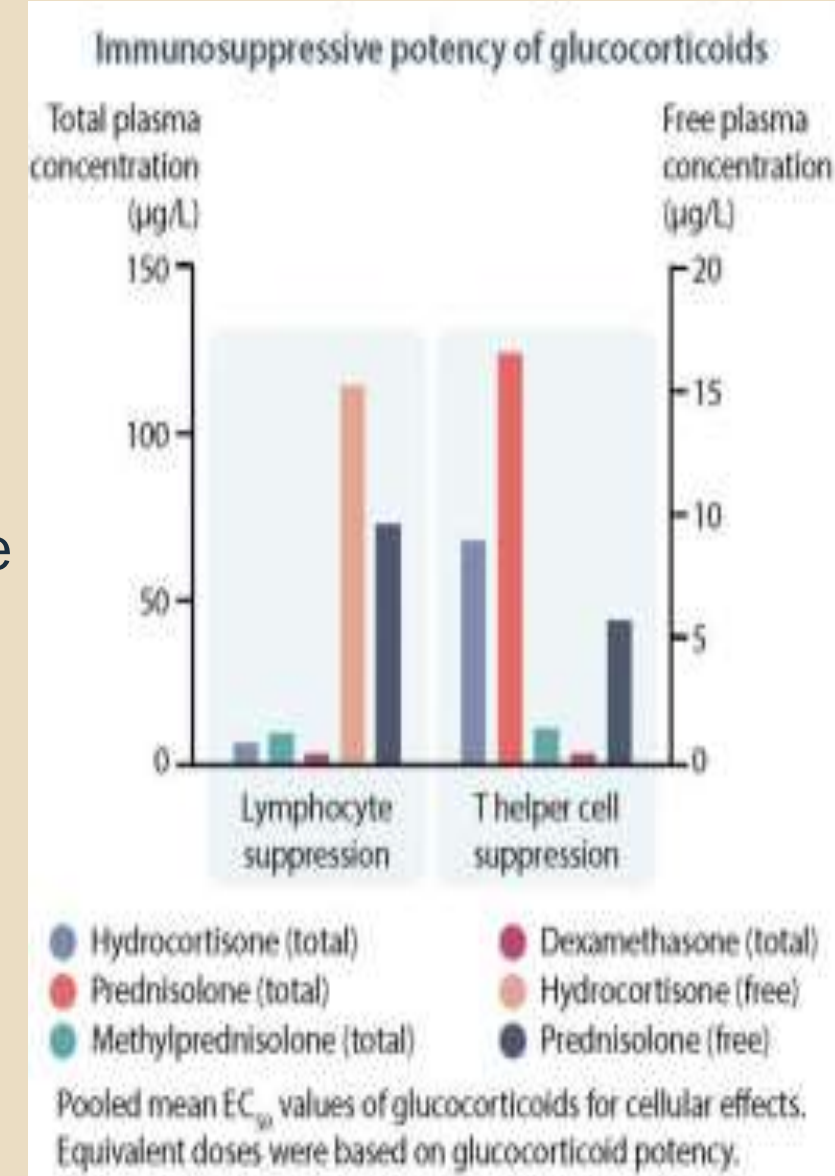
Astım, romatoid artrit, lupus gibi hastalıkların tedavisinde

İmmüsupresif Glukokortikoidler: Bağışıklık sistemi

yanıtını baskılamak için kullanılırlar

Otolog organ nakli sonrası veya otoimmün hastalıkların

tedavisinde



## Glucocorticoid dosing (upper limit of moderate daily dose range)

Glucocorticoid	Adults	Children	Duration of action (hours)
Prednisone	40 mg	1 mg/kg	12 to 36
Prednisolone	40 mg	1 mg/kg	12 to 36
Methylprednisolone	31 mg	0.8 mg/kg	12 to 36
Hydrocortisone	160 mg	4 mg/kg	8 to 12
Cortisone acetate	200 mg	5 mg/kg	8 to 12
Dexamethasone	6 mg	0.15 mg/kg	26 to 72

UpToDate®

	Değer
Düşük Doz	$\leq 7.5$ mg / gün prednizon
Medium Doz	7.5 - 30 mg / gün prednizon
Yüksek Doz	30 - 100 mg / gün prednizon
Çok Yüksek Doz	$\geq 100$ mg / gün prednizon

\* Buttgereit F, et al, Ann Rheum Dis 2002

- Prednizolon

< 0.25 mg/kg/gün dozlarda antienflamatuvar etki,

> 0.5 mg/kg/gün dozlarda ise immünsupresif etki artar

- Pulse tedavi

250 mg/gün metilprednizolon ve üstündeki dozun 1-3 gün süreyle 150 mL medifleks izotonik mayi içinde, 60-120 dakikada parenteral yolla infüzyon şeklinde verilmesidir

Etkisi 6 hafta kadar sürebilmektedir

- Aritmi öyküsü varlığı, renal yetmezlik ve elektrolit bozukluğu, taşikardi açısından dikkat edilmelidir

# Uzun Süreli

- 10 günden az kullanımı “kısa” süreli kullanım
- Bir aydan daha fazla?
- 14 günden daha uzun?

kullanımı ise “uzun” süreli kullanım

Kümülatif Doz?

İlaç Etkileşimi?

Clinical Therapeutics/Volume 39, Number 11, 2017

## Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review



J. Bradford Rice, PhD<sup>1</sup>; Alan G. White, PhD<sup>1</sup>; Lauren M. Scarpati, PhD<sup>1</sup>;  
George Wan, PhD, MPH<sup>2</sup>; and Winnie W. Nelson, PharmD, MS, MBA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Analysis Group, Inc, Boston, Massachusetts; and <sup>2</sup>Mallinckrodt Pharmaceuticals, Hampton, New Jersey

steroids and topical corticosteroids), or short-term corticosteroid use. The determination of short-term versus long-term corticosteroid use was based on each study's definition; therefore, there was not a uniform definition of *short-term corticosteroid exposure* applied across all studies. Furthermore, articles were also



Figure 1. Evolution of corticosteroid use.<sup>5-8</sup> DMARDs = disease-modifying antirheumatic drugs; GI = gastrointestinal; RA = rheumatoid arthritis; SAARDs = slow-acting antirheumatic drugs.

- İngiltere’de, 20 yıllık çalışma, 3 aydan uzun süreli CS kullanım oranı % 0.75
- Dünyada otoimmün hastalıklara ek nakil hastaları dahil oldukça fazla kişi günde en az 5-10 mg/gün CS kullanmaktadır

\*Rice JB. Clinical Therapeutics/Volume 39, Number 11, 2017

\* Fardet L, Rheumatology. 2011; 50:1982-1999



## Adverse events of low- to medium-dose oral glucocorticoids in inflammatory diseases: a meta-analysis

J N Hoes<sup>1</sup>, J W G Jacobs, S M M Verstappen, J W J Bijlsma, G J M G Van der Heijden

- 2383 Hasta, 28 çalışma, yan etki olasılığı 150/100 hasta yılı
- Altta yatan hastalıklara göre değişkenlik göstermektedir
- Yan Etkiler

Psikolojik davranış değişikliği yan etkileri en sık

Dispepsi, disfaji ikinci sırada

Enfeksiyon açısından tüberkuloz veya toksoplazmoz aktivasyonu

HSV , VZV enfeksiyonları

Viral hepatit aktivasyonu

# Long-term Systemic Corticosteroid Exposure: A Systematic Literature Review



J. Bradford Rice, PhD<sup>1</sup>; Alan G. White, PhD<sup>1</sup>; Lauren M. Scarpato, PhD<sup>1</sup>;  
George Wan, PhD, MPH<sup>2</sup>; and Winnie W. Nelson, PharmD, MS, MBA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Analysis Group, Inc, Boston, Massachusetts; and <sup>2</sup>Mallinckrodt Pharmaceuticals, Hampton, New Jersey

- 2007-2016 Yılları arası, 32 makale değerlendirilmiş
- Çalışmalar genellikle otoimmün hastalıklar, astım ve akciğer hastalıklarını kapsamaktaydı

SLE Hastalarında 2 kat daha fazla  
HZV, fungal enfeksiyon, pnömoni

Table III. Summary of corticosteroid-related adverse events (AEs).<sup>\*,†,‡,4,9</sup>

Outcome/AE	Prevalence range
Cataract	1%–3%
Nausea/vomiting/other GI condition	1%–5%
Sleep disturbance	Not reported
Fracture or osteoporosis	21%–30%
Cardiac condition	4%
Diabetes (type 2) and hyperglycemia	≤4-fold that in controls
Hypertension	> 30%

GI = gastrointestinal.

<sup>\*</sup>Due to large variation across articles considered within systematic literature reviews, several of those articles chose not to attempt to synthesize those results to determine a representative mean increased risk due to long-term corticosteroid exposure.<sup>3</sup>

<sup>†</sup>The statistics reported in the table are from Sarnes et al.<sup>9</sup> Notably, Shah et al<sup>4</sup> reported that corticosteroid users were 1.5-fold more likely to develop chronic AEs, such as sleep disturbance, migraine, cataract, hypertension, and type 2 diabetes mellitus, compared with corticosteroid nonusers. Furthermore, patients with systemic lupus erythematosus receiving corticosteroids were 2-fold more likely to develop acute AEs, such as herpes zoster viral infection, fungal infection, nausea/vomiting, and pneumonia, compared with patients with SLE not receiving corticosteroids.

## Risk of Infectious Complications in Patients Taking Glucocorticosteroids

Andreas E. Stuck, Christoph E. Minder,  
and Felix J. Frey

From the Medizinische Poliklinik and Institut für Sozial-  
und Präventivmedizin, University of Berne, Switzerland

Table 1. Analysis of lethal and nonlethal infectious complications in steroid-treated and control patients.

Category of trial (no.)	No. of patients		No. of infectious complications/100 patients		P value	Relative risk (95% CI)	Incidence† (95% CI)		P value
	Steroid-treated	Control	Steroid-treated	Control			Steroid-treated	Control	
<b>Total</b>									
All (71)	2,111	2,087	12.7	8.0	<.001	1.6 (1.3-1.9)	11.9 (10.4-13.3)	7.5 (6.4-8.7)	<.001
Lethal (71)	2,111	2,087	1.2	0.5	.02	2.6 (1.2-5.3)	1.1 (0.7-1.6)	0.5 (0.2-0.8)	.009
Nonlethal (56)	1,665	1,669	14.7	9.4	<.001	1.6 (1.3-1.9)	18.3 (16.0-20.6)	12.1 (10.2-13.9)	<.001
<b>Double-blind</b>									
All (56)	1,551	1,507	15.7	10.1	<.001	1.5 (1.3-1.9)	26.1 (22.8-29.3)	18.0 (15.2-20.9)	<.001
Lethal (56)	1,551	1,507	0.9	0.2	.03	4.5 (1.3-15.8)	1.5 (0.8-2.3)	0.4 (0.1-1.0)	.01
Nonlethal (42)	1,405	1,433	16.4	10.5	<.001	1.6 (1.3-1.9)	26.3 (22.9-29.7)	18.9 (15.9-21.9)	.001
<b>Oral steroids*</b>									
All (52)	1,550	1,574	10.5	7.4	.003	1.4 (1.1-1.9)	7.3 (6.1-8.4)	5.4 (4.4-6.4)	.01
Lethal (52)	1,550	1,574	0.6	0.1	.02-.19	5.1 (1.1-23.1)	0.5 (0.2-0.8)	0.1 (0.01-0.3)	.02
Nonlethal (40)	1,131	1,184	13.5	9.8	.005	1.4 (1.1-1.9)	11.8 (9.9-13.6)	9.1 (7.5-10.8)	.007
<b>Parenteral steroids*</b>									
All (13)	459	397	21.8	9.3	<.001	2.3 (1.6-3.3)	484.1 (389.2-579.0)	211.6 (143.4-279.8)	<.001
Lethal (13)	459	397	3.1	1.5	.15	2.0 (0.8-5.2)	67.8 (37.0-103.3)	34.3 (12.6-74.3)	.14
Nonlethal (12)	432	369	19.9	8.4	.004	2.4 (1.6-3.5)	424.2 (334.6-513.9)	181.4 (117.6-245.3)	<.001

\* Six trials could not be included in these two (oral or parenteral) categories because combined oral and parenteral therapy was administered in these trials.

† Number of infectious complications/(1,000 patients · 21 d).

■ 71 Randomize kontrollü çalışma incelenmiş

Steroid alan 2111 / Steroid almayan 2087 hasta

Enfeksiyon riski % 12.7-% 8

Nörolojik hastalığı olanlarda bu risk daha fazla

(RR, 2.8; 95% CI, 1.9-4.3; P < .001)

**Altta yatan hastalık önemli**

## Risk of Infectious Complications in Patients Taking Glucocorticosteroids

Andreas E. Stuck, Christoph E. Minder,  
and Felix J. Frey

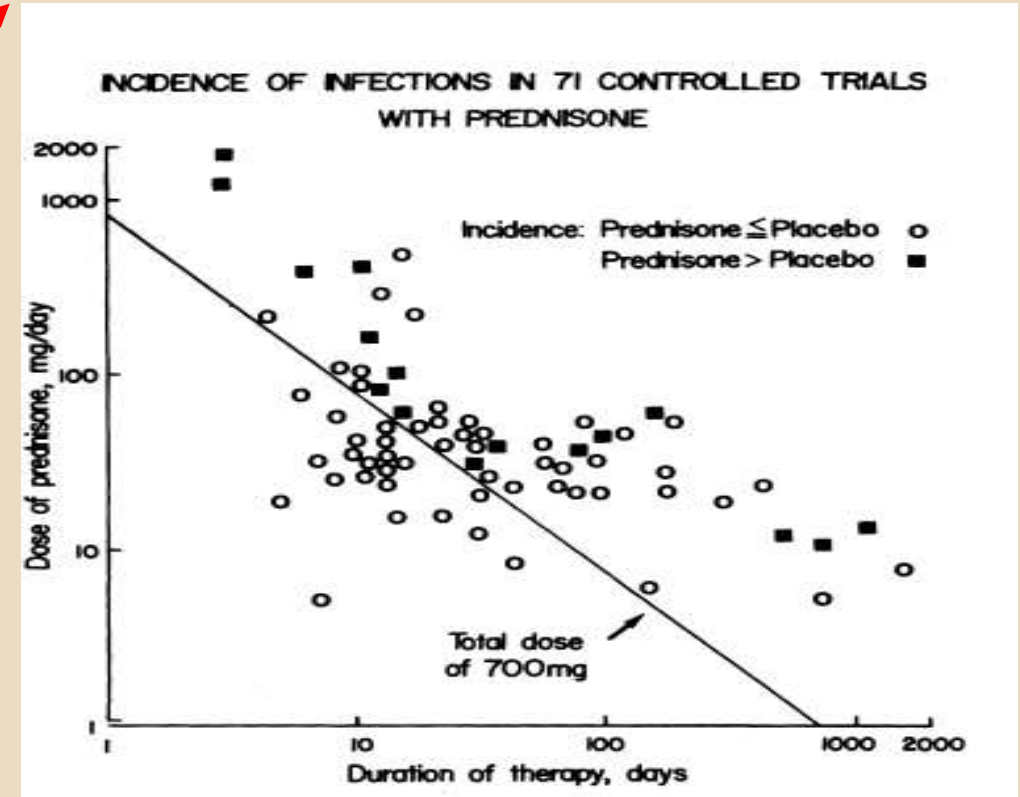
From the Medizinische Poliklinik and Institut für Sozial-  
und Präventivmedizin, University of Berne, Switzerland

**Table 2.** Lethal and nonlethal infectious complications, according to mean daily steroid dose, median duration of therapy, and total cumulative steroid dose.

Category of trial (no.)	No. of patients		Infectious complications/100 patients		P value	Relative risk (95% CI)	Incidence* (95% CI)		P value
	Steroid-treated	Control	Steroid-treated	Control			Steroid-treated	Control	
<b>Daily steroid dose (mg)</b>									
<20 (13)	657	689	17.8	14.2	.03-.07	1.3 (1.0-1.6)	5.8 (4.8-6.9)	5.0 (4.0-6.0)	.27
20-40 (31)	652	621	6.8	3.2	.003	2.1 (1.3-3.6)	22.6 (16.0-29.2)	10.6 (6.0-15.3)	.004
>40 (27)	802	777	13.5	6.3	.005	2.1 (1.6-2.9)	150.7 (122.3-179.2)	66.5 (47.9-85.1)	<.001
<b>Duration of therapy (d)</b>									
<30 (43)	1,062	998	10.5	4.7	.001	2.3 (1.7-3.4)	177.0 (144.4-209.6)	81.9 (58.5-105.3)	<.001
≥30 (28)	1,049	1,089	15.0	11.0	.007	1.4 (1.1-2.3)	7.1 (6.0-8.2)	5.6 (4.6-6.5)	.04
<b>Cumulative steroid dose (mg)</b>									
<500 (15)	264	247	0.8	0.8	.95	0.9 (0.1-6.6)	12.2 (1.5-44.0)	13.0 (1.6-46.7)	.95
500-999 (19)	422	432	5.3	2.7	.05-.27	2.0 (1.0-3.9)	49.1 (29.0-69.2)	25.3 (11.6-39.7)	.06
1,000-1,999 (13)	306	266	14.7	5.6	.02	2.6 (1.5-4.6)	83.9 (59.4-108.4)	29.2 (16.4-44.0)	<.001
≥2,000 (24)	1,119	1,142	17.9	12.1	<.001	1.5 (1.2-1.8)	9.3 (8.0-10.5)	6.6 (5.5-7.7)	.002

\* Number of infectious complications/(1,000 patients · 21 d).

Düşük doz, uzun süre  
Yüksek doz, kısa süre enfeksiyon  
komplikasyonu oranını etkiler mi?



