

Herpes İnfeksiyonları Polyoma Virusları

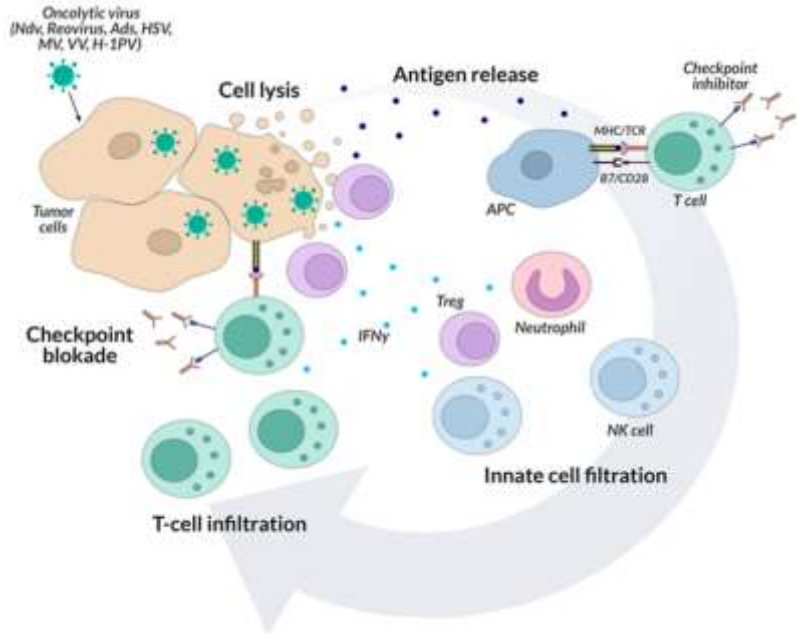
KLİMİK Kongresi
07.03.2024



Seniha BAŞARAN
İstanbul Tıp Fakültesi
İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji AD