Günlük 10 mg'dan az veya kümülatif doz 700 mg altında ise enfeksiyon riski artmıyor

Clinical science

## Glucocorticoid treatment in SLE is associated with infections, comorbidities and mortality—a national cohort study

Martina Frodlund<sup>1</sup>, Andreas Jönsen<sup>2</sup>, Lauren Remkus<sup>3</sup>, Gunilla Telg<sup>4</sup>, Fabian Söderdahl<sup>5</sup>, Dag Leonard<sup>6,\*</sup>

2005-2020 Yılları arası, İsveç'te, 18 yaş üstü, oral steroid alan SLE hastaları (n =5309) ile kontrol (n=26545) grubu karşılaştırılmış

0-7.5 mg/g Oral steroid kullanımı enfeksiyon ve mortaliteyle ilişkili bulunmuş

1. İnfluenza HR 7.57
2. HZV HR 7.17
3. Pnömoni
4. İYE

Table 3. Risk factors associated with development of infections and comorbidities in SLE

Outcome	Term	Multivariable		
		HR	95% CI	P-value
Cataracts	Steroid dose: low (ref: none) T-1	1.26	1.11–1.42	<0.001
	Steroid dose: medium (ref: none) T-1	1.57	1.35–1.81	<0.001
	Steroid dose: high (ref: none) T-1	2.68	2.33–3.10	<0.001
	Sex: female (ref: male)	1.22	1.07–1.40	0.004
	Age	1.08	1.08–1.08	<0.001
	Immunosuppressants T-1	1.18	1.05–1.32	0.005
	Antimalarial T-1	1.22	1.11–1.35	<0.001
Diabetes	Steroid dose: low (ref: none) T-1	1.25	0.98–1.60	0.067
	Steroid dose: medium (ref: none) T-1	1.77	1.34–2.34	<0.001
	Steroid dose: high (ref: none) T-1	2.67	2.03–3.51	<0.001
	Sex: female (ref: male)	0.79	0.62–1.01	0.065
	Age	1.03	1.03–1.04	<0.001
	Immunosuppressants T-1	1.10	0.89–1.37	0.371
	Antimalarial T-1	0.66	0.54–0.82	<0.001
Gastroduodenal ulcers	Steroid dose: low (ref: none) T-1	1.74	1.44–2.11	<0.001
	Steroid dose: medium (ref: none) T-1	1.90	1.50–2.39	<0.001
	Steroid dose: high (ref: none) T-1	2.54	2.01–3.22	<0.001
	Sex: female (ref: male)	1.00	0.81–1.24	0.993
	Age	1.02	1.02–1.03	<0.001
	Immunosuppressants T-1	1.02	0.86–1.21	0.818
	Antimalarial T-1	0.89	0.76–1.05	0.169
Herpes zoster	Steroid dose: low (ref: none) T-1	1.60	1.17–2.19	0.003
	Steroid dose: medium (ref: none) T-1	2.02	1.41–2.89	<0.001
	Steroid dose: high (ref: none) T-1	3.14	2.23–4.42	<0.001
	Sex: female (ref: male)	0.89	0.65–1.22	0.475
	Age	1.01	1.00–1.02	0.057
	Immunosuppressants T-1	1.61	1.25–2.07	<0.001
	Antimalarial T-1	1.07	0.85–1.36	0.558
Hypertension	Steroid dose: low (ref: none) T-1	1.15	1.03–1.29	0.011
	Steroid dose: medium (ref: none) T-1	1.23	1.07–1.42	0.004
	Steroid dose: high (ref: none) T-1	1.60	1.38–1.85	<0.001
	Sex: female (ref: male)	0.85	0.75–0.97	0.014
	Age	1.05	1.05–1.05	<0.001
	Immunosuppressants T-1	1.19	1.07–1.32	0.002
	Antimalarial T-1	0.93	0.84–1.02	0.125
Influenza	Steroid dose: low (ref: none) T-1	3.20	1.46–6.98	0.004
	Steroid dose: medium (ref: none) T-1	4.60	1.99–10.62	<0.001
	Steroid dose: high (ref: none) T-1	5.73	2.43–13.50	<0.001
	Sex: female (ref: male)	0.76	0.38–1.52	0.434
	Age	1.02	1.00–1.04	0.068
	Immunosuppressants T-1	0.98	0.55–1.75	0.957
	Antimalarial T-1	0.82	0.46–1.45	0.494
Osteonecrosis	Steroid dose: low (ref: none) T-1	1.82	1.10–3.01	0.020
	Steroid dose: medium (ref: none) T-1	2.43	1.39–4.24	0.002
	Steroid dose: high (ref: none) T-1	4.13	2.44–6.98	<0.001
	Sex: female (ref: male)	1.14	0.68–1.91	0.625
	Age	1.00	0.99–1.02	0.443
	Immunosuppressants T-1	1.47	1.00–2.15	0.052
	Antimalarial T-1	0.95	0.66–1.38	0.799
Osteoporosis	Steroid dose: low (ref: none) T-1	2.15	1.76–2.62	<0.001
	Steroid dose: medium (ref: none) T-1	3.08	2.47–3.83	<0.001
	Steroid dose: high (ref: none) T-1	5.11	4.11–6.36	<0.001
	Sex: female (ref: male)	2.20	1.70–2.85	<0.001
	Age	1.05	1.05–1.06	<0.001
	Immunosuppressants T-1	1.16	0.99–1.37	0.068
	Antimalarial T-1	0.90	0.77–1.05	0.187
Pneumonia	Steroid dose: low (ref: none) T-1	1.79	1.54–2.08	<0.001
	Steroid dose: medium (ref: none) T-1	2.12	1.77–2.54	<0.001
	Steroid dose: high (ref: none) T-1	3.14	2.62–3.76	<0.001
	Sex: female (ref: male)	0.95	0.80–1.12	0.516
	Age	1.04	1.03–1.04	<0.001
	Immunosuppressants T-1	1.08	0.95–1.24	0.243
	Antimalarial T-1	0.82	0.72–0.93	0.002



Clinical science

## Glucocorticoid treatment in SLE is associated with infections, comorbidities and mortality—a national cohort study

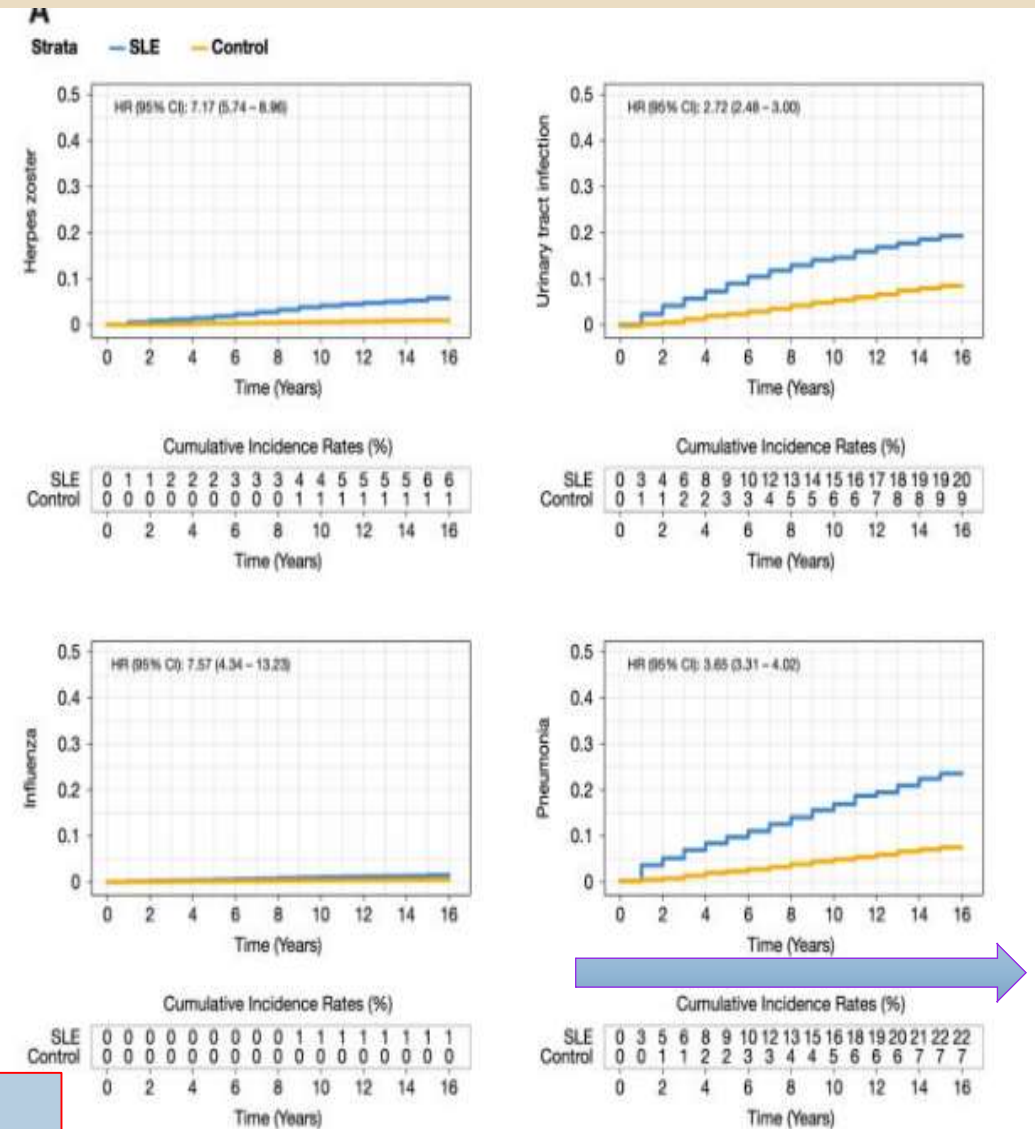
Martina Frodlund<sup>1</sup>, Andreas Jönsen<sup>2</sup>, Lauren Remkus<sup>3</sup>, Gunilla Telg<sup>4</sup>, Fabian Söderdahl<sup>5</sup>, Dag Leonard<sup>6,\*</sup>

Influenza	Low T-1	3.21	(1.48-6.96)	0.003
	Medium T-1	4.64	(2.04-10.57)	<0.001
	High T-1	5.97	(2.58-13.82)	<0.001
Herpes zoster	Low T-1	1.80	(1.32-2.45)	<0.001
	Medium T-1	2.42	(1.70-3.45)	<0.001
	High T-1	3.85	(2.76-5.37)	<0.001

Doz artıka risk artmaktadır

Kümülatif insidansta en fazla artış pnömonide

Hastalık aktivasyonu ve yaş riski artıran faktörler arasında olmakla birlikte çalışmada düşük dozlarda dahi HZV enfeksiyonu dahil risk artmıştır



# Enfeksiyon riskini artıran durumlar

## ■ Tedavinin dozu ve yoğunluğu:

Enfeksiyon riski glukokortikoid dozuyla ilişkilidir

Yüksek doz tedavisi tamamlanınca risk normalleşir

Uzun süreli, düşük doz kullanımında fagositik hücre fonksiyonu üzerindeki etkiler minimum düzeydedir, ancak tedavi süresi arttıkça adaptif bağışıklık tepkilerinde inhibisyon olabilir

## ■ Belirtilerin Azlığı:

Sitokin salınımının inhibisyonuna bağlı olarak inflamatuvar tepkilerdeki azalma nedeniyle, enfeksiyon belirtilerini net göstermeyebilir

## ■ Hastaya özgü faktörler:

Altta yatan hastalık(lar), eşzamanlı immünsupresif tedavilerin varlığı

RA, SLE gibi otoimmün bozuklukları olan hastalarda kronik glukokortikoid tedavisi daha risklidir

Solid organ nakli alıcılarında olduğu gibi, diğer immünsupresif ilaçlarla kombinasyon durumunda hem yeni edinilen enfeksiyonlar, hem de latent viral enfeksiyonların yeniden aktivasyonu riski vardır

Yaşlı hastalar ve fonksiyonel durumu daha düşük

olanlar da enfeksiyon açısından daha yüksek risk altındadır

Original article

## Corticosteroid Use and Risk of Herpes Zoster in a Population-Based Cohort

Liahui Qian PhD<sup>a</sup>, Emily Banks PhD<sup>b,c</sup>, Kristine Macartney MD<sup>d,e</sup>,  
Anita Elizabeth Heywood PhD<sup>a</sup>, Marissa Nichole Lassere PhD<sup>a,f</sup>, Bette Liu DPhil<sup>a</sup>

- 2006-2009 Yılları arası, 94.677 hasta, 602,152 hasta yılı (ortalama 7.36 yıl) takip edilmiş
- 20.048 sistemik steroid kullanmaya başlayan yeni hasta
- 6294 HZV hastası saptanmış ( **11.0**/1000 hasta yılı)

Steroid kullanmayanlarda göre risk **% 59** artmış (1.59; %95 CI, 1.48 to 1.71 )

- Kümülatif dozlara göre bakıldığında;

Doz	HR
500 mg Prednizolon Eq. Doz (PED)	1.32 (%95 CI, 1.17 - 1.48)
500-1000 mg PED	1.74 (%95 CI, 1.55 - 1.95)
1000 mg PED	1.80 (% 95 CI, 1.61 - 2.02)

Tek bir sistemik steroid ile **ilk ay içinde bu risk** belirgin artarken (HR 6; % 95 CI, 0.49-1.69),

3 ay içinde steroid kullanmayanlar ile aynı düzeye iniyor



## Herpes Zoster Reactivation in Patients With Rheumatoid Arthritis: Analysis of Disease Characteristics and Disease-Modifying Antirheumatic Drugs

DIMITRIOS A. PAPPAS,<sup>1</sup> MICHELE M. HOOPER,<sup>2</sup> JOEL M. KREMER,<sup>3</sup> GEORGE REED,<sup>4</sup> YING SHAN,<sup>5</sup> DEBORAH WENKERT,<sup>2</sup> JEFFREY D. GREENBERG,<sup>6</sup> AND JEFFREY R. CURTIS<sup>7</sup>

■ 28852 Hasta , 95287 hasta yılı içinde  
HZ sayısı 725 (7.7 hasta/1000 hasta yılı)

■ Hastaların % 76.2 kadın, % 47.1 60 yaş üstü, % 27.4  
glukokortikoid almaktadır

- İleri yaş, hastalık aktivasyonu ve 7.5 mg/g üstü prednizon dozu, iki veya daha fazla biyolojik ajan kullanımı HZV için risk faktörü
- RA'nın süresi, DM, malignite, SVO anlamlı değil

Table 2. Bivariate and Cox regression and multivariable-adjusted estimated hazard ratios (HRs) with HZ\*

Characteristics	Bivariate age-adjusted HR (95% CI)	Multivariate age-adjusted HR (95% CI)
Age, years (for every 5 years)	1.13 (1.08–1.17)	1.14 (1.09–1.19)
Female	1.21 (0.95–1.53)	
mHAQ	1.23 (1.01–1.51)	1.11 (0.87–1.43)
Duration RA	1.00 (0.99–1.01)	
Prednisone dose (category):		
No use	1 (referent)	1 (referent)
1–7.4 mg	1.13 (0.88–1.46)	1.12 (0.87–1.46)
≥7.5 mg	1.86 (1.28–2.72)	1.78 (1.20–2.63)
CDAI	1.01 (1.00–1.02)	
CDAI category:		
Remission (≤2.8)	1 (referent)	1 (referent)
Low (>2.8–10)	1.21 (0.94–1.56)	1.17 (0.89–1.55)
Moderate (>10–22)	1.23 (0.93–1.62)	1.11 (0.81–1.52)
High (>22)	1.38 (1.004–1.91)	1.15 (0.78–1.70)
History of diabetes mellitus	1.26 (0.91–1.74)	1.27 (0.90–1.80)
History of cancer	1.04 (0.76–1.42)	1.03 (0.74–1.44)
History of stroke	1.39 (0.84–2.31)	
History of CVD	1.10 (0.77–1.58)	1.07 (0.73–1.56)
No. prior biologic agents		
0	1 (referent)	1 (referent)
1	1.21 (0.94–1.55)	1.15 (0.77–1.72)
≥2	1.44 (1.10–1.89)	1.40 (0.91–2.16)
Current medications		
TNF inhibitors		1 (referent)
Non-TNF inhibitor biologic agent		0.62 (0.41–0.93)
Conventional synthetic DMARDs		0.94 (0.65–1.35)

\* Each factor (except age) is age adjusted. HZ = herpes zoster; 95% CI = 95% confidence interval; mHAQ = modified Health Assessment Questionnaire; RA = rheumatoid arthritis; CDAI = Clinical Disease Activity Index; CVD = cardiovascular disease; TNF = tumor necrosis factor; DMARD = disease-modifying antirheumatic drug.

# Association Between the Initiation of Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy and the Risk of Herpes Zoster

Kevin L. Winthrop, MD, MPH

John W. Baddley, MD, MSPH

Lang Chen, PhD

**Importance** Herpes zoster reactivation disproportionately affects patients with rheumatoid arthritis (RA). It is unclear whether anti-tumor necrosis factor (anti-TNF) therapy elevates herpes zoster risk.

- 1998-2007, 33.324 Anti-TNF tedavisi alan hastaların içinde 310 hasta Herpes Zoster tanısı almış
- RA ; 12.1/1000 hasta yılı
- İnflamatuvar bağırsak hastalığı; 11.3/ 1000 hasta yılı
- Psoriasis, AS; 4.4 /1000 hasta yılı.
- Anti-TNF almak diğer romatolojik ilaçlara göre HZ açısından riskli bulunmamış ancak
- Tüm gruplar içinde 6 aydan uzun, 10 mg/g üzerinde prednizon kullanmak riski artırmaktadır

RESEARCH ARTICLE

Open Access

## Risk of herpes zoster in patients prescribed inhaled corticosteroids: a cohort study

Pierre Ernst\*, Sophie Dell'Aniello, Yann Mikaeloff and Samy Suissa

- 178.704 Hasta ( % 57.7 Astım, % 13.5 KOAH, % 23.1 wheezing) inhale steroid kullanan hasta
- Ortalama yaş 52.8, % 42.5 erkek

8900 Herpes Zoster / 178704 Hasta - 88032 kontrol **1.00** (% 95 CI, 0.94-1.07)

İnhale steroid ve Cytp450 inhibitörü kullananlarda oran **1.23** ( % 95 CI, 0.81-1.88)

İnhale steroidler

Yüksek dozda da

Cytp450 inhibitörleri ile

kullanılırsa da HZ için risk

faktörü değildir

# BMJ Open Systematic review of incidence and complications of herpes zoster: towards a global perspective

Kosuke Kawai,<sup>1</sup> Berhanu G Gebremeskel,<sup>2</sup> Camilo J Acosta<sup>1</sup>

Neden yıllar içinde artıyor?

Dolaşan VZV değişiyor?

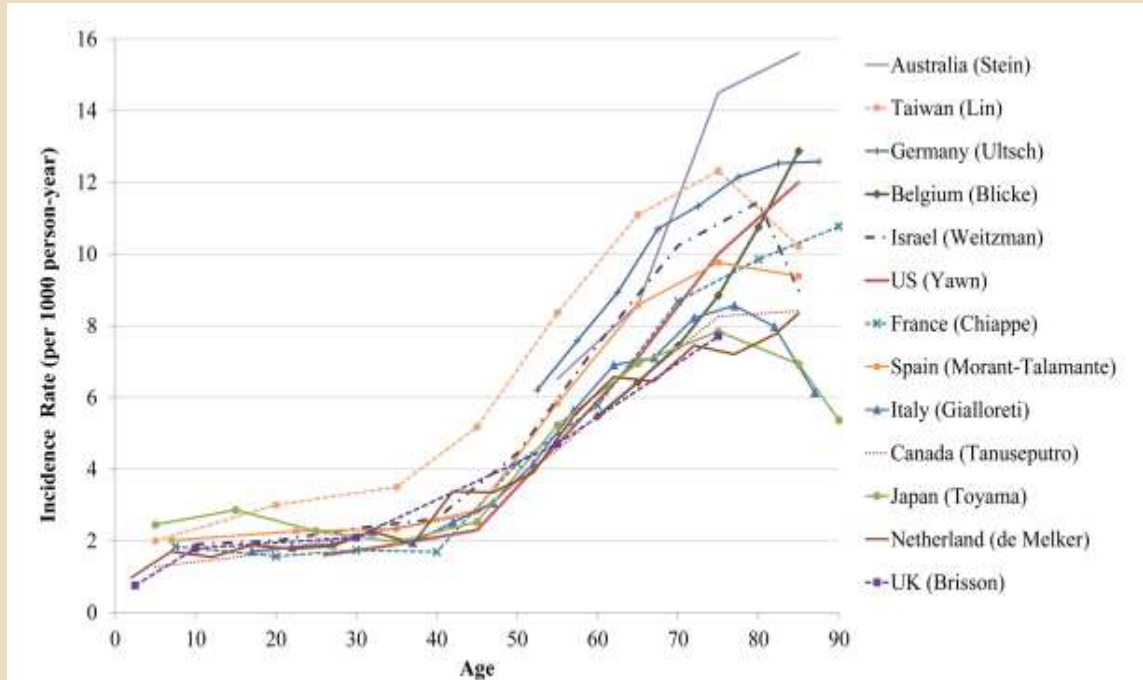
Zamanla azalan VZV özgül hücresel immünite

İklim değişikliği

İleri yaşta artış

İmmünsupressif hastaların sayısının artışı

- Dünya genelinde, 130 çalışmayı içermekte,
- Herpes Zoster insidansı Kuzey Amerika, Avrupa, Asya-Pasifik ülkelerinde 3-5/1000 hasta yılı
- 50 Yaş üstünde risk artıyor, 60 yaş üstü IR 6-8/1000 hasta yılı, 80 yaş üstü 8-12/1000 hasta yılı



2 Age-specific incidence rate of herpes zoster in North America, Europe and Asia-Pacific.

Ülkeler içinde, yıllar içinde insidans artışı mevcut

Postherpetik Nevralji; % 5-30

Tekrarlama Riski; %2.9-6.8 takip süresine göre

Oftalmik Zona; % 10.1-14.9

Hastane yatış oranı: 2-25/100.000 hasta yılı – tüm yaşlar için

Mortalite oranı 0.017-0.465/100.000 hasta yılı

Kawai K, Gebremeskel BG, Acosta CJ. BMJ Open 2014



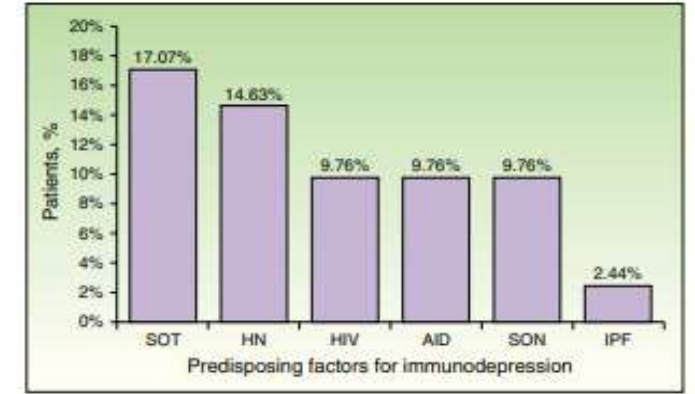
## ORIGINAL ARTICLE

**Clinical Characteristics and Outcomes in a Population With Disseminated Herpes Zoster: A Retrospective Cohort Study**


M.L. Bollea-Garlatti,<sup>a,\*</sup> L.A. Bollea-Garlatti,<sup>a</sup> A.S. Vacas,<sup>a</sup> A.C. Torre,<sup>a</sup>  
 A.M. Kowalczyk,<sup>a</sup> R.L. Galimberti,<sup>a,b</sup> B.L. Ferreyro<sup>c,d</sup>

- 2010-2015, 80 HZV hasta, 41 virolojik olarak doğrulanmış
- % 39 Stres
- % 58.5 immünsupresyon
- 8 Hastada tek faktör yaş (ortalama 82)

1 Hasta İPF nedeniyle steroid  
 17 Hasta KT veya CS almakta



**Figure 2** Predisposing factors found in patients considered immunocompromised (n=24). SOT indicates solid organ transplant; HN, hematologic neoplasm; HIV, human immunodeficiency virus; AID, autoimmune disease; SON, solid organ neoplasm; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis.

**Table 2** Comparison Between Immunocompromised and Immunocompetent Patients.

	Immunocompromised	Immunocompetent	P Value
<i>Demographic characteristics</i>			
Female sex, No. (%)	12 (50)	8 (47.06)	.85
Median (IQR) age, y	60.5 (43.5-70)	82 (75-87)	.0001
<i>Stress factors, No. (%)</i>			
Atypical clinical presentation, No. (%)	8 (33.33)	4 (23.53)	.49
<i>Complications, No. (%)</i>			
Bacterial superinfection	10 (41.67)	5 (29.41)	.42
Postherpetic neuralgia	5 (20.83)	5 (29.41)	.53
Meningoencephalitis	1 (4.17)	1 (5.88)	.80
Keratitis	1 (4.17)	2 (11.76)	.36
<i>Death, No. (%)</i>			
	3 (12.5)	3 (17.65)	.65

Dissemine ve mortal HZ  
 immünbaskılanmış hasta



**Table 2** Recommended Adult Immunization Schedule by Medical Condition or Other Indication, United States, 2024

Always use this table in conjunction with Table 1 and the Notes that follow. Medical conditions or indications are often not mutually exclusive. If multiple medical conditions or indications are present, refer to guidance in all relevant columns. See Notes for medical conditions or indications not listed.

VACCINE	Pregnancy	Immunocompromised (excluding HIV infection)	HIV infection CD4 percentage and count		Men who have sex with men	Asplenia, complement deficiency	Heart or lung disease	Kidney failure, End-stage renal disease or on dialysis	Chronic liver disease; alcoholism*	Diabetes	Healthcare Personnel†
			<15% or <200mm <sup>3</sup>	≥15% and ≥200mm <sup>3</sup>							
COVID-19		See Notes									
IIV4 or RIV4		1 dose annually									
LAIV4					1 dose annually if age 19–49 years		1 dose annually if age 19–49 years				
RSV	Seasonal administration. See Notes	See Notes				See Notes					
Tdap or Td	Tdap: 1 dose each pregnancy	1 dose Tdap, then Td or Tdap booster every 10 years									
MMR	*										
VAR	*			See Notes							
RZV		See Notes									
HPV	*	3 dose series if indicated									
Pneumococcal											
HepA											
Hep B	See Notes									Age ≥ 60 years	
MenACWY											
MenB											
Hib		HSCT: 3 doses <sup>‡</sup>				Asplenia: 1 dose					
Mpox	See Notes				See Notes					See Notes	

  Recommended for all adults who lack documentation of vaccination, **OR** lack evidence of immunity  
  Not recommended for all adults, but recommended for some adults based on either age **OR** increased risk for or severe outcomes from disease  
  Recommended based on shared clinical decision-making  
  Recommended for all adults, and additional doses may be necessary based on medical condition or other indications. See Notes.  
  Precaution: Might be indicated if benefit of protection outweighs risk of adverse reaction  
  Contraindicated or not recommended \*Vaccinate after pregnancy, if indicated  
  No Guidance/ Not Applicable

# RZV AŞISI

- ACIP Rekombinant Zoster Aşısını (RZV, Shingrix) 2021'den itibaren hastalık veya ilaçlar nedeniyle immünsupressif olan  $\geq 19$  yaş üstü bireylere
- Daha önce zona geçirme veya canlı zona aşısı yapılma öyküsüne bakılmaksızın 2-6 ay arayla, iki doz RZV aşısı önerilmektedir
- Eğer daha kısa sürede aşı şeması tamamlanması isteniyor ise 1-2 ay aralıklı iki doz olabilir
- Eğer ikinci doz 4 haftadan önce yapıldı ise, en az 4 hafta sonra tekrarlanmalıdır
- Daha önce suçiçeği veya canlı zona aşısı uygulandıysa, RZV en az 8 hafta sonra yapılmalıdır
- Mümkün oldukça immünsupresyon öncesi aşılama tamamlanmalıdır

# RZV AŞISI



- Solid organ naklinde öncesinde aŐılanmamıŐ ise 6-12 ay sonra aşı yapılmalıdır
- Otoimmün hastalıklarda tedavi öncesinde aşı yapılmadıysa immünsupresyonun en düşük olduğu zaman aşı yapılmalıdır
- Canlı aşı olmadığı için antiviral alınmasına engel değildir
- Ancak antiviral profilaksi durumunda profilaksinin kesilmesinden en az 2 ay önce aşı Şeması başlanmalıdır
- Farklı kollardan yapılmak Őartıyla diğer aŐılarla uygulanabilir (İnfluenza, PPSV 23, Tdap, PCV13 gibi)



RESEARCH ARTICLE

# Common Infections in Patients Prescribed Systemic Glucocorticoids in Primary Care: A Population-Based Cohort Study

Laurence Fardet<sup>1,2,3\*</sup>, Irene Petersen<sup>1</sup>, Irwin Nazareth<sup>1</sup>

2000-2012 Yılları arası, 15 günden uzun süre GC alan, 275.072 hasta Steroid almayanlarla karşılaştırıldığında Varicella enfeksiyonu riskinde artış bulunmamış Genel olarak enfeksiyon riski DM ve yüksek doz steroid alanlarda, düşük albumin düzeyinde daha fazla

Table 2. Infectious events recorded during the exposure/at-risk period.

Variable	All GC-Exposed Patients (n = 275,072)	Unexposed Population #1 (Stratified on Age and Sex) (n = 626,339)	Patients Exposed to GC for One of the Seven Diseases of Interest (n = 167,626)	Unexposed Population #2 (Stratified on Age, Sex, and Underlying Disease) (n = 334,966)
<b>Total exposure/at-risk time, person-years</b>	64,240	136,870	41,687	80,210
<b>Infection, n (percent)</b>				
Septicemia	283 (0.1%)	133 (<0.05%)	185 (0.1%)	173 (0.5%)
LRTI	11,756 (4.3%)	4,662 (0.7%)	8,625 (7.6%)	4,432 (1.3%)
Cutaneous cellulitis	2,149 (0.8%)	1,604 (0.3%)	1,392 (0.8%)	1,235 (0.4%)
Herpes zoster	837 (0.3%)	640 (0.1%)	555 (0.3%)	453 (0.1%)
Varicella	24 (<0.05%)	23 (<0.05%)	13 (<0.05%)	26 (<0.05%)
Local candidiasis	2,592 (0.9%)	1,304 (0.2%)	1,857 (1.1%)	998 (0.3%)
Dermatophytosis	510 (0.2%)	882 (0.1%)	322 (0.2%)	584 (0.2%)
Scabies	147 (0.1%)	177 (<0.05%)	58 (<0.05%)	95 (<0.05%)

GC, glucocorticoid.

# VZV ENFEKSİYONLARI




Table 3. Risk factors for infection in the overall population exposed to systemic glucocorticoids (n = 275,072).

Variable	Infectious Outcome									
	Septicemia (n = 283)		LRTI (n = 11,756)		Cutaneous Cellulitis (n = 2,149)		Herpes Zoster (n = 837)		Local Candidiasis (n = 2,592)	
	HR (95% CI)	p-Value	HR (95% CI)	p-Value	HR (95% CI)	p-Value	HR (95% CI)	p-Value	HR (95% CI)	p-Value
Age, per 10-y increase	1.12 (1.03, 1.22)	0.006	1.06 (1.05, 1.07)	<0.001	1.38 (1.34, 1.43)	<0.001	1.10 (1.04, 1.15)	<0.001	0.92 (0.89, 0.94)	<0.001
Gender, women versus men	0.89 (0.71, 1.12)	0.31	1.04 (1.00, 1.07)	0.07	1.35 (1.23, 1.48)	<0.001	0.97 (0.84, 1.12)	0.69	1.51 (1.39, 1.64)	<0.001
<b>Underlying disease</b>										
Asthma	1	—	1	—	1	—	1	—	1	—
COPD	2.90 (1.38, 6.08)	0.005	1.17 (1.10, 1.23)	<0.001	1.06 (0.88, 1.29)	0.52	1.14 (0.73, 1.49)	0.83	1.00 (0.85, 1.17)	0.98
RA	2.53 (1.09, 5.90)	0.03	0.32 (0.29, 0.36)	<0.001	0.81 (0.65, 1.02)	0.07	1.04 (0.71, 1.51)	0.84	0.46 (0.36, 0.58)	<0.001
IBD	2.85 (1.08, 7.53)	0.03	0.17 (0.15, 0.21)	<0.001	0.76 (0.54, 1.09)	0.14	0.82 (0.47, 1.43)	0.49	0.55 (0.43, 0.71)	<0.001
PMR/GCA	1.20 (0.58, 2.49)	0.62	0.19 (0.17, 0.20)	<0.001	0.50 (0.42, 0.59)	<0.001	0.99 (0.74, 1.32)	0.93	0.34 (0.29, 0.40)	<0.001
Cancer	11.15 (5.78, 21.53)	<0.001	0.63 (0.59, 0.67)	<0.001	1.06 (0.88, 1.28)	0.55	1.76 (1.28, 2.40)	<0.001	2.07 (1.82, 2.35)	<0.001
CTD	4.51 (1.89, 10.75)	0.001	0.28 (0.24, 0.33)	<0.001	1.02 (0.77, 1.35)	0.89	1.66 (1.11, 2.49)	0.01	0.68 (0.53, 0.88)	0.003
Other	3.11 (1.62, 5.99)	0.001	0.35 (0.34, 0.37)	<0.001	0.82 (0.70, 0.95)	0.01	1.10 (0.84, 1.45)	0.48	0.59 (0.52, 0.67)	<0.001
Diabetes, yes versus no	1.91 (1.44, 2.53)	<0.001	1.14 (1.08, 1.20)	<0.001	1.65 (1.48, 1.85)	<0.001	1.25 (1.03, 1.51)	0.03	1.55 (1.39, 1.72)	<0.001
Mean dosage*, per 10-mg/d increase	1.04 (1.02, 1.05)	<0.001	1.02 (1.01, 1.03)	<0.001	1.03 (1.02, 1.04)	<0.001	1.03 (1.02, 1.05)	<0.001	1.04 (1.03, 1.04)	<0.001
Other immunosuppressant, yes versus no	0.75 (0.45, 1.23)	0.26	0.72 (0.65, 0.78)	<0.001	0.95 (0.80, 1.13)	0.57	1.40 (1.11, 1.76)	0.004	0.82 (0.69, 0.97)	0.02

\*Prednisone equivalent.

CTD, connective tissue disease; IBD, inflammatory bowel disease; PMR/GCA, polymyalgia rheumatica/giant cell arteritis; RA, rheumatoid arthritis.

## 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

George E Fragoulis ,<sup>1,2</sup> Elena Nikiphorou ,<sup>3,4</sup> Mrinalini Dey ,<sup>5,6</sup>  
Sizheng Steven Zhao,<sup>7</sup> Delphine Sophie Courvoisier ,<sup>8</sup> Laurent Arnaud ,<sup>9</sup>  
Fabiola Atzeni,<sup>10</sup> Georg MN Behrens,<sup>11</sup> Johannes WJ Bijlsma,<sup>12</sup> Peter Böhm,<sup>13</sup>  
Costas A Constantinou,<sup>14</sup> Silvia Garcia-Diaz,<sup>15</sup> Meliha Crnkic Kapetanovic,<sup>16</sup>  
Kim Lauper ,<sup>7,17</sup> Mariana Luis ,<sup>18</sup> Jacques Morel,<sup>19</sup> György Nagy ,<sup>20,21,22</sup>  
Eva Polverino,<sup>23</sup> Jef van Rompay,<sup>24</sup> Marco Sebastiani ,<sup>25</sup> Anja Strangfeld ,<sup>26</sup>  
Annette de Thurah ,<sup>27,28</sup> James Galloway ,<sup>3,4</sup> Kimme L Hyrich ,<sup>7,29</sup>

# VZV ENFEKSİYONLARI

- Tedavi öncesinde serolojiye bakılması laboratuvar imkanı, ulusal bağışıklama programı, önceki hastalık öyküsü, primer hastalık gibi pek çok durumdan etkilenebilir  
  
Rutin öneri bu nedenle bulunmamaktadır
- İmmün durum açısından önceki suçiçeği geçirme öyküsü gibi durumlarını içeren tıbbi hikayesi ayrıntılı alınabilir
- **Aşı veya hastalık öyküsü bilinmeyen kişiler veya bağışık olmayanlar eğer immünsupresyon sırasında temas öyküsü olur ise profilaksi almalıdırlar**
- VZV aşısı canlı aşıdır
- İmmünsupressif tedavi boyunca rutin profilaksi konusunda fikir birliği yoktur

# Hepatit B

## HEPATİT B ENFEKSİYONU

■ NHL KT alan HBsAg (+) 50 hasta,

25 Hasta ACE (epirubicin, cyclophosphamide, and etoposide) ve 25 hasta PACE (prednisolone + ACE)

9 aylık KT sonrası hepatit B reaktivasyonu PACE kolunda % 73 oranda - ACE kolunda % 38 görüldü

Klinik ciddiyet ( $\geq$  ALT'de 10 kat  $\uparrow$ ) PACE kolunda 11 hasta (% 44) - ACE kolunda 3 hasta (% 13)

Sarılık PACE kolunda 7 hasta (% 28) - ACE kolunda 1 hasta (% 4) (P =.049)

Tümör remisyonu PACE kolunda 11 (% 46) hasta - ACE kolunda 8 (% 35) (P =.556)

46 Ay yaşam oranı PACE kolunda % 68 - ACE kolunda % 36 (P =.18)

\* Cheng AL, Hepatology, 2003

# Hepatit B

- Kronik hepatit B hastalığı reaktivasyonuna neden olur
- Uzun süreli GC kullanımı HBV DNA'da GC responsive element ile etkileşimi ve T hücre fonksiyonunu azaltarak viremiyi artırır

Hangi dozda?

- 198 Astım ve KOAH hastasında yapılan çalışmada, steroid kullananlarda Hepatit B reaktivasyonu (+)

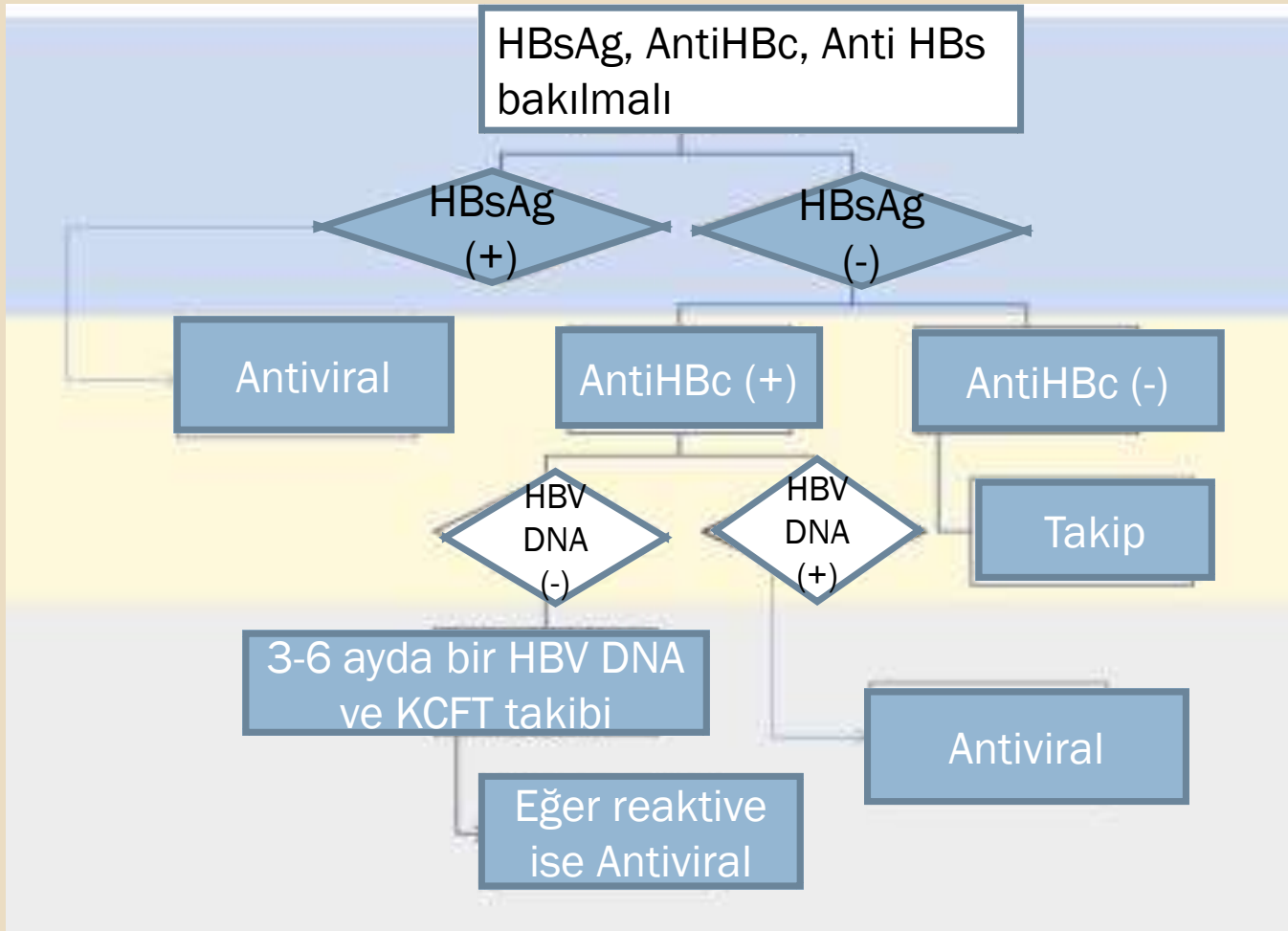
Sistemik steroid (%11.1) > inhale steroid (% 3.2)