Biyolojik Ajanlar

Kanser



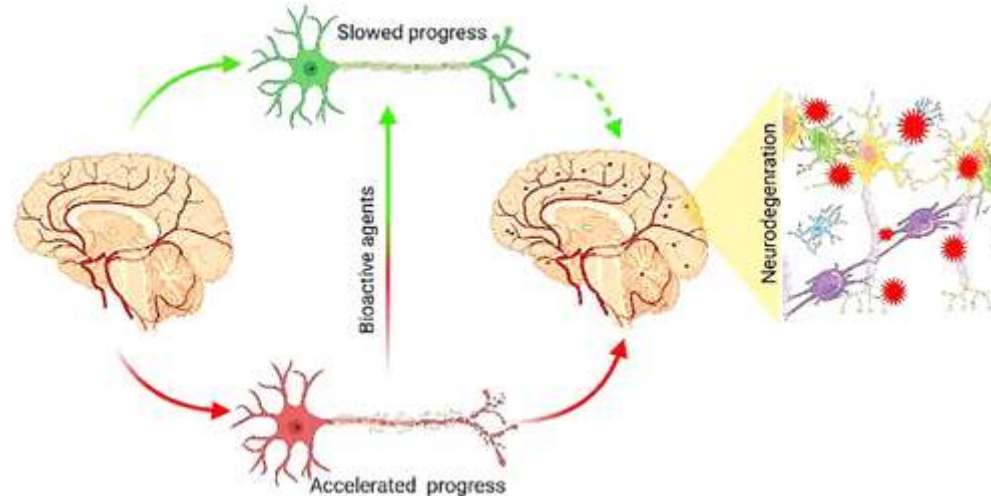
Otoimmün hastalıklar

BIOLOGIC AGENTS → TREAT INFLAMMATORY DISORDERS



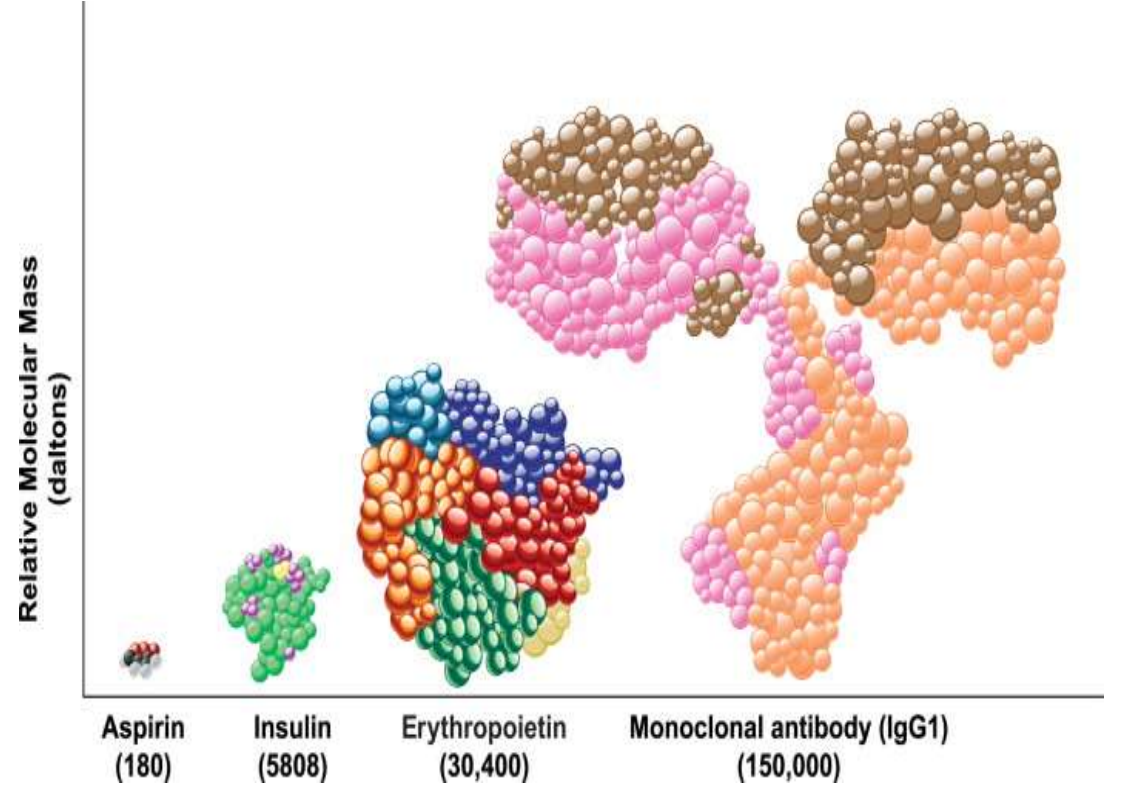
1. TUMOR NECROSIS FACTOR (TNF) BLOCKERS
2. INTERLEUKIN (IL) INHIBITORS

Nörodegeneratif hastalıklar



Biyolojik Ajanlar

- Canlı organizmada üretilmiş veya onun bir parçasını içerirler
- Kompleks, büyük moleküller
- Protein yapıda, immünojen
- Canlılarda DNA rekombinant teknolojisi kullanılarak üretilmektedir