≥ 3 aydan uzun ( % 15.8) , ≥ 20 mg/g (% 14) prednizolon eş değer doz

Steroid kesilmesi ile immünolojik rebound ve daha yüksek oranda reaktivasyon izlenebilir

## 2022 EULAR recommendations for screening and prophylaxis of chronic and opportunistic infections in adults with autoimmune inflammatory rheumatic diseases

George E Fragoulis<sup>1,2</sup>, Elena Nikiphorou<sup>3,4</sup>, Mrinalini Dey<sup>5,6</sup>, Sizheng Steven Zhao<sup>7</sup>, Delphine Sophie Courvoisier<sup>8</sup>, Laurent Arnaud<sup>9</sup>, Fabiola Atzeni<sup>10</sup>, Georg MN Behrens<sup>11</sup>, Johannes WJ Bijlsma<sup>12</sup>, Peter Böhm<sup>13</sup>, Costas A Constantinou<sup>14</sup>, Silvia Garcia-Diaz<sup>15</sup>, Meliha Crnkic Kapetanovic<sup>16</sup>, Kim Lauper<sup>7,17</sup>, Mariana Luis<sup>18</sup>, Jacques Morel<sup>19</sup>, György Nagy<sup>20,21,22</sup>, Eva Polverino<sup>23</sup>, Jef van Rompay<sup>24</sup>, Marco Sebastiani<sup>25</sup>, Anja Strangfeld<sup>26</sup>, Annette de Thurah<sup>27,28</sup>, James Galloway<sup>3,4</sup>, Kimme L Hyrich<sup>7,29</sup>



Steroid dozu ve süresi konusunda net bir görüş birliği yoktur ancak Amerikan Gastroenteroloji Derneği tarafından  $\geq 4$  haftadan uzun, 10 mg prednizolon veya eşdeğer steroid alanlar HBV reaktivasyonu açısından riskli kabul edilmektedir

Tablo 5. HBsAg-Pozitif ve HBsAg Negatif/Anti-HBc Pozitif Hastalar Arasında HBV Reaktivasyonu Risk Sınıflandırması

Risk Düzeyi	HBV Serolojisi	
	HBsAg (+)	HBsAg (-) / anti-HBc (+)
<b>Çok Yüksek;</b> Reaktivasyon Riski >%20	<ul style="list-style-type: none"><li>-Anti-CD20 tedavisi (Ritüksimab, ofatumumab, obinutuzumab, vb.)</li><li>-Hematopoietik kök hücre nakli (allojenik ve otolog)</li></ul>	
<b>Yüksek;</b> Reaktivasyon Riski >%11-20	<ul style="list-style-type: none"><li>-Kortikosteroidler <math>\geq 10-20</math> mg/gün, <math>\geq 4</math> hafta</li><li>-Yüksek potensli anti-TNF ajanlar (Adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab)</li><li>-Anthrasiklin türevleri (Dokсорubicin, epirubicin)</li><li>-Nonsirotikler ve HBsAg &lt; 10 IU/ml olanlar haricinde HBV/HCV koinfeksiyonunda DAA</li><li>-İmmün kontrol noktası inhibitörleri (orta-yüksek risk): Anti-PD-1: Nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: Atezolizumab Anti-CTLA-4: İpilimumab</li><li>-Tirozin kinaz inhibitörleri (orta-yüksek): Imatinib, nilotinib, dasatinib, erlotinib, gefitinib, osimertinib, afatinib</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Anti-CD20 monoklonal antikorlar: Ritüksimab, ofatumumab, obinutuzumab</li><li>-Allojenik hematopoietik kök hücre nakli</li></ul>
<b>Orta;</b> Reaktivasyon Riski %1-10	<ul style="list-style-type: none"><li>-Anthrasiklinler hariç sistemik sitotoksik kemoterapiler</li><li>-Düşük potensli anti-TNF ajanlar (Etanercept)</li><li>-Proteazom inhibitörleri: Bortezomid</li><li>-Sitokin temelli tedaviler; Abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab</li><li>-İmmunofilin inhibitörleri (siklosporin)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Anthrasiklinler</li><li>-Otolog hematopoietik kök hücre nakli</li><li>-Uzun süreli yüksek doz glukokortikoid</li><li>-Yüksek potensli anti-TNF ilaçlar: Adalimumab, infliximab, golimumab, certolizumab</li><li>-Proteazom inhibitörleri: Bortezomid</li><li>-Sitokin temelli tedaviler: Abatacept, ustekinumab, mogamulizumab, natalizumab, vedolizumab</li><li>-CAR T hücre tedavisi</li><li>-İmmunofilin inhibitörleri (siklosporin)</li><li>-Tirozin kinaz inhibitörleri</li></ul>
<b>Düşük;</b> Reaktivasyon Riski < %1	<ul style="list-style-type: none"><li>-Methotreksat</li><li>-Azathioprin</li><li>-6-merkaptopurin</li><li>-Düşük doz glukokortikoid &lt; 10 mg/gün</li><li>-Nonsirotik hastalarda HBV/HCV koinfeksiyonu için DAA alan ve HBsAg &lt; 10 IU/ml</li><li>-İntraartiküler glukokortikoidler veya herhangi bir dozda bir hafta veya daha az oral kortikosteroid</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>-Dört hafta süreli düşük doz glukokortikoid &lt; 10 mg/gün</li><li>-Anthrasiklinler hariç sitotoksik kemoterapiler</li><li>-Düşük potensli anti-TNF ilaçlar: Etanercept, methotreksat</li><li>-Azathioprin</li><li>-İmmün kontrol noktası inhibitörleri; Anti-PD-1: Nivolumab, pembrolizumab Anti-PD-L1: Atezolizumab Anti-CTLA-4: İpilimumab</li></ul>

Klimik Dergisi 2023; 36(Özel Sayı 1)

## Özel Hasta Gruplarında Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu-2023 Güncellemesi

Management of Chronic Hepatitis B in Special Patient Groups: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023

Süda Tekin<sup>1</sup>, Faruk Karakeçili<sup>2</sup>, Umut Devrim Binay<sup>3</sup>, İlhami Çelik<sup>4</sup>, Necla Tülek<sup>5</sup>, Ediz Tütüncü<sup>6</sup>, Orhan Yıldız<sup>7</sup>, Emel Yılmaz<sup>8</sup>, Neşe Demirtürk<sup>9</sup>

- 1. HBV enfeksiyonu yönünden negatif hastalar, tedavi almadan en az 14 gün önce aşılanmaya başlamalıdır
- Yeterli anti-HBs düzeyine erişmek için yüksek doz ya da güçlendirilmiş aşılanma gerekebilir
- 2. KHB enfeksiyonu olup, tedavi kriterlerini karşılayan tüm hastalara ve ileri fibroz veya sirozu olanlara antiviral tedavi başlanmalı ve immünsupresif tedavi kesilse de tedaviye devam edilmelidir
- 3. Serolojik bulgusu olan tüm hastalar HBV reaktivasyon riski ve önleyici tedavi açısından değerlendirilmelidir
- 4. HBV DNA düzeyi yüksek olanlarda ( $>4 \log_{10}$  İÜ/ml), mümkün olduğunca immünsupresif tedavi HBV DNA düzeyleri baskılanıncaya dek ( $<3 \log_{10}$  İÜ/ml) ertelenmelidir

## Özel Hasta Gruplarında Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşı Raporu-2023 Güncellemesi

Management of Chronic Hepatitis B in Special Patient Groups: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023

Süda Tekin<sup>1</sup>, Faruk Karakeçili<sup>2</sup>, Umut Devrim Binay<sup>3</sup>, İlhami Çelik<sup>4</sup>, Necla Tülek<sup>5</sup>, Ediz Tütüncü<sup>6</sup>, Orhan Yıldız<sup>7</sup>, Emel Yılmaz<sup>8</sup>, Neşe Demirtürk<sup>9</sup>

- 5. Antiviral profilaksi risk sınıfına göre değerlendirilir.
- **Düşük risk** grubundaki hastalarda risk; virolojik profil, altta yatan hastalık, immünsupresyonun tipi ve süresi ile de ilgilidir. Bu hastalarda mutlaka başlangıç HBV DNA düzeyine bakılmalıdır
- HBsAg (+) veya HBsAg (-)/anti-HBc (+), tedavi başlanmayan düşük risk grubu hastalar, 1-3 ayda bir karaciğer testleri ve üç ayda bir HBV DNA düzeyinin takibi ile izlenmelidir. Anti-HBc tekrarına gerek yoktur. İmmünsupresif tedavi sonlandıktan sonra da 6-12 ay izleme devam etmelidir
- HBsAg (+) veya HBsAg (-)/anti-HBc (+) orta-yüksek riskli gruba antiviral profilaksi başlanmalıdır



## Özel Hasta Gruplarında Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaş Raporu-2023 Güncellemesi

Management of Chronic Hepatitis B in Special Patient Groups: A Consensus  
Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical  
Microbiology and Infectious Diseases-2023

Süda Tekin<sup>1</sup>, Faruk Karakeçili<sup>2</sup>, Umut Devrim Binay<sup>3</sup>, İlhami Çelik<sup>3</sup>, Necla Tülek<sup>4</sup>, Ediz Tütüncü<sup>5</sup>,  
Orhan Yıldız<sup>6</sup>, Emel Yılmaz<sup>7</sup>, Neşe Demirtürk<sup>8</sup>

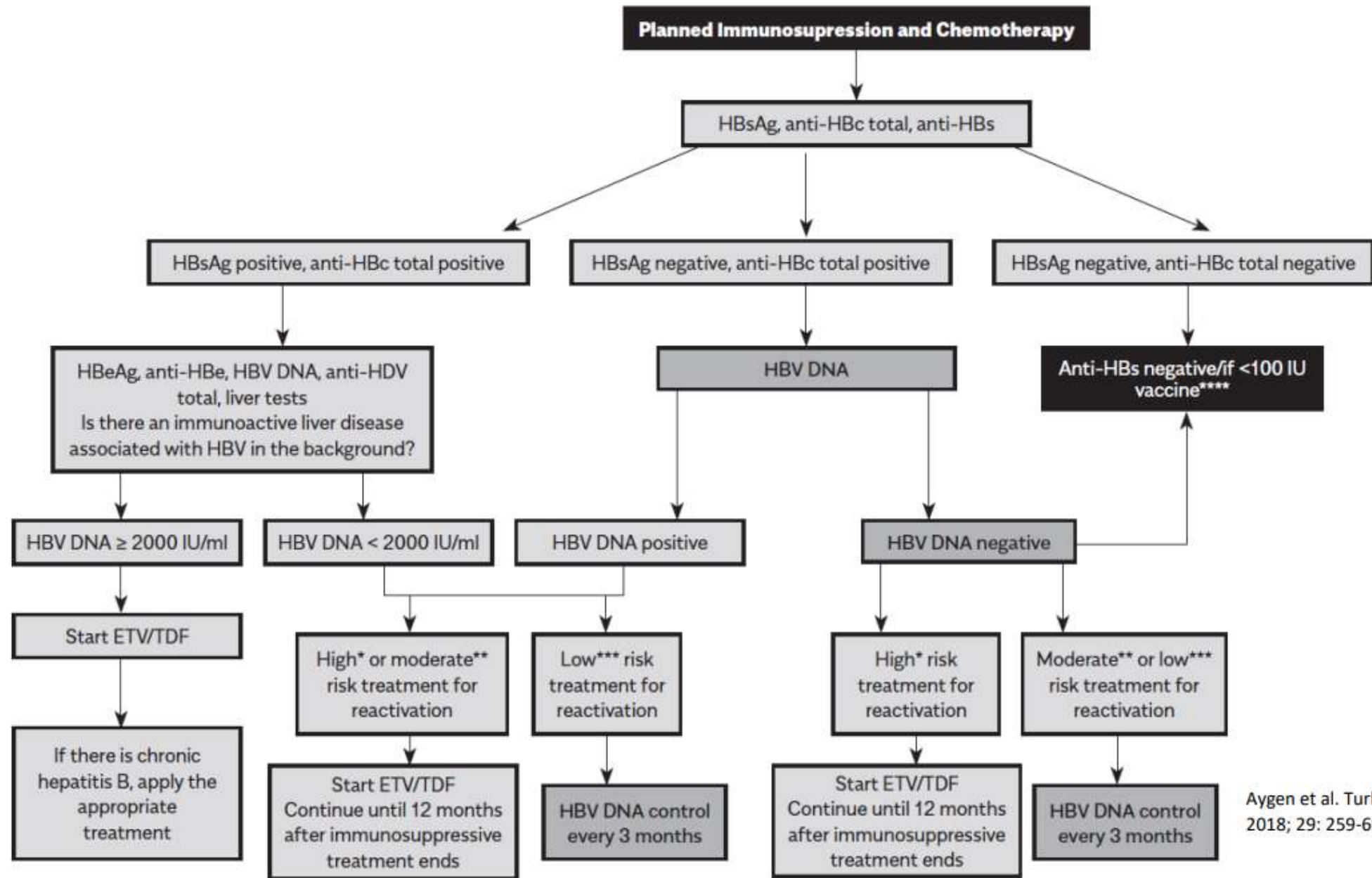
- Antiviral profilakside TDF, TAF veya entekavir kullanılmalı, interferonlar asla verilmemelidir. Nefrotoksisite riski olan hastalarda entekavir veya TAF tercih edilmelidir
- Antiviral profilaksi immünsupresif tedavinin 2-4 hafta öncesinde başlatılmalıdır ve eğer bu sağlanamamışsa immünsupresif tedavi ile birlikte verilmelidir; immünsupresif tedavinin kesiminden sonra en az 12 ay devam etmelidir. Başlangıç HBV DNA düzeyi 2000 İÜ/ml altında olup, sirozu olmayan hastalarda altı ay yeterli olabilir

## Özel Hasta Gruplarında Kronik Hepatit B Yönetimi: Türk Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Derneği Viral Hepatit Çalışma Grubu Uzlaşma Raporu-2023 Güncellemesi

Management of Chronic Hepatitis B in Special Patient Groups: A Consensus Report of the Study Group for Viral Hepatitis of the Turkish Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases-2023

Süda Tekin<sup>1</sup>, Faruk Karakeçili<sup>2</sup>, Umut Devrim Binay<sup>3</sup>, İlhami Çelik<sup>4</sup>, Necla Tülek<sup>5</sup>, Ediz Tütüncü<sup>6</sup>, Orhan Yıldız<sup>6</sup>, Emel Yılmaz<sup>7</sup>, Neşe Demirtürk<sup>8</sup>

- HBV için profilaksi alan immünsüpresif tedavi sırasında reaktivasyonu olan tüm hastalar entekavir veya TDF/TAF ile tedavi edilmelidir. Tedavi süresi altta yatan karaciğer hastalığına, HBV DNA düzeyine ve immünosüpresif tedavinin tipine göre belirlenir
- Transaminaz düzeylerinde  $\geq 5$  kat artış ve sarılık semptomları olan hastalarda ALT/AST'de üç kat yükselme olması durumlarında HBV DNA düzeyi ve ALT düzeyi düşünceye kadar immünsüpresif tedavi ya da kemoterapiye ara verilmesi önerilir



# HEPATİT C ENFEKSİYONU

## Reactivation of Hepatitis C Virus and Its Clinical Outcomes in Patients Treated with Systemic Chemotherapy or Immunosuppressive Therapy

Hae Lim Lee<sup>1</sup>, Si Hyun Bae<sup>2</sup>, Bohyun Jang<sup>3</sup>, Seawon Hwang<sup>2</sup>, Hyun Yang<sup>3</sup>, Hee Chul Nam<sup>3</sup>, Pil Soo Sung<sup>2</sup>, Sung Won Lee<sup>1</sup>, Jeong Won Jang<sup>2</sup>, Jong Young Choi<sup>2</sup>, Nam Ik Han<sup>1</sup>, Byung Joo Song<sup>4,\*</sup>, Jong Wook Lee<sup>5</sup>, and Seung Kew Yoon<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Hepatology, Department of Internal Medicine, Bucheon St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Bucheon, <sup>2</sup>Division of Hepatology, <sup>3</sup>Department of Internal Medicine, <sup>4</sup>Department of Surgery, and <sup>5</sup>Division of Hematology, Department of Internal Medicine, Seoul St. Mary's Hospital, The Catholic University of Korea College of Medicine, Seoul, Korea

2008-2015, İmmüsupressif tedavi alan 120 AntiHCV (+) Hasta  
 46 (% 38) hepatit, hiçbiri ciddi değil  
 33 Hastada HCV RNA replikasyonu mevcut  
 % 23 1. yıl, % 30 2. yıl

Characteristic	Value
Age, yr	54±14
Male sex	57 (48)
Disease category	
Solid tumor	42 (35)
Hematological tumor	40 (33)
Others*	38 (32)
Treatment	
Hematopoietic stem cell transplantation	13 (11)
Rituximab-containing regimen	10 (8)
Immunosuppressive agents <sup>†</sup> ±corticosteroids	15 (13)
Corticosteroids only	23 (19)
Other <sup>‡</sup>	59 (49)
Baseline laboratory findings	
WBC, /μL	6,942±7,684
Platelets, 10 <sup>9</sup> /L	187±102
Prothrombin time, INR	1.08±0.12
Albumin, g/dL	4.1±3.3
ALT, U/L	30±24
ALT <36 U/L	85 (71)
Total bilirubin, mg/dL	0.68±0.35
Liver cirrhosis	10 (8)
Anti-HBc IgG	
Negative	19 (34)
Positive	37 (66)
HCV RNA, IU/mL	84,200 (not detected–2.9×10 <sup>6</sup> )
HCV genotype (1a/1b/2/3)	0/31 (55)/24 (43)/1 (2)

Table 4. Clinical Features of Nine Patients with Enhanced Replication of HCV

Patient	Hepatitis	Treatments for underlying diseases during or after the hepatitis episode	Disease	Treatment	Duration from start of treatment to reactivation, mo	Before treatment		After treatment		Clinical outcome
						RNA, IU/mL	ALT, U/L	RNA, IU/mL	ALT, U/L	
1	Presence	No delay or discontinuation	DLBCL	R-CHOP	7.8	68,883	47	4,428,126	225	Alive
2	Presence	No delay or discontinuation	HLH	Etoposide, cyclosporine A, steroid	7.0	3,327	7	21,188,353	73	Expired
3	Presence	No delay or discontinuation	Aplastic anemia	Allogeneic BMT, cyclosporine	8.0	159,000	29	41,000,000	92	Alive
4	Presence	Discontinuation	Colon cancer	FOLFOX	10.8	11,100	20	459,000	125	Loss of follow-up
5	Presence	No delay or discontinuation	Small cell lung cancer	Etoposide, cisplatin	5.2	22,600	15	523,000	124	Expired
6	Presence	No delay or discontinuation	Kidney transplantation	Tacrolimus, MMF	23.4	2,240	39	507,000	108	Alive
7	Absence	No delay or discontinuation	Breast cancer	Doxorubicin, cyclophosphamide	8.5	14,453	19	216,327	30	Alive
8	Absence	No delay or discontinuation	Kidney transplantation	Tacrolimus, MMF	22.0	2,780,000	9	41,900,000	13	Alive
9	Absence	No delay or discontinuation	Dermatological disease	Steroid	6.4	194,000	89	3,070,000	97	Alive

HCV, hepatitis C virus; ALT, alanine aminotransferase; DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; R-CHOP, rituximab, cyclophosphamide, doxorubicin, vincristine, corticosteroids; HLH, hemophagocytic lymphohistiocytosis; BMT, bone marrow transplantation; FOLFOX, fluorouracil, epirubicin, oxaliplatin; MMF, mycophenolate mofetil.

## HCV

- ?
- Yayınlar çelişkili
- Uzun süreli steroid tedavisi karaciğerde toksisiteye neden olabilir
- Glucocorticoidler Hepatit C'nin hücre içine girişini artırabilir
- Karaciğer nakil hastalarında fark saptanmamış

Ciesek, Gastroenterology, 2010

İmmünsupressif tedavi başlangıcında, özellikle  $\geq 4$  haftadan uzun,  $\geq 20\text{mg/g}$  prednizolon alan hastalara AntiHCV bakılmalıdır

- HIV (+) hastalarda , steroid tedavisi altında daha fazla enfeksiyon riskine sahip olabilir
- Başlangıçta AntiHIV bakılması önerilir

Caplan A. Et al. Continuing Medical Education, 2017; 76:191-8

## CMV

- HHV5 Herpes virüs
- Erişkinlerin yaklaşık %50-90'ı CMV ile infektidir
- Asemptomatik veya EMN benzeri semptom ile ilk enfeksiyon izlenir
- Latent kalır
- Reaktivasyon immüsupresyon durumunda gözlenebilir

### Tanıda yararlı olabilecek testler

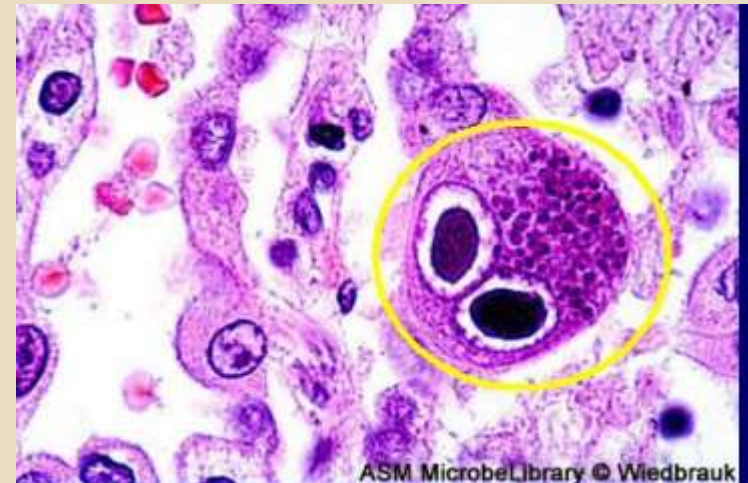
Antijenemi testi, pp65 CMV-Ag

Viral kültür

PCR, CMV DNA ölçümü

Biopsi, intranükleer inklüzyon cisimleri

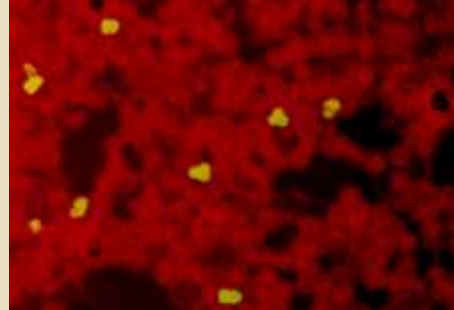
Radyoloji



- **CMV Hastalığı** : Enfekte organdan alınan biyopsi materyallerinde inklüzyon cisimcikleri içeren sitomegalik hücrelerin ve enflamasyonun saptanmasıyla konulur

Ancak biyopsi yapılması her zaman mümkün olmuyor, bu nedenle tanı klinik bulgulara ve laboratuvarında CMV varlığını destekleyen testler ile konulmaktadır

- **CMV Reaktivasyonu**: Kan CMV Ag testi CMV-C10/11 veya CMV DNA ( $\geq 20$  kopya/ $10^6$  PML)





- Glukokortikoid kullanımına bağlı

IL-12 sekresyonunun baskılanmasıyla, T helper immün yanıtının azalması

Lenfopeni CMV reaktivasyonu ve enfeksiyonlarına zemin hazırlar

*Journal of General Virology* (2015), 96, 131–143

DOI 10.1099/vir.0.069872-0

**Glucocorticosteroids trigger reactivation of human cytomegalovirus from latently infected myeloid cells and increase the risk for HCMV infection in D+R+ liver transplant patients**

Ellen Van Damme,<sup>1</sup> Sarah Sauviller,<sup>1</sup> Betty Lau,<sup>2</sup> Bart Kesteleyn,<sup>1</sup> Paul Griffiths,<sup>3</sup> Andrew Burroughs,<sup>4†</sup> Vincent Emery,<sup>3,5</sup> John Sinclair<sup>2</sup> and Marnix Van Loock<sup>1</sup>

## Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population

Y. Takizawa<sup>1</sup>, S. Inokuma<sup>1,2</sup>, Y. Tanaka<sup>1</sup>, K. Saito<sup>3</sup>, T. Atsumi<sup>4</sup>, M. Hirakata<sup>5</sup>, H. Kameda<sup>6</sup>, S. Hirohata<sup>7,8</sup>, H. Kondo<sup>8</sup>, S. Kumagai<sup>9</sup> and Y. Tanaka<sup>3</sup>

- 2000-2005 Yılları arası, çok merkezli çalışma, 7377 hasta

TABLE 2. Profile of rheumatic patients affected by CMV infection

Sex (male/female)	29/122
Age, median (range), yrs	56.9 (6.5–83.2)
Underlying disease duration, median (range), yrs	1.6 (0.2–34.0)
Diagnosis of underlying disease, <i>n</i> (%)	
SLE	74 (50.0)
Dermatomyositis	15 (10.1)
Microscopic polyangiitis	13 (8.8)
MCTD	7 (4.7)
RA	7 (4.7)
Rheumatoid vasculitis	6 (4.1)
SSc	5 (3.4)
PAN	4 (2.7)
SS	4 (2.7)
Adult-onset Still's disease	3 (2.0)
Behçet's disease	2 (1.4)
Churg–Strauss syndrome	2 (1.4)
APS	2 (1.4)
WG	1 (0.7)
Takayasu arteritis	1 (0.7)
Cryoglobulinaemia	1 (0.7)
NA	3

NA: not available.

- 151 CMV enfeksiyonu (% 2)

(4'ü patolojik, diğerleri antijenemi tanı)

Biri hariç hepsi oral steroid~ 60 mg (5–100 mg) prednizolon

81 Hasta ek olarak 3 gün 500-1000 mg pulse metilprednizolon

64 Siklofosfamid, (48 IV-CYC /16 oral CYC)

36 Metotreksat veya AZA

- İmmünsupresyonun başlanmasıyla CMV enfeksiyonu tanısı arasında ortalama süre 36 (10-152 ) gün

## Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population

Y. Takizawa<sup>1</sup>, S. Inokuma<sup>1,2</sup>, Y. Tanaka<sup>1</sup>, K. Saito<sup>3</sup>, T. Atsumi<sup>4</sup>, M. Hirakata<sup>5</sup>, H. Kameda<sup>6</sup>, S. Hirohata<sup>7,8</sup>, H. Kondo<sup>8</sup>, S. Kumagai<sup>9</sup> and Y. Tanaka<sup>3</sup>

- 44 / 151 CMV enfeksiyonu olan hastada klinik fatal seyretti

Mortalite için

600/mm<sup>3</sup> lenfosit sayısı

59.3 yaş üstü olmak

Pulse steroid kullanımı risk faktörü

Oral steroid dozları arasında iki grupta farklılık yoktu, ancak 40 mg (5-100 mg) dozda CMV enfeksiyonu belirgindi  
Mortal seyredenlerden iki hasta sadece oral 100 mg prednizolon alırken, diğerleri pulse steroid ve/veya oral steroid+immünsupresan ilaç alıyordu

TABLE 5. Survival outcomes in association with each questionnaire item among CMV-infected patients

	Deceased n=44	Surviving n=106	Univariate <sup>a</sup> P	Multivariate <sup>b</sup>	
				OR (95% CI)	P
Age <sup>c</sup> (yrs)	61.3 (15.9–83.1)	50.5 (6.5–83.2)	0.003	1.72 (0.74–3.71)	0.20
Sex (male/female)	11/33	18/88	0.29	1.32 (0.47–3.70)	0.58
Lymphocyte count (per mm <sup>3</sup> ) <sup>c</sup>	492 (0–1778)	762 (144–3256)	0.009	0.32 (0.14–0.74)	0.008
Serum IgG level (g/l) <sup>c</sup>	10.70 (4.68–28.20)	12.45 (3.09–41.84)	0.80	0.49 (0.18–1.19)	0.10
With symptoms (n) <sup>d</sup>	41	76	0.004	6.95 (1.62–28.9)	0.008
With other infections (n) <sup>d</sup>	24	27	0.007	2.43 (1.05–5.52)	0.04
CMV antigenaemia <sup>e,g</sup>	8.2 (1.5–2998.0)	8.1 (0.0–1582.6)	0.93	0.61 (0.29–1.41)	0.18
The use of pulsed MPSL	30	51	0.009	1.59 (0.69–3.62)	0.29

<sup>a</sup>P-values were calculated by  $\chi^2$ -test for sex, symptoms, other infections, the use of pulsed MPSL and by Mann-Whitney U-test for age, lymphocyte count, serum IgG level, CMV antigenaemia count.

<sup>b</sup>The data were calculated with logistic regression analysis. <sup>c</sup>Median (range). <sup>d</sup>The numbers of patients who fall under the categories. <sup>e</sup>Count per 10<sup>3</sup> PMNs.

## Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population

Y. Takizawa<sup>1</sup>, S. Inokuma<sup>1,2</sup>, Y. Tanaka<sup>1</sup>, K. Saito<sup>3</sup>, T. Atsumi<sup>4</sup>, M. Hirakata<sup>5</sup>, H. Kameda<sup>6</sup>, S. Hirohata<sup>7,8</sup>, H. Kondo<sup>8</sup>, S. Kumagai<sup>9</sup> and Y. Tanaka<sup>3</sup>

### ■ 44 / 151 CMV enfeksiyonu olan hastada klinik fatal seyretti

CMV Antijenemi septomatik olanlarda daha yüksekti [10.1 (0.0–2998.0) vs 4.0 (1.3–1144.4)/10<sup>5</sup> PMN

CMV Enfeksiyonu pp65 Ag sayısı 5.6/10<sup>5</sup> PMN olanlarda belirti veriyordu  
84 Hastaya gansiklovir tedavisi verilmesine rağmen mortal seyretmiş

Genel durumu kötü hastalarda ilaç kullanılmış

TABLE 5. Survival outcomes in association with each questionnaire item among CMV-infected patients

	Deceased n=44	Surviving n=106	Univariate <sup>a</sup> P	Multivariate <sup>b</sup>	
				OR (95% CI)	P
Age <sup>c</sup> (yrs)	61.3 (15.9–83.1)	50.5 (6.5–83.2)	0.003	1.72 (0.74–3.71)	0.20
Sex (male/female)	11/33	18/88	0.29	1.32 (0.47–3.70)	0.58
Lymphocyte count (per mm <sup>3</sup> ) <sup>c</sup>	492 (0–1778)	762 (144–3256)	0.009	0.32 (0.14–0.74)	0.008
Serum IgG level (g/l) <sup>c</sup>	10.70 (4.68–28.20)	12.45 (3.09–41.84)	0.80	0.49 (0.18–1.19)	0.10
With symptoms (n) <sup>d</sup>	41	76	0.004	6.95 (1.62–28.9)	0.008
With other infections (n) <sup>d</sup>	24	27	0.007	2.43 (1.05–5.52)	0.04
CMV antigenaemia <sup>e,g</sup>	8.2 (1.5–2998.0)	8.1 (0.0–1582.6)	0.93	0.61 (0.29–1.41)	0.18
The use of pulsed MPSL	30	51	0.009	1.59 (0.69–3.62)	0.29

<sup>a</sup>P-values were calculated by  $\chi^2$ -test for sex, symptoms, other infections, the use of pulsed MPSL and by Mann–Whitney U-test for age, lymphocyte count, serum IgG level, CMV antigenaemia count.

<sup>b</sup>The data were calculated with logistic regression analysis. <sup>c</sup>Median (range). <sup>d</sup>The numbers of patients who fall under the categories. <sup>e</sup>Count per 10<sup>5</sup> PMNs.

**OPEN Risk factors associated with cytomegalovirus reactivation in patients receiving immunosuppressive therapy for rheumatic diseases: a retrospective study**

Tatsuya Shimada<sup>1,2</sup>, Misako Higashida-Konishi<sup>1</sup>, Keisuke Izumi<sup>1,2,3,4</sup>, Satoshi Hama<sup>1</sup>, Tatsuhiro Oshige<sup>1,2</sup>, Hisaji Oshima<sup>1</sup> & Yutaka Okano<sup>1</sup>

- 2006-2021 Yılları arasında takip edilen, CMV pp65 Ag bakılan, 472 romatoloji hastası, 85 (%18) Ag(+)

	CMV-positive patients (n=85)	CMV-negative patients (n=387)	p value
Maximum dose of PSL, mean ± SD, mg/day	552.4 ± 621.1	243.3 ± 510.4	<0.0001
Cumulative amounts of PSL, mean ± SD, mg	2785.9 ± 2018.8	1330.5 ± 1611.1	<0.0001
Intravenous cyclophosphamide, n (%)	23 (27.1%)	44 (11.4%)	<0.0001
Azathioprine, n (%)	20 (23.5%)	55 (14.2%)	0.0053
Tacrolimus, n (%)	19 (22.4%)	81 (20.9%)	0.0977
Methotrexate, n (%)	13 (15.3%)	112 (28.9%)	0.0014
Salazosulfapyridine, n (%)	8 (9.4%)	92 (23.8%)	0.0004
Rituximab, n (%)	8 (9.4%)	8 (2.1%)	<0.0001
Cyclosporine, n (%)	7 (8.2%)	14 (3.6%)	0.0101
Mizoribine, n (%)	6 (7.1%)	34 (8.8%)	0.0858
Bucillamine, n (%)	3 (3.5%)	36 (9.3%)	0.0133
Iguratimod, n (%)	3 (3.5%)	14 (3.6%)	0.1036
Mycophenolate Mofetil, n (%)	1 (1.2%)	14 (3.6%)	0.0409
Sarilumab, n (%)	1 (1.2%)	6 (1.6%)	0.0989
Sodium aurothiomalate, n (%)	1 (1.2%)	5 (1.3%)	0.1032
Baricitinib, n (%)	1 (1.2%)	3 (0.8%)	0.0944

Table 3. Medication.

	CMV-positive patients (n=85)	CMV-negative patients (n=387)	p value
<b>Baseline characteristics and common primary problem</b>			
Age, mean ± SD, years	71.2 ± 15.1	64.4 ± 18.4	0.0022
Female, n (%)	65 (76.4%)	267 (69.0%)	0.0290
Duration between maximum dose of PSL and C7-HRP measurement, mean ± SD, days	263.5 ± 944.6	535.8 ± 1360.0	0.2228
Microscopic polyangiitis, n (%)	18 (21.2%)	15 (3.9%)	<0.0001
Rheumatoid arthritis, n (%)	16 (18.8%)	131 (33.9%)	0.0009

	Odds ratio	95% CI	p value
Age	1.030	1.008-1.052	0.0076
Female ratio	0.642	0.299-1.380	0.1357
Albumin level	0.224	0.121-0.414	<0.0001
Creatinine level	1.623	1.103-2.387	0.0140
Maximum dose of PSL	0.997	0.996-0.999	0.0009
Cumulative amount of PSL	1.001	1.001-1.002	<0.0001
Intravenous cyclophosphamide	1.383	0.591-3.236	0.4550
Cyclosporine	4.187	1.291-14.379	0.0229

Table 4. Multivariate analysis of risk factors associated with cytomegalovirus pp65 antigen positivity

White blood cell count, mean ± SD, /μL	9260 ± 5190	8580 ± 4900	0.0001
Neutrophil count, mean ± SD, /μL	7720 ± 4660	6440 ± 4040	0.0001
Lymphocyte count, mean ± SD, /μL	820 ± 660	1190 ± 980	<0.0001
Hemoglobin level, mean ± SD, g/dL	10.4 ± 2.1	11.1 ± 2.3	<0.0001
Platelet count, mean ± SD, /μL	233,000 ± 125,000	259,000 ± 119,000	0.0002
Albumin level, mean ± SD, g/dL	2.9 ± 0.6	3.4 ± 0.8	0.0104
Creatinine level, mean ± SD, mg/dL	1.2 ± 1.0	0.9 ± 0.6	0.0026



## Original Article

## Factors associated with cytomegalovirus antigenemia in patients with rheumatic disease: A retrospective study

Hideyuki Ogata, Nobumasa Aoki<sup>\*</sup>, Kei Nagano, Mariko Hakamata, Yuuki Bamba, Satoshi Shibata, Takeshi Koizumi, Yasuyoshi Ohshima, Satoshi Watanabe, Hiroshi Moro, Toshiyuki Koya, Toshiaki Kikuchi

Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 1-757 Asahimachidori, Chunanji, Niigata, 951-8510, Japan



2009-2017 Yılları arasında,  $\geq 5$  yıl takipli, 249 romatoloji hastası,

84 (% 33.7) CMV antijen (+)

✓ Hastalık türleri arasında farklılık saptanmamış

• CMV antijenemi ortaya çıkış zamanı immünsupressif başladıktan sonraki ortalama **30 gün (21–44 gün)**

• Günlük steroid kullanan hastaların % 85.7'sinde, **60 gün içinde CMV antijenemisi görülmüş**

Multivaryant analizde günlük steroid kullanımının riski artırdığı gösterilmiş [OR: 16.25, 95% (CI), 5.360–49.253]

Bu çalışmada **total kümülatif steroid dozundan bağımsız** olarak günlük steroid dozu antijenemi açısından riskli bulunmuş

H. Ogata et al.

Journal of Infection and Chemotherapy 28 (2022) 1471–1477

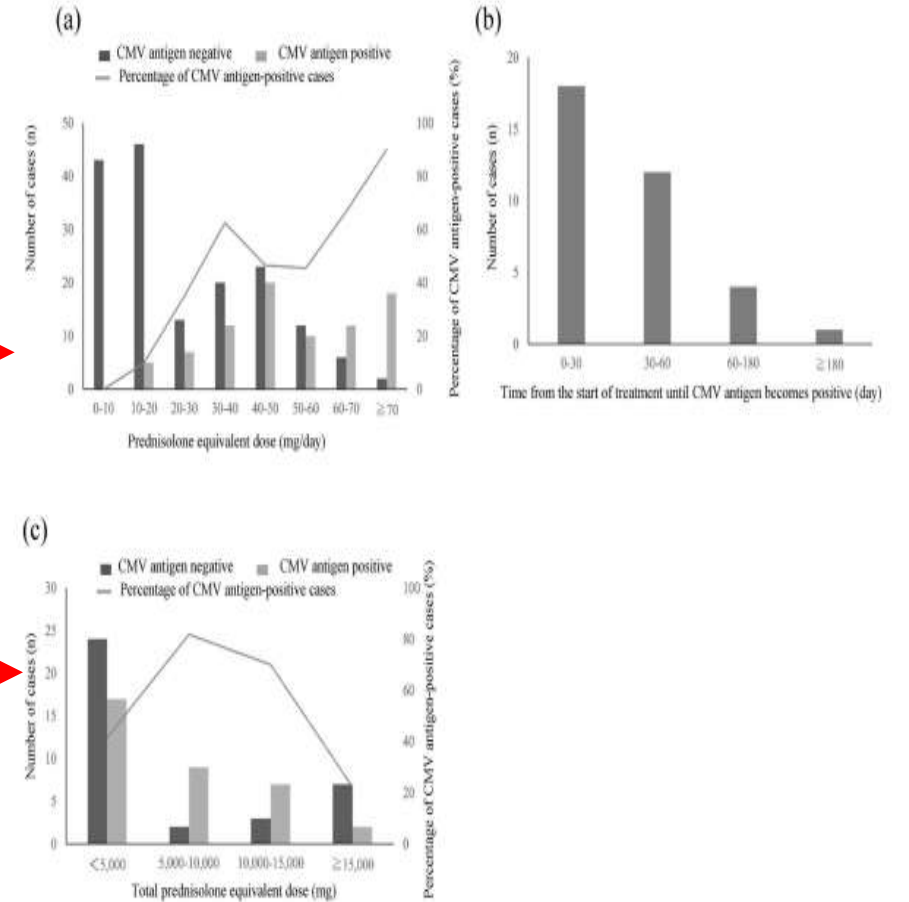


Fig. 1. (a) Daily steroid dose and cytomegalovirus (CMV) antigenemia. The Cochran-Armitage trend test for CMV antigenemia and daily steroid dose (mg/day) showed a positive correlation ( $p < 0.0001$ ). (b) The number of days from treatment initiation until the CMV antigen becomes positive. The median number of days from the initiation of immunosuppressive therapy until the CMV antigen became positive in patients with rheumatic diseases was 30 (interquartile range, 21–44) days, with 18 (51.4%) patients within 30 days and with 30 (85.7%) within 60 days. (c) Total steroid dose and CMV antigenemia. The Cochran-Armitage trend test for CMV antigenemia and total steroid dose showed no positive correlation ( $p = 0.9292$ ).



## Original Article

## Factors associated with cytomegalovirus antigenemia in patients with rheumatic disease: A retrospective study

Hideyuki Ogata, Nobumasa Aoki<sup>\*</sup>, Kei Nagano, Mariko Hakamata, Yuuki Bamba, Satoshi Shibata, Takeshi Koizumi, Yasuyoshi Ohshima, Satoshi Watanabe, Hiroshi Moro, Toshiyuki Koya, Toshiaki Kikuchi

Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 1-727 Asahimachidori, Chuohku, Niigata, 951-8510, Japan

Table 2

Univariate and multivariate analyses (CMV antigenemia).

	Univariate analysis			Multivariate analysis		
	cOR	95% CI	p value	aOR	95% CI	p value
Prednisolone dose $\geq 0.45$ (mg/kg/day)	11.38	5.484–23.635	<0.0001	16.25	5.360–49.253	<0.0001
Albumin $< 3.0$ (mg/dL)	1.36	0.787–2.344	0.2731	1.66	0.623–4.417	0.3109
LDH $\geq 250$ (U/L)	3.25	1.882–5.614	<0.0001	2.65	1.170–6.012	0.0195
Lymphocyte count $< 1100$ ( $\mu\text{L}$ )	3.51	2.028–6.089	<0.0001	4.16	1.726–10.043	0.0015
Platelet count $< 19.5$ ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ )	6.91	3.853–12.398	<0.0001	4.40	1.969–9.840	0.0003
IgG $< 1050$ (mg/dL)	2.79	1.563–4.985	0.0004	1.61	0.700–3.721	0.2610
CRP $< 0.5$ (mg/dL)	2.68	1.537–4.662	0.0004	2.14	0.773–5.914	0.1430
Steroid pulse therapy	4.45	2.465–8.027	<0.0001	0.81	0.315–2.095	0.6671
Diabetes mellitus	1.95	1.085–3.518	0.0256	1.42	0.568–3.572	0.4509
Dermatomyositis/polymyositis	3.29	1.452–7.472	0.0043	1.85	0.506–6.789	0.3513

cOR, crude odds ratio; aOR, adjusted odds ratio; CI, confidence interval; LDH, lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein.

38 Hastada antiviral kullanılmış  
CMV Hastalığı oranı net değil

Table 1

Characteristics of the patients.

	CMV antigenemia assay (n = 249)		p value
	Positive (n = 84)	Negative (n = 165)	
Age (years), median (IQR)	64 (50–72)	62 (44.5–70)	0.3213
Sex (males)	30 (35.7)	40 (24.2)	0.0732
Weight (kg), median (IQR)	52.5 (45.59–60.73)	50.4 (44.75–57.60)	0.107
Underlying disease			
Rheumatoid arthritis, n (%)	10 (11.9)	49 (29.7)	0.0016
Systemic lupus erythematosus, n (%)	25 (29.8)	32 (19.4)	0.0794
Vasculitis, n (%)	17 (20.2)	26 (15.8)	0.3807
Dermatomyositis/polymyositis, n (%)	16 (19.0)	11 (11.5)	0.0046
Systemic sclerosis, n (%)	3 (3.6)	13 (7.9)	0.2756
Mixed connective tissue disease, n (%)	4 (4.8)	7 (4.2)	1.0000
Adult-onset Still's disease, n (%)	4 (4.8)	5 (3.0)	0.4909
Sjogren syndrome, n (%)	1 (1.2)	5 (3.0)	0.6668
Behcet's disease, n (%)	1 (1.2)	4 (2.4)	0.6655
Others, n (%)	3 (3.6)	13 (7.9)	0.2756
Diabetes mellitus, n (%)	24 (40.5)	29 (17.6)	0.0310
Steroid pulse therapy, n (%)	40 (47.6)	28 (17.0)	<0.0001
Immunosuppressive drugs, n (%)	32 (38.1)	51 (31.0)	0.2596
Biological agent, n (%)	0 (0.0)	11 (6.7)	0.0178
Prednisolone equivalent dose (mg/day), median (IQR)	45 (35.0–60.0)	15 (7.5–40.0)	<0.001
Prednisolone equivalent dose (mg/kg/day), median (IQR)	0.90 (0.64–1.11)	0.30 (0.17–0.75)	<0.0001
White blood cell count ( $\mu\text{L}$ ), median (IQR)	7265 (4880–10605)	9060 (6770–11415)	0.0073
Neutrophil count ( $\mu\text{L}$ ), median (IQR)	5995 (3534–8393)	6900 (4818–9515)	0.0596
Lymphocyte count ( $\mu\text{L}$ ), median (IQR)	931 (552.5–1510.0)	1419 (900.5–2025.0)	0.0011
Hemoglobin (g/dL), median (IQR)	11.7 (9.12–12.20)	11.3 (9.05–12.60)	0.6851
Platelet count ( $\times 10^4/\mu\text{L}$ ), median (IQR)	16.4 (12.12–22.22)	24.6 (18.00–30.05)	<0.0001
Albumin (mg/dL), median (IQR)	3.1 (2.6–3.5)	3.3 (2.8–4.7)	0.0476
AST (U/L), median (IQR)	24 (18.0–39.0)	23 (17.0–30.5)	0.674
ALT (U/L), median (IQR)	40 (22.3–67.5)	20 (13.0–32.5)	0.0876
LDH (U/L), median (IQR)	274 (210.3–366.0)	217 (182.0–296.5)	0.0038
ALP (U/L), median (IQR)	194 (160–241)	182 (148–256)	0.807
Creatinine (mg/dL), median (IQR)	0.73 (0.55–1.02)	0.64 (0.53–0.90)	0.4608
CRP (mg/dL), median (IQR)	0.13 (0.04–0.94)	0.79 (0.08–4.78)	0.0028
IgG (mg/dL), median (IQR)	861 (675–1280)	1171 (779–1550)	0.004



Original Article

**Factors associated with cytomegalovirus antigenemia in patients with rheumatic disease: A retrospective study**

Hideyuki Ogata, Nobumasa Aoki<sup>\*</sup>, Kei Nagano, Mariko Hakamata, Yuuki Bamba, Satoshi Shibata, Takeshi Koizumi, Yasuyoshi Ohshima, Satoshi Watanabe, Hiroshi Moro, Toshiyuki Koya, Toshiaki Kikuchi

Department of Respiratory Medicine and Infectious Diseases, Niigata University Graduate School of Medical and Dental Sciences, 1-727 Asahimachidori, Chuohku, Niigata, 951-8510, Japan



1. Kümülatif dozdan ziyade yüksek steroid dozu CMV aktivasyonu ile ilişkilidir
2. Steroid tedavisi başladıktan sonra hastalar 2 ay CMV antijenemisi açısından yakın takip edilmelidir
3. Diğer immünsupressifler ile CMV aktivasyonu bağlantısı saptanmamış. Bu konuda diğer ajanlar başlanınca steroid dozunun azaltılarak kesilmesi nedeniyle CMV reaktivasyon riskinin azaldığı yorumu yapılmış.



# CMV Reaktivasyonu

## Romatolojik Hastalıklarda Risk Faktörleri:

- 1. Düşük lenfosit sayısı
  - 2. Hipoalbüminemi
  - 3. Yüksek CMV Ag(+) hücre sayısı
  - 4. SLE, dermatomyozit/polimiyozit (DM/PM), ANCA ile ilişkili vaskülit gibi hastalıklar
  - 5. İmmünosupresif tedavi (günlük oral steroid, pulse steroid tedavi, IV siklofosfamid)
  - 6. Oral kandidal stomatit
  - 7. PCP
- Fujimoto D, et al. Mod Rheumatol 2013
    - Yoda Y. et al. Mod Rheumatol 2006
      - Mori T. et. al J Rheumatol 2004
    - Kaneshita S, Mod Rheumatol 2020
      - Santos RP,. Adv Rheumatol 2019
      - Gardiner BJ, Rheumatol Int 2019

Review

## Anti-Cytomegalovirus Therapy: Whether and When to Initiate, Those Are the Questions

Yumi Aoyama <sup>\*</sup>, Seiko Sugiyama and Takenobu Yamamoto

85 Y, E, Pemfigus vulgaris tanısıyla 3 yıldır takipli, 1 yıldan uzun süredir 5 mg prednizon almaktadır

Başvurudan 1 ay önce döküntü saptanıyor, Zona tanısı ile 750 mg/g Asiklovir tedavisi ve pemfigus aktivasyonu nedeniyle steroid dozu 15 mg/g'e çıkarılıyor

Bu atak sonrasında döküntü tüm gövdede ortaya çıkıyor

Kanda AntiDsg-3 ve Dsg1 IgG antikoru saptanıyor, patoloji de dermiste IgG birikimini destekliyor

Hastaya 5 gün IVIG , ardından IV 500 mg pulse prednizon 3 gün, daha sonra tekrar IVIG uygulanıyor

Tedaviyle serum AntiDsg-3 ve Dsg1 IgG seviyeleri azalsa da cilt lezyonları düzelmüyor

Pulse steroidden 6 gün sonra pnömoni tablosu gelişmiş

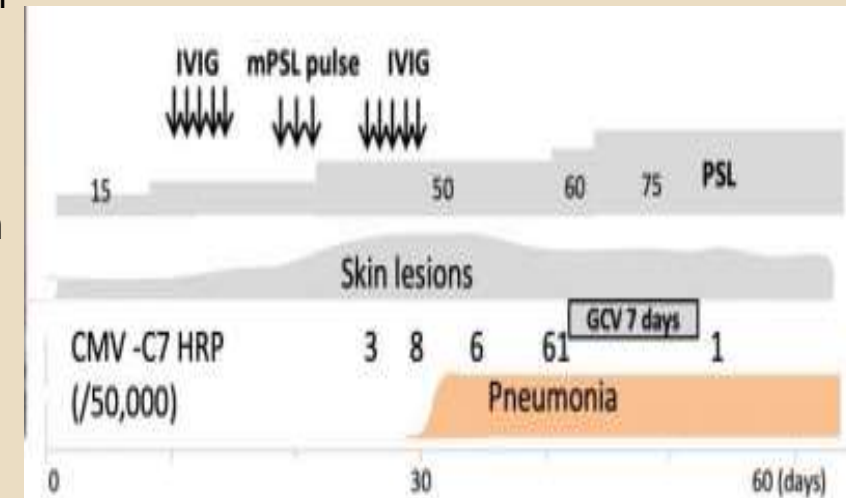
Aslında pnömoniden bir hafta önce CMV Ag(+) liği, WBC ve PLT'de azalma,

AST, ALP de artış saptanmış. Ancak pulse steroidden 3 gün sonra CMV ag(+) devam

pnömoni tablosu olunca, CMV'ye bağlı pnömoni düşünülmüş

Anti-Dsg3 titreleri düşmeyince prednizon 50 mg/g'e çıkarılıyor

Hasta sepsisten kaybediliyor



Review

## Anti-Cytomegalovirus Therapy: Whether and When to Initiate, Those Are the Questions

Yumi Aoyama \*<sup>1</sup>, Seiko Sugiyama<sup>2</sup> and Takenobu Yamamoto<sup>3</sup>



71 Y, E, DM, KKY, 5 yıldır linegriptin antidiyabetik alan hasta, 2 haftadır oral kavite, göz, dudak çevresinde büller, tüm vücutta kaşıntılı büller olması nedeniyle başvurmuş

Ön tanı: Pemfigus, Stevens-Johnson sendromu, HSV enfeksiyonu, ilaç kesiliyor, biyopsi: Lenfositik infiltrasyon ve supepidermal bül, BP180NC16algG yüksek, HSV DNA tükrükte (-), Tanı: DPP-4i-MMP Pemfigus

Ancak başvurunun 5. gün CMV Ag(+), Stomatit CMV'ye bağlanıyor. Gansiklovir 10 gün, antijenemi düzeline dek veriliyor

Pemfigus için 45 mg/g prednizon başlandıktan sonra cilt düzeliyor

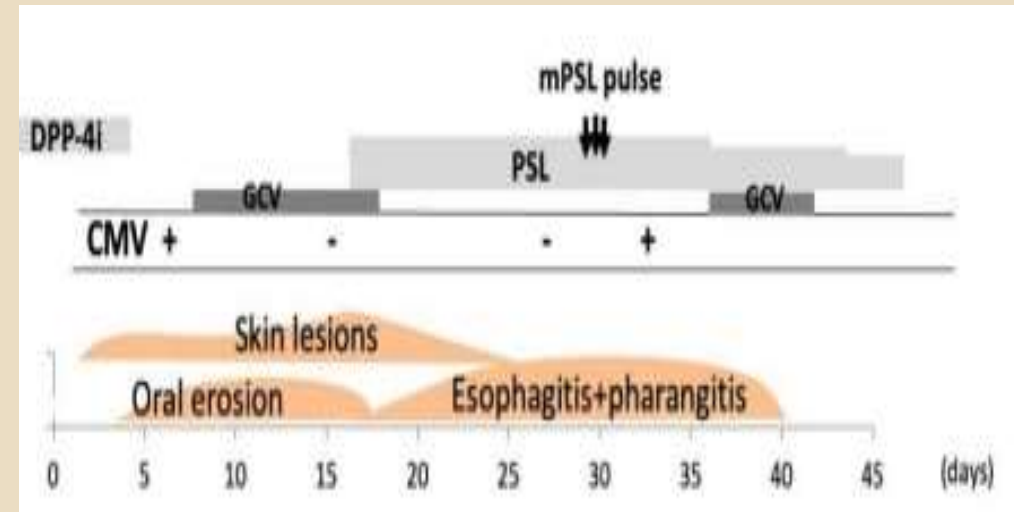
Ancak stomatit tekrar kötüleşiyor

Bu nedenle IV 500 mg pulse prednizon 3 gün uygulanıyor

Endoskopi yapılıyor, çok sayıda ülser(+) saptanıyor

Biyopsi CMV inklüzyonları ve CMV antijen ekspresyonu uyumlu

Gansiklovir ve 45 mg/g oral prednizon sonrası 7 günde lezyonlar iyileşiyor



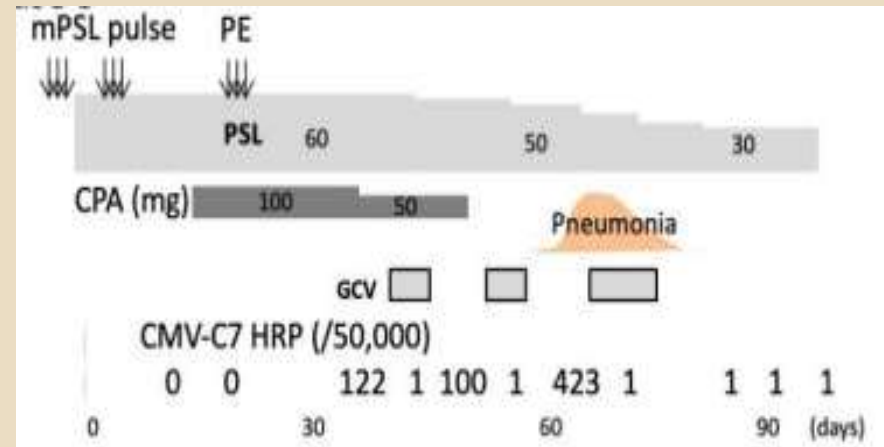
Review

## Anti-Cytomegalovirus Therapy: Whether and When to Initiate, Those Are the Questions

Yumi Aoyama <sup>\*</sup>, Seiko Sugiyama and Takenobu Yamamoto






- 47 Yaş, E, Büllöz pemfigus tanısı ile 60 mg/g oral prednizon almakta  
Lezyonlar aktive olup, biyopsi tanısı uyumlu olması, BP hastalık indeksi 50 olması nedeniyle 3'er gün, 2 kür IV 500 mg pulse prednizon ve 100 mg siklofoamid ve plazmaferez uygulanmış  
Prednizon tedavisi 40 mg'a düşürülüp, siklofosomid kesilince lezyonlar aktifleşiyor  
2 kür pulse prednizon ve 60 mg/g prednizon daha sonra plazmaferez uygulanıyor, lezyonlar düzeliyor  
Siklofosamid tedavisi 50 mg/g'e azaltılmasından 10 gün sonra CMV viremi (+) Gansiklovir başlanıyor  
Gansiklovir kesilir kesilmez pnömoni tablosu ve CMV ag'de artış  
CMV pnömonisi tanısıyla Gansiklovir tekrar başlanıyor,  
Antijenemi negatifleşene dek tedavi veriliyor  
Hastada siklofosamid kesiliyor, steroid azaltılıyor, lezyonlar düzeliyor  
Ancak hasta EBV ile ilişkili primer SSS lenfomasıyla hayatını kaybediyor



Review

## Anti-Cytomegalovirus Therapy: Whether and When to Initiate, Those Are the Questions

Yumi Aoyama , Seiko Sugiyama  and Takenobu Yamamoto 

### ■ Otoimmün Büllöz Pemfigus

CMV lezyonları ? Altta yatan hastalığa bağlı lezyonlar? Aktivasyon?

■ Tanı için gerekirse endoskopi, kolonoskopi, biyopsi , pnömonide?

### CMV-İRİS

■ Hızlı immün düzelme tedavi altında, 1 hafta içinde lenfosit sayısında > % 50 artış sonrası CMV reaktivasyonu görülebilir

■ Genellikle immünsupressif tedavinin başlarında karşılaşılmaktadır

■ Özellikle pulse steroidin hızlıca kesilme gereksinimi nedeniyle CMV-İRİS sık izlenmektedir

■ Erken dönemde antijenemi sonrasında organ tutulumu görülebilir

■ Antijenemi döneminde tedavi ve beraberinde primer hastalığa yönelik immünsupressif tedavi önerilmiş

İmmünsupressif tedavilere rağmen şikayetlerin düzelmemesi, lezyonların steroide ek olarak antiviral tedaviyle düzelmesi CMV-İRİS lehinedir

## ORIGINAL ARTICLE

**Influence of corticosteroid therapy on viral reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms**

Mikiko TOHYAMA,<sup>1,2</sup> Koji HASHIMOTO,<sup>2</sup> Fumiko ODA,<sup>2</sup> Chika NAMBA,<sup>2</sup> Koji SAYAMA<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Dermatology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama, <sup>2</sup>Department of Dermatology, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan

- 2002-2016 Yılları, 20 hasta [ilaca bağlı hipersensitivite sendromu/DRESS (Herpes viruslerin aktivasyonuyla seyreden ciddi ilaç reaksiyonu)]
- Hastalarda HHV-6, EBV, CMV DNA PCR araştırılmış
- Hastalar 3 gruba ayrılmış

Grup A konservatif tx (7 Hasta)

Grup B şikayet başlangıcından 1 hafta içinde, yüksek doz sistemik steroid (prednizolon  $\geq 1$  mg/kg/g) (6 Hasta)

Grup C şikayet başlangıcından 1 haftadan daha uzun süre sonra yüksek doz veya başlama zamanından bağımsız düşük doz steroid (7 Hasta)

## ORIGINAL ARTICLE

**Influence of corticosteroid therapy on viral reactivation in drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms**Mikiko TOHYAMA,<sup>1,2</sup> Koji HASHIMOTO,<sup>2</sup> Fumiko ODA,<sup>2</sup> Chika NAMBA,<sup>2</sup> Koji SAYAMA<sup>2</sup><sup>1</sup>Department of Dermatology, National Hospital Organization Shikoku Cancer Center, Matsuyama, <sup>2</sup>Department of Dermatology, Ehime University Graduate School of Medicine, Toon, Japan

## ■ HHV-6 DNA

14/20 Hasta, ortalama 18.gün

Grup A 6/7 Grup B 2/6 Grup C 6/7

Hastalarda T hücre aktivasyonu için sIL-2R araştırılıyor

Grup A ve C'de benzer sIL-2R

T hücre aktivasyonu erken dönem ve yüksek doz steroid ile daha etkili baskılanıyor

## ■ EBV DNA

12/20, ortalama 20.3 gün

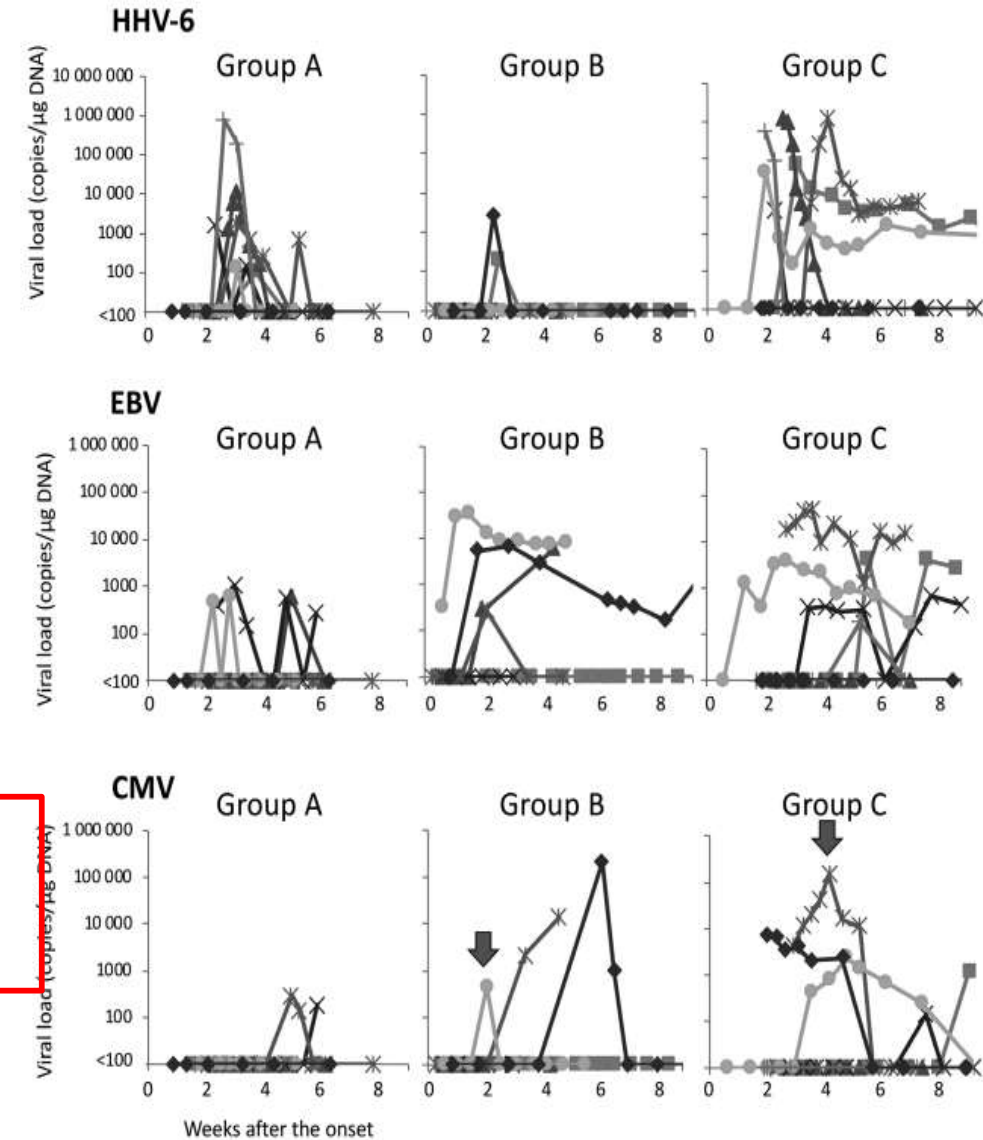
Grup A 3/7, Grup B 4/6, Grup C 5/7

## ■ CMV DNA

10/20, ortalama 29.8 gün

Grup A 2/7, Grup B 3/6, Grup C 5/7

EBV aktivasyonu CMV aktivasyonu gelişmesi olasılığında uyarıcı



**Figure 1.** Viral load in the blood. In each group, copy numbers of human herpesvirus 6 (HHV-6), Epstein-Barr virus (EBV) and cytomegalovirus (CMV) in blood measured by real-time polymerase chain reaction until disease remission. Arrowheads indicate the time points at which administration of ganciclovir was started.

# İnflamatuvar Bağırsak Hastalıklarında CMV

## Ülseratif Kolit ve CMV Koliti

- 1180 CMV reaktivasyonu
- Kortikosteroidler 2.5 kat CMV reaktivasyon riskini artırıyor

Shuckla T, 2016, J Clin Gastroenterology

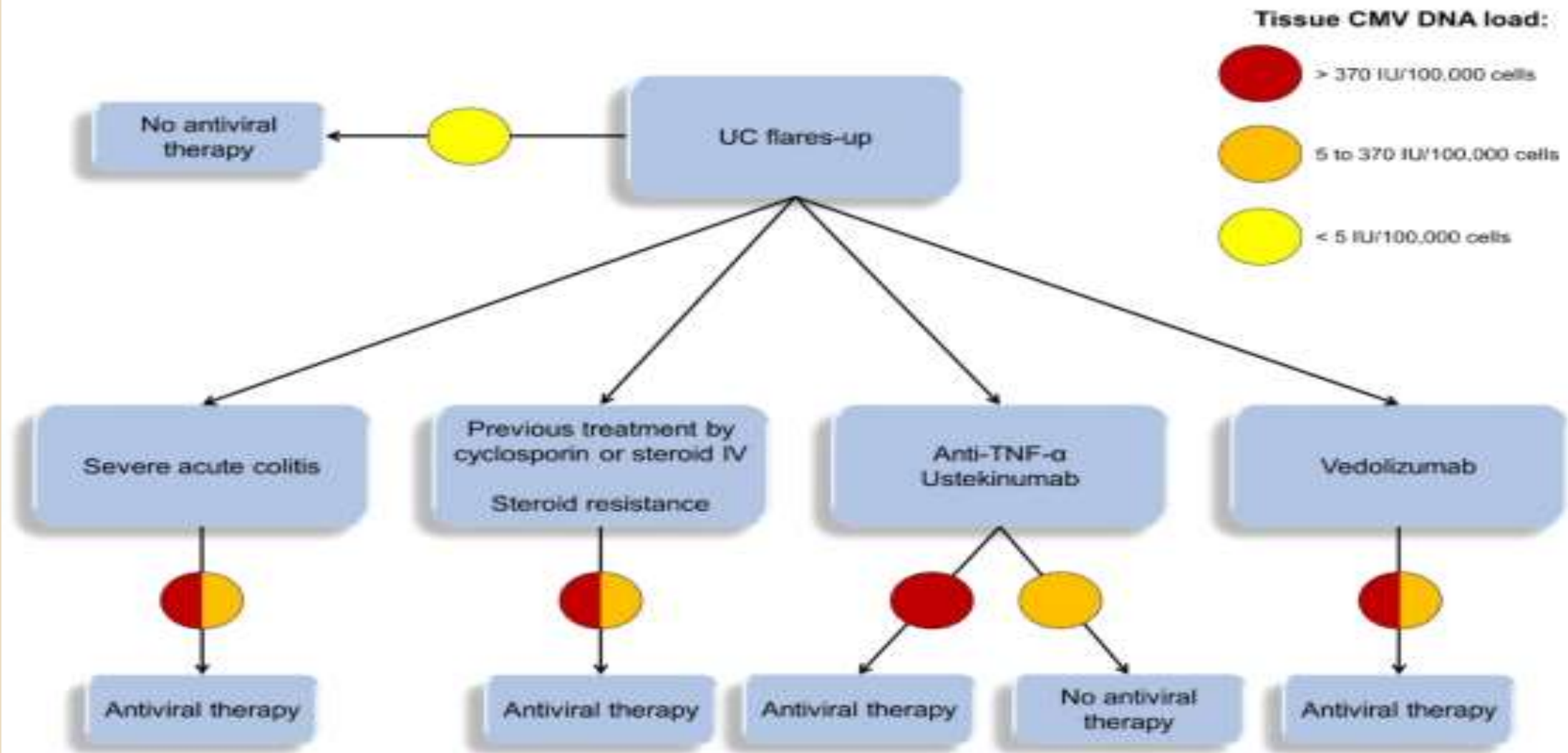
Düşük viral yükü olanlar IM ile düzelmiş

İmmünmodulator başlamadan önce CMV için taramaya gerek yoktur

Akut steroid direnci olanlarda CMV enfeksiyonu araştırılmalıdır

CMV kolitinde steroid direnci görülebilir (%50-70)





**Figure 3.** Therapeutic algorithm for the intake of flare-ups of ulcerative colitis (UC), according Table 1. The algorithm is drawn according to the last recommendations [8,68,158] and publications [44,46,81,114,116,159–161]. CMV: Cytomegalovirus; IV: intravenous; TNF: Tumor necrosis factor; UC: ulcerative colitis.

Clinical science

## Glucocorticoid treatment in SLE is associated with infections, comorbidities and mortality—a national cohort study

Martina Frodlund<sup>1</sup>, Andreas Jönsen<sup>2</sup>, Lauren Remkus<sup>3</sup>, Gunilla Telg<sup>4</sup>, Fabian Söderdahl<sup>5</sup>, Dag Leonard<sup>6,\*</sup>

2005-2020 Yılları arası, İsveç'te, 18 yaş üstü, oral steroid alan SLE hastaları (n =5309) ile kontrol (n=26545) grubu karşılaştırılmış

0-7.5 mg/g Oral steroid kullanımı enfeksiyon ve mortaliteyle ilişkili bulunmuş

1. İnfluenza HR 7.57
2. HZV HR 7.17
3. Pnömoni
4. İYE

# İNFLUENZA ENFEKSİYONU

Table 3. Risk factors associated with development of infections and comorbidities in SLE

Outcome	Term	Multivariable		
		HR	95% CI	P-value
Cataracts	Steroid dose: low (ref: none) T-1	1.26	1.11–1.42	<0.001
	Steroid dose: medium (ref: none) T-1	1.57	1.35–1.81	<0.001
	Steroid dose: high (ref: none) T-1	2.68	2.33–3.10	<0.001
	Sex: female (ref: male)	1.22	1.07–1.40	0.004
	Age	1.08	1.08–1.08	<0.001
	Immunosuppressants T-1	1.18	1.05–1.32	0.005
	Antimalarial T-1	1.22	1.11–1.35	<0.001
Diabetes	Steroid dose: low (ref: none) T-1	1.25	0.98–1.60	0.067
	Steroid dose: medium (ref: none) T-1	1.77	1.34–2.34	<0.001
	Steroid dose: high (ref: none) T-1	2.67	2.03–3.51	<0.001
	Sex: female (ref: male)	0.79	0.62–1.01	0.065
	Age	1.03	1.03–1.04	<0.001
	Immunosuppressants T-1	1.10	0.89–1.37	0.371
	Antimalarial T-1	0.66	0.54–0.82	<0.001
Gastroduodenal ulcers	Steroid dose: low (ref: none) T-1	1.74	1.44–2.11	<0.001
	Steroid dose: medium (ref: none) T-1	1.90	1.50–2.39	<0.001
	Steroid dose: high (ref: none) T-1	2.54	2.01–3.22	<0.001
	Sex: female (ref: male)	1.00	0.81–1.24	0.993
	Age	1.02	1.02–1.03	<0.001
	Immunosuppressants T-1	1.02	0.86–1.21	0.818
	Antimalarial T-1	0.89	0.76–1.05	0.169
Herpes zoster	Steroid dose: low (ref: none) T-1	1.60	1.17–2.19	0.003
	Steroid dose: medium (ref: none) T-1	2.02	1.41–2.89	<0.001
	Steroid dose: high (ref: none) T-1	3.14	2.23–4.42	<0.001
	Sex: female (ref: male)	0.89	0.65–1.22	0.475
	Age	1.01	1.00–1.02	0.057
	Immunosuppressants T-1	1.61	1.25–2.07	<0.001
	Antimalarial T-1	1.07	0.85–1.36	0.558
Hypertension	Steroid dose: low (ref: none) T-1	1.15	1.03–1.29	0.011
	Steroid dose: medium (ref: none) T-1	1.23	1.07–1.42	0.004
	Steroid dose: high (ref: none) T-1	1.60	1.38–1.85	<0.001
	Sex: female (ref: male)	0.85	0.75–0.97	0.014
	Age	1.05	1.05–1.05	<0.001
	Immunosuppressants T-1	1.19	1.07–1.32	0.002
	Antimalarial T-1	0.93	0.84–1.02	0.125
İnfluenza	Steroid dose: low (ref: none) T-1	3.20	1.46–6.98	0.004
	Steroid dose: medium (ref: none) T-1	4.60	1.99–10.62	<0.001
	Steroid dose: high (ref: none) T-1	5.73	2.43–13.50	<0.001
	Sex: female (ref: male)	0.76	0.38–1.52	0.434
	Age	1.02	1.00–1.04	0.068
	Immunosuppressants T-1	0.98	0.55–1.75	0.957
	Antimalarial T-1	0.82	0.46–1.45	0.494
Osteonecrosis	Steroid dose: low (ref: none) T-1	1.82	1.10–3.01	0.020
	Steroid dose: medium (ref: none) T-1	2.43	1.39–4.24	0.002
	Steroid dose: high (ref: none) T-1	4.13	2.44–6.98	<0.001
	Sex: female (ref: male)	1.14	0.68–1.91	0.625
	Age	1.00	0.99–1.02	0.443
	Immunosuppressants T-1	1.47	1.00–2.15	0.052
	Antimalarial T-1	0.95	0.66–1.38	0.799
Osteoporosis	Steroid dose: low (ref: none) T-1	2.15	1.76–2.62	<0.001
	Steroid dose: medium (ref: none) T-1	3.08	2.47–3.83	<0.001
	Steroid dose: high (ref: none) T-1	5.11	4.11–6.36	<0.001
	Sex: female (ref: male)	2.20	1.70–2.85	<0.001
	Age	1.05	1.05–1.06	<0.001
	Immunosuppressants T-1	1.16	0.99–1.37	0.068
	Antimalarial T-1	0.90	0.77–1.05	0.187
Pneumonia	Steroid dose: low (ref: none) T-1	1.79	1.54–2.08	<0.001
	Steroid dose: medium (ref: none) T-1	2.12	1.77–2.54	<0.001
	Steroid dose: high (ref: none) T-1	3.14	2.62–3.76	<0.001
	Sex: female (ref: male)	0.95	0.80–1.12	0.516
	Age	1.04	1.03–1.04	<0.001
	Immunosuppressants T-1	1.08	0.95–1.24	0.243
	Antimalarial T-1	0.82	0.72–0.93	0.002

# Glucocorticosteroids enhance replication of respiratory viruses: effect of adjuvant interferon

Belinda J. Thomas<sup>1,2,3</sup>, Rebecca A. Porritt<sup>2,3</sup>, Paul J. Hertzog<sup>2,3</sup>, Philip G. Bardin<sup>1,2,3\*</sup> & Michelle D. Tate<sup>2,3\*</sup>

<sup>1</sup>Monash Lung and Sleep, Monash Medical Centre, Clayton, Victoria, 3168, Australia, <sup>2</sup>Centre for Innate Immunity and Infectious Diseases, MIMR-PHI Institute of Medical Research, Clayton, Victoria, 3168, Australia, <sup>3</sup>Monash University, Clayton, Victoria, 3168, Australia.

- 1. İnsan hava yolu hücrelerine deneysel olarak steroid uygulanmış
- Daha sonra Rinovirus ve İnfluenza A virüs'e maruz bırakılmış, steroid tedavisinin doğal antiviral genlerin ekspresyonunu azaltarak, viral replikasyonu artırdığı gösterilmiş
- 2. İnfluenza A virüs enfeksiyonu öncesi intranazal CS uygulanmış farelerde virüs replikasyonlarının çoğaldığı, hava yolunda daha ciddi enflamasyon görüldüğü saptanmış

**Table 2** Recommended Adult Immunization Schedule by Medical Condition or Other Indication, United States, 2024

Always use this table in conjunction with Table 1 and the Notes that follow. Medical conditions or indications are often not mutually exclusive. If multiple medical conditions or indications are present, refer to guidance in all relevant columns. See Notes for medical conditions or indications not listed.

VACCINE	Pregnancy	Immunocompromised (excluding HIV infection)	HIV infection CD4 percentage and count		Men who have sex with men	Asplenia, complement deficiency	Heart or lung disease	Kidney failure, End-stage renal disease or on dialysis	Chronic liver disease; alcoholism <sup>a</sup>	Diabetes	Healthcare Personnel <sup>b</sup>	
			<15% or <200mm <sup>3</sup>	≥15% and ≥200mm <sup>3</sup>								
COVID-19		See Notes										
IIV4 or RIV4		1 dose annually										
LAIV4					1 dose annually if age 19–49 years		1 dose annually if age 19–49 years					
RSV	Seasonal administration. See Notes	See Notes			See Notes							
Tdap or Td	Tdap: 1 dose each pregnancy	1 dose Tdap, then Td or Tdap booster every 10 years										
MMR	*											
VAR	*				See Notes							
RZV		See Notes										
HPV	*	3 dose series if indicated										
Pneumococcal												
HepA												
Hep B	See Notes											
MenACWY												
MenB												
Hib		HSCT: 3 doses <sup>c</sup>					Asplenia: 1 dose					
Mpox	See Notes				See Notes							

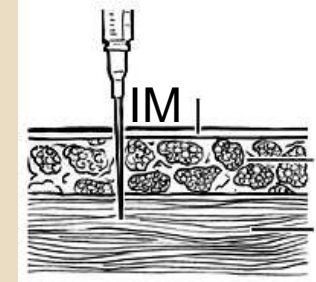
  Recommended for all adults who lack documentation of vaccination, **OR** lack evidence of immunity  
  Not recommended for all adults, but recommended for some adults based on either age **OR** increased risk for or severe outcomes from disease  
  Recommended based on shared clinical decision-making  
  Recommended for all adults, and additional doses may be necessary based on medical condition or other indications. See Notes.  
  Precaution: Might be indicated if benefit of protection outweighs risk of adverse reaction  
  Contraindicated or not recommended <sup>a</sup>Vaccinate after pregnancy, if indicated  
  No Guidance/ Not Applicable

# İnfluenza Aşısı

- CDC herkese her yıl öneriyor
- Risk grupları
  - *Kronik akciğer hastalığı*
  - *Kalp hastalıkları (grip sonrası MI riski yüksek)*
  - *KRY*
  - *İmmünsuprese hastalar*
  - *HIV*
  - *Sağlık çalışanı*
  - *Seyahat*
  - *Gebeler (doğum sonrası 6 ay bebeği de korur)*

Neden her yıl aşı?

1. Her yıl dolaşan virüs değişir
2. Zamanla antikor yanıtı azalır



**Original article:**

**INFLUENCE OF CORTICOSTEROID THERAPY ON THE SERUM ANTIBODY RESPONSE TO INFLUENZA VACCINE IN ELDERLY PATIENTS WITH CHRONIC PULMONARY DISEASES**

Sumito Inoue\*, Yoko Shibata, Noriaki Takabatake, Akira Igarashi, Shuichi Abe, Isao Kubota

- 2004-2005 Yılları arasında, 48 kronik akciğer hastalığı olan hasta
  - 20 Hasta, steroid almamakta
  - 11 Hasta, oral steroid ortalama doz: 10 mg/ gün (2.5–25 mg/gün), prednizolon eş değeri
  - 17 Hasta inhale steroid ortalama inhalasyon dozu: 800 µg/g (400–1600 µg/g), budesonid eş değer
- İnfluenza aşısı sonrası hemagglütinasyon inhibisyon değeri ölçülmüş

**Table 2:** The ratio of seroconversion or seroprotection after vaccination

seroconversion or seroprotection	Ratios			p values		
	A control	B oral CS	C inhaled CS	A vs B	A vs C	B vs C
HA1	19/20	10/11	16/17	0,6573	0,9058	0.7475
HA2	20/20	10/11	17/17	0,1705	ND	0.2055
HB	9/20	6/11	14/17	0.6109	0.0196	0.1117

Numbers are those responding (seroconversion or seroprotection) / total vaccinated. Response ratios are evaluated by the Chi-square test. CS: corticosteroid. ND: p value for control vs inhaled corticosteroid was not calculated because all subjects were positive for seroconversion or seroprotection

Etkili bulunmuş

**Table 2** Recommended Adult Immunization Schedule by Medical Condition or Other Indication, United States, 2024

Always use this table in conjunction with Table 1 and the Notes that follow. Medical conditions or indications are often not mutually exclusive. If multiple medical conditions or indications are present, refer to guidance in all relevant columns. See Notes for medical conditions or indications not listed.

VACCINE	Pregnancy	Immunocompromised (excluding HIV infection)	HIV infection CD4 percentage and count		Men who have sex with men	Asplenia, complement deficiency	Heart or lung disease	Kidney failure, End-stage renal disease or on dialysis	Chronic liver disease; alcoholism*	Diabetes	Healthcare Personnel <sup>†</sup>	
			<15% or <200mm <sup>3</sup>	≥15% and ≥200mm <sup>3</sup>								
COVID-19		See Notes										
IIV4 or RIV4	1 dose annually											
LAIV4					1 dose annually if age 19–49 years		1 dose annually if age 19–49 years					
RSV	Seasonal administration. See Notes	See Notes					See Notes					
Tdap or Td	Tdap: 1 dose each pregnancy	1 dose Tdap, then Td or Tdap booster every 10 years										
MMR	*											
VAR	*			See Notes								
RZV		See Notes										
HPV	*	3 dose series if indicated										
Pneumococcal												
HepA												
Hep B	See Notes							Age ≥ 60 years				
MenACWY												
MenB												
Hib		HSCT: 3 doses <sup>‡</sup>				Asplenia: 1 dose						
Mpox	See Notes				See Notes						See Notes	

■ Recommended for all adults who lack documentation of vaccination, **OR** lack evidence of immunity  
■ Not recommended for all adults, but recommended for some adults based on either age **OR** increased risk for or severe outcomes from disease  
■ Recommended based on shared clinical decision-making  
■ Recommended for all adults, and additional doses may be necessary based on medical condition or other indications. See Notes.  
■ Precaution: Might be indicated if benefit of protection outweighs risk of adverse reaction  
■ Contraindicated or not recommended \*Vaccinate after pregnancy, if indicated  
■ No Guidance/ Not Applicable

# RSV AŞISI

- FDA 2023 yılında, 60 yaş üstü için

rekombinant adjuvan RSV (Arexvy) ve nonadjuvan rekombinan nonadjuvan RSV aşısı ( Abrysvo) onaylamıştır

- CDC hastaların risk durumu ve etkene maruziyet olasılığı gibi durumları gözetererek uygulamayı hekim ve hastanın ortak kararına bırakmıştır
- Uygun zaman RSV sezonundan önce tek dozdur
- Ancak Covid salgını sonrası mevsimsel dağılımlar değiştiği için her zaman uygulanabilir

## Riskli Grup:

- .Kistik Fibroz
- .Astım
- .Bağışıklığı kırılmış hastalar
- .Kardiyopulmoner hastalığı olanlar
- .Kronik akciğer hastalığı olanlar
- .Bakım evinde kalanlar



# RSV AŞISI

- RSV ve influenza aşısı birlikte uygulanabilir ancak aşuya karşı koruyucu antikor titreleri azalabilir
- Orta veya ciddi akut enfeksiyonu olanlarda aşı geciktirilmelidir
- Bebeklerde ciddi RSV enfeksiyonunu engellemek için gebelere 32. haftadan – 36 hafta+ 6 güne dek 1 doz RSV aşısı ( Abrysvo) önerilebilir

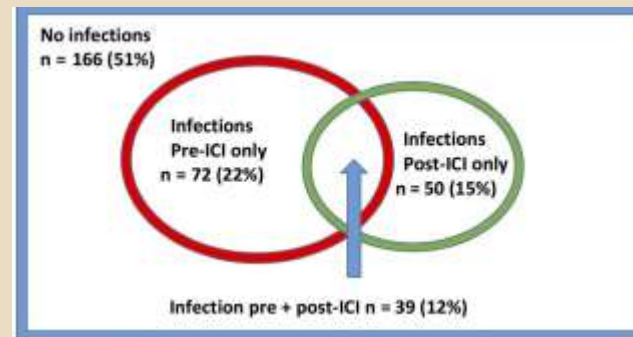
# Hematoloji ve Onkoloji Hastalarında

- Hematoloji,onkoloji hastalarında tedavi öncesi hazırlık aşamasında steroidler kullanılıyor
- Özellikle «**Kontrol Noktası İnhibitör Tedavileri (Check-point İnhibitör)**» bazı kanser türlerinde kullanılmaktadır ve bu tedavi protokollerinde 1-2 mg/kg/güne eş prednol önerilmekte, bazen 4-8 haftaya kadar tedavi uzamakta veya beraberinde infliximab, mikofenolat gibi tedaviler de almaktadırlar
- Bu tedaviyi alan hastalarda 1 yıl içinde bakteriyel enfeksiyonlar % 18-27 arası sık görülmektedir.
- Steroid etkisi ?

## Characteristics and risk factors for microbial infections during cancer immune checkpoint therapy

Yada Kanjanapan<sup>1,2</sup> | Desmond Yip<sup>1,2</sup>

- 327 Hasta  
( % 47 melanom, % 36 küçük hücre dışı akciğer kanseri )
- % 77 anti-PD(L)1 antikoru
- % 14 anti-PD(L)1 ve anti-CTLA4 antikor kombinasyon tedavisi
- % 9 anti-CTLA4 antikor
- % 27 (n=89) enfeksiyon hastalığı gelişti



Infection type	Organism	Pre-Immunotherapy	Post-immunotherapy
Cutaneous		109 (32%)	47 (24%)
Bacterial	<i>Staphylococcus aureus</i>	55	18
	Mixed anaerobic bacteria	12	9
	<i>Enterobacter</i> species	6	3
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3	3
	<i>Streptococcus</i> species	3	1
	<i>Escherichia coli</i>	2	0
Fungal	<i>Candida</i> species	7	5
Viral	HSV/VZV	6	4
Respiratory		86 (26%)	57 (29%)
Bacterial	<i>Staphylococcus aureus</i>	13	11
	Mixed anaerobic bacteria	13	5
	<i>Haemophilus influenzae</i>	10	5
	<i>Enterobacter</i> species	7	1
	<i>Streptococcus pneumoniae</i>	4	2
	<i>Klebsiella pneumoniae/oxytoca</i>	4	0
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	2	5
	PIP	2	3
	<i>Escherichia coli</i>	1	4
	<i>Moraxella catarrhalis</i>	1	1
Fungal	<i>Candida albicans</i>	10	12
	<i>Aspergillus</i> species	2	1
Viral	RSV, H1N1, Rhinovirus, Adenovirus	4	3
	HSV	2	0
Gastrointestinal		12 (4%)	8 (4%)
Bacterial	<i>Campylobacter</i> species	2	1
	<i>Escherichia coli</i>	1	1
	<i>Salmonella typhimurium</i>	1	0
	<i>Enterococcus faecium</i>	0	1
	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	0	1
	<i>Aspergillus fumigatus</i>	1	0
Fungal	<i>Candida</i> species	3	1
Viral	CMV	0	0
	HSV1	0	1

## ORIGINAL RESEARCH

## Characteristics and risk factors for microbial infections during cancer immune checkpoint therapy

Yada Kanjanapan<sup>1,2</sup> | Desmond Yip<sup>1,2</sup>

- Genelde solunum, üriner sistem ve kutanöz enfeksiyon ortaya çıkmış
- 67 yaş üstü olmak riskli bulunmuş
- Ancak steroid kullanımının herhangi etkisi saptanmamış

Characteristics	Category	Infection post-ICI (n = 89)	No infection post-ICI (n = 238)	p-value
Age	Median (range)	69 (24-94)	66 (26-93)	0.07
Gender	Male	57 (64%)	138 (58%)	0.38
	Female	32 (37%)	100 (42%)	
Tumor type	Melanoma (cutaneous)	36 (40%)	119 (50%)	0.03
	Lung (non-small cell)	32 (36%)	87 (37%)	
	Genitourinary	14 (16%)	15 (6%)	
	Gynecological	3 (3%)	1 (<1%)	
	Head and neck	3 (3%)	3 (1%)	
	Non-cutaneous melanoma	1 (1%)	2 (1%)	
	Breast	0 (0%)	3 (1%)	
	Merkel cell carcinoma	0 (0%)	2 (1%)	
	Mesothelioma	0 (0%)	3 (1%)	
	Sarcoma	0 (0%)	3 (1%)	
	Treatment stage	Localized Disease	4 (4%)	
Metastatic Disease		85 (96%)	222 (93%)	
Treatment type	Anti-PD(L)1	74 (83%)	179 (75%)	0.48
	Anti-CTLA4	5 (6%)	23 (10%)	
	Anti-PD(L)1 + antiCTLA4	10 (11%)	36 (15%)	
Treatment duration	Cycles received	7 (1-98)	5 (1-71)	0.38
Corticosteroid	Corticosteroid for immune-related adverse events	46 (52%)	103 (43%)	0.21
Comorbidities	Diabetes	6 (7%)	29 (12%)	0.23
	Charlson comorbidity index <sup>(9)</sup> - median (range)	9 (4-14)	9 (2-15)	0.09

**PREVENTION OF HERPES SIMPLEX VIRUS (HSV) AND VARICELLA ZOSTER VIRUS (VZV) REACTIVATION OR DISEASE**

[See Antiviral Agents \(FEV-C\)](#) for dosing, spectrum, and specific comments/cautions

For CMV prophylaxis, [see INF-4](#). For HBV, HCV, and HIV prophylaxis, [see INF-5](#)

Overall Infection Risk in Patients with Cancer <sup>a</sup>	Disease/Therapy Examples	Minimum Duration of Antiviral Prophylaxis
Low	<ul style="list-style-type: none"> <li>Standard chemotherapy regimens for solid tumors</li> </ul>	No prophylaxis unless prior HSV episode; if needed, treat during active therapy including periods of neutropenia. During active therapy including periods of neutropenia
Intermediate	<ul style="list-style-type: none"> <li>Autologous HCT</li> <li>Lymphoma<sup>c</sup></li> <li>Multiple myeloma<sup>c</sup></li> <li>CLL<sup>c</sup></li> <li>Purine analog therapy (eg, fludarabine)</li> </ul>	HSV prophylaxis <sup>k</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consider during active therapy and possibly longer depending on degree of immunosuppression</li> </ul> VZV prophylaxis <sup>l</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Consider for at least 6–12 months after autologous HCT</li> </ul>
High	<ul style="list-style-type: none"> <li>Acute leukemia</li> </ul>	HSV prophylaxis during active therapy including periods of neutropenia <sup>k</sup>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proteasome inhibitors</li> </ul>	VZV prophylaxis during active therapy including periods of neutropenia <sup>l</sup>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Alemtuzumab therapy</li> <li>Allogeneic HCT</li> <li>GVHD requiring steroid treatment</li> </ul>	HSV prophylaxis <sup>k</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Minimum of 2 months after alemtuzumab and until CD4 <math>\geq</math>200 cells/mcL</li> </ul> VZV prophylaxis <sup>l</sup> <ul style="list-style-type: none"> <li>Prophylaxis should be considered for at least 1 year after allogeneic HCT</li> </ul>

KEY: CLL = chronic lymphocytic leukemia, GVHD = graft-versus-host disease, HCT = hematopoietic cell transplant

Doz kaldırılmış

# Riski Azaltmaya Yönelik Önlemler

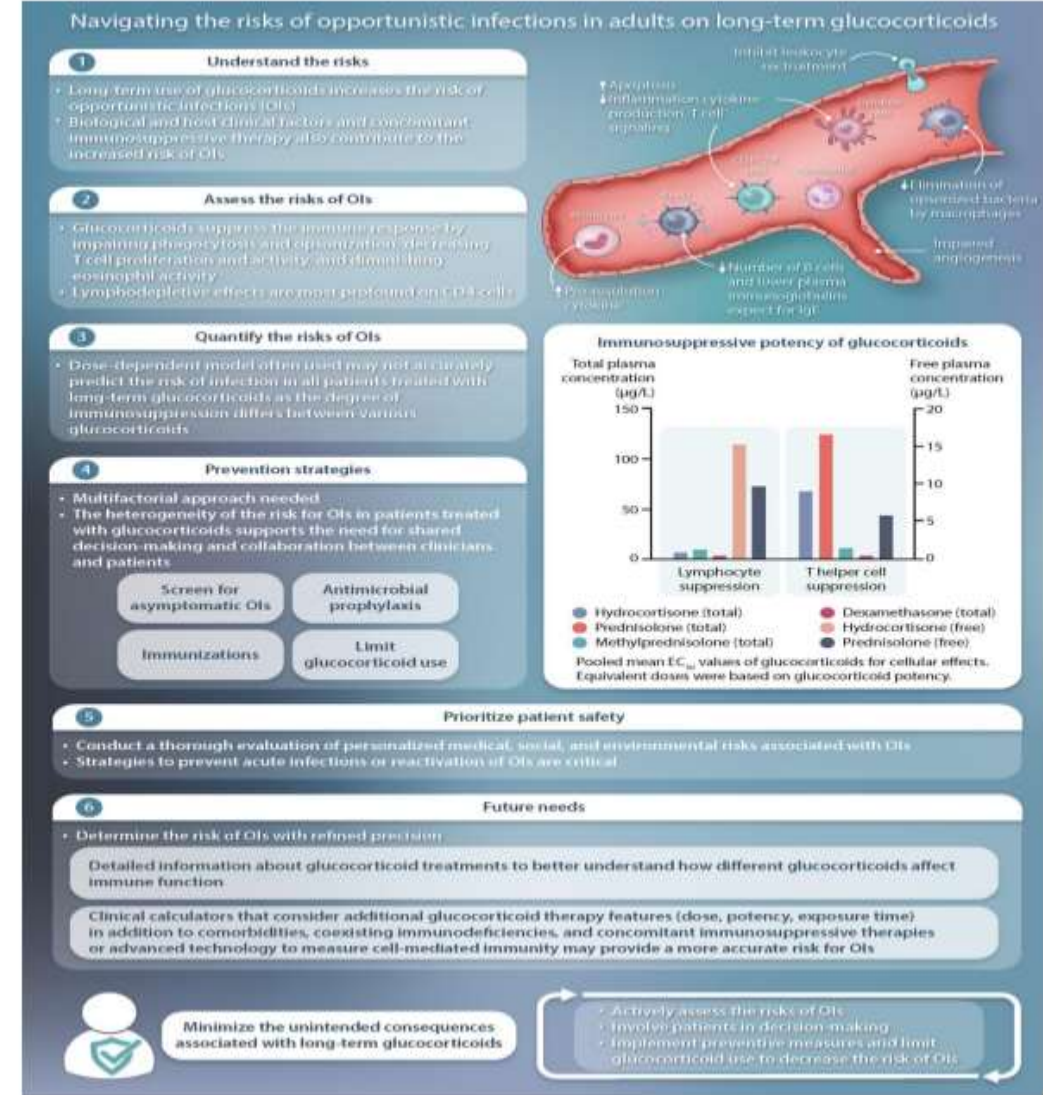
- Mümkün olduğunda, glukokortikoidler sistemik yerine lokal olarak uygulanmalıdır;

topikal kortikosteroidler, intraartiküler uygulama, inhale tedavi ve bağırsak inflamasyonu için yüksek ilk geçiş metabolizmasına sahip oral ajanların (budesonid) kullanımı gibi

- Alternatif gün dozu; Günaşırı verilen kısa etkili preparatların (prednizon gibi) kullanılmasıyla enfeksiyon riski önemli ölçüde azaltılabilir
- Steroid dozunu etkileyecek ilaçlar dikkate alınmalıdır
- Altta yatan hastalığın tedavisi kontrol edilmelidir
- Maruziyet miktarı ölçülerek kesilme zamanı yakın takip edilmelidir

# Riski Azaltmaya Yönelik Önlemler

- Hastaların semptomları yakın takip edilmelidir
- Maruziyet ve risk anında profilaksi için değerlendirilmelidir
- Riskli etkenlerden korunabilir ajanlara karşı aşılmalıdır



# Steroid Alanlarda Aşılama

- Genellikle 14 günden uzun süre,  $\geq 20$  mg/gün prednizon veya eşdeğeri doz «yüksek doz» kabul edilir ve canlı aşı önerilmez ( $\geq 40$  mg/g , 7 günden uzun)
- 14 günden uzun süre yüksek doz steroid kullanımı kesildikten 1 ay sonrasına ertelenmelidir
- Tekrar immünsupressif tedaviye canlı aşı uygulaması sonrası 1 ay, diğer aşılarında 2 hafta beklenmelidir
- Ancak kronik enflamatuvar durumdan dolayı tedavi ihtiyacı olanlarda bu nedenle tedavi gecikmemelidir



# Steroid Alanlarda Aşılama

Eğer tedavi süresi kısa süreli yani <14 gün

Veya düşük veya orta düzey doz ( <20 mg/gün prednizon veya eş değeri)

Uzun süreli ama kısa etkili, gün aşırı (alternate day) tedavi şekli

Fizyolojik dozlarda idame tedavisi ise

Lokal veya inhale steroid ise

Canlı aşı verilmesinin sakıncası yoktur  
İmmün baskılanmış kabul edilmezler  
Rutin aşılamaya önerileri geçerlidir



*"Ey kahraman Türk kadını,  
sen yerde sürünmeye değil,  
omuzlar üzerinde göklere yükselmeye layıksın."*

*K. Atatürk*



■ Teşekkür ederim