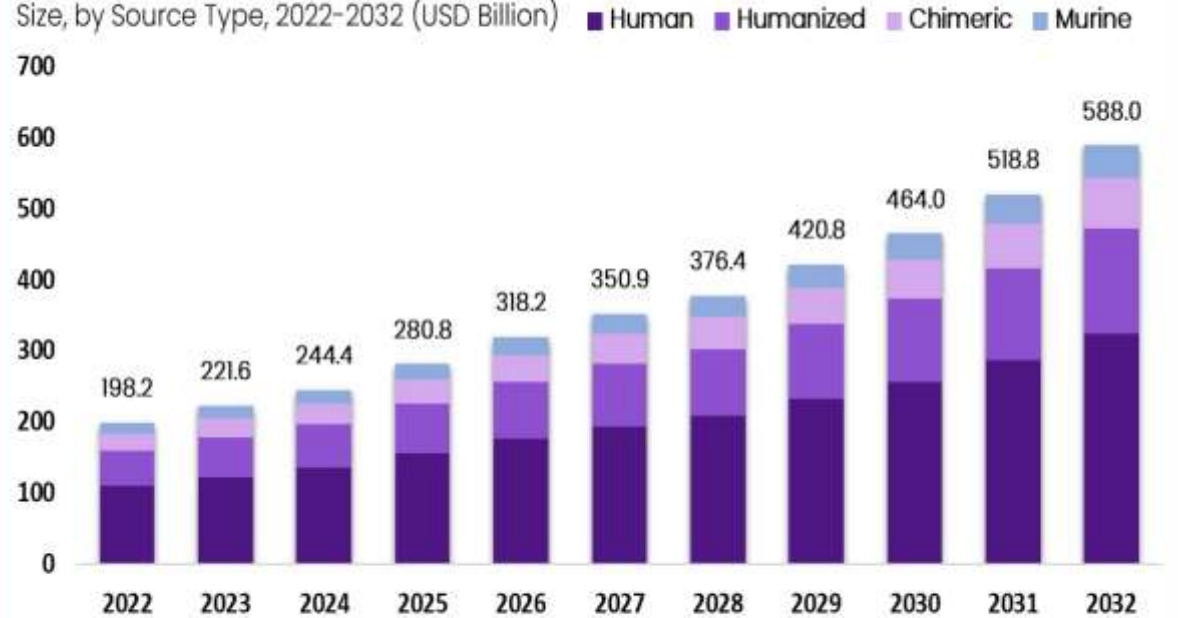


Biyolojik Ajanlar

- >1000 biyolojik ajan geliştirilmekte
- Birçok yeni ajan onay almaktadır
- Her geçen yıl pazar payı artmaktadır

Global Monoclonal Antibodies Market

Size, by Source Type, 2022-2032 (USD Billion)



The Market will Grow
At the CAGR of:

11.8%

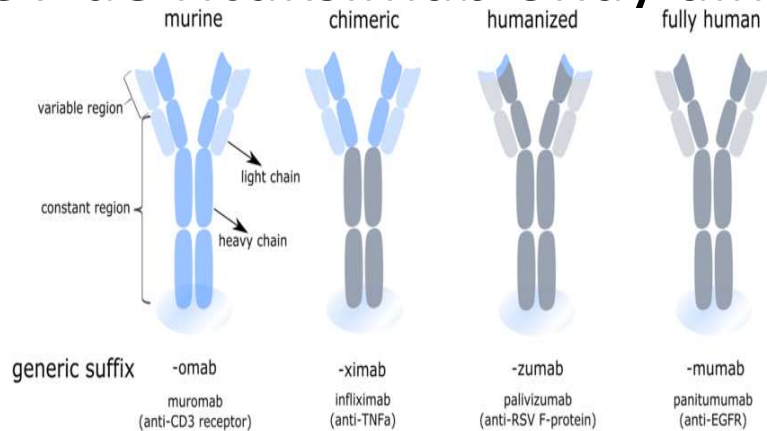
The forecasted market
size for 2032 in USD:

\$588.0B

market.us
THE STOP GROUP FOR THE REPORTS

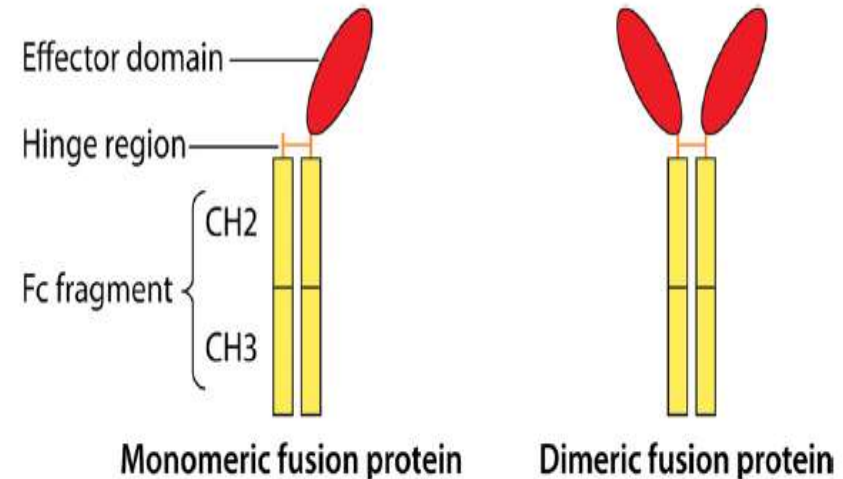
Monoklonal Antikorlar

- IgG temelli antikorlar
- Uzun yarı ömür- Haftalık/ aylık parenteral uygulanma
- 1981'de ilk anti-CD20 keşfi (tositumomab)
- 1997'de rituksimab onay almıştır



Füzyon Proteinleri

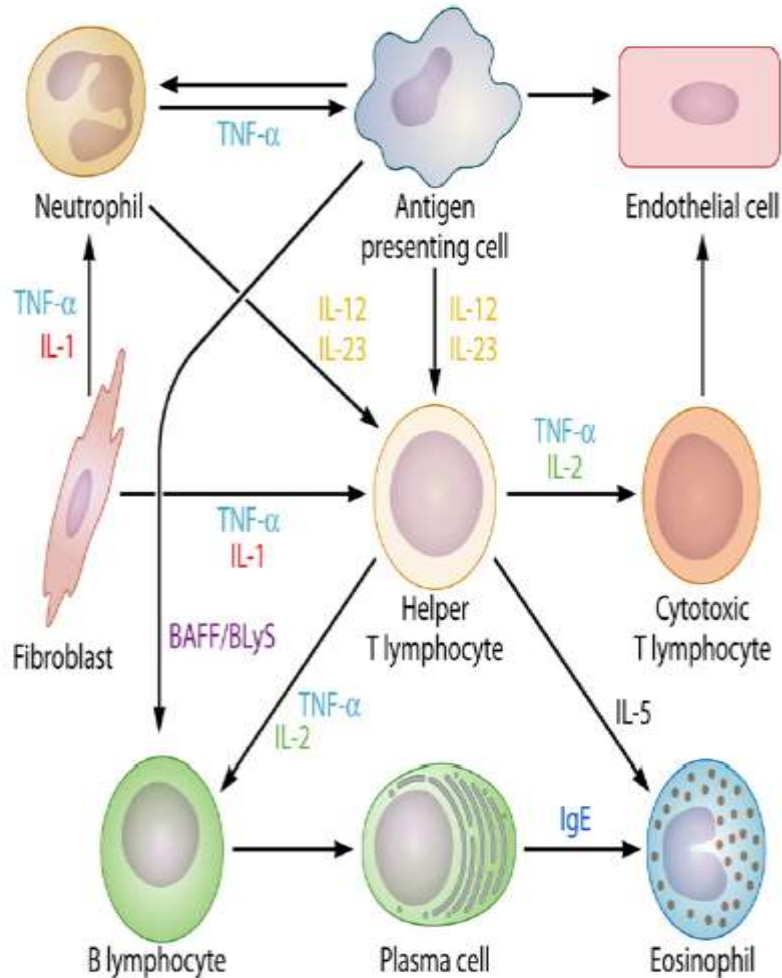
- Monoklonal antikorlardan yapısal olarak farklı
- Bu proteinler genetik mühendislikle yaratılmıştır
- İnsan IgG1 Fc kısmı stabilite, uzun yarı ömür ve yüksek afiniteyi sağlar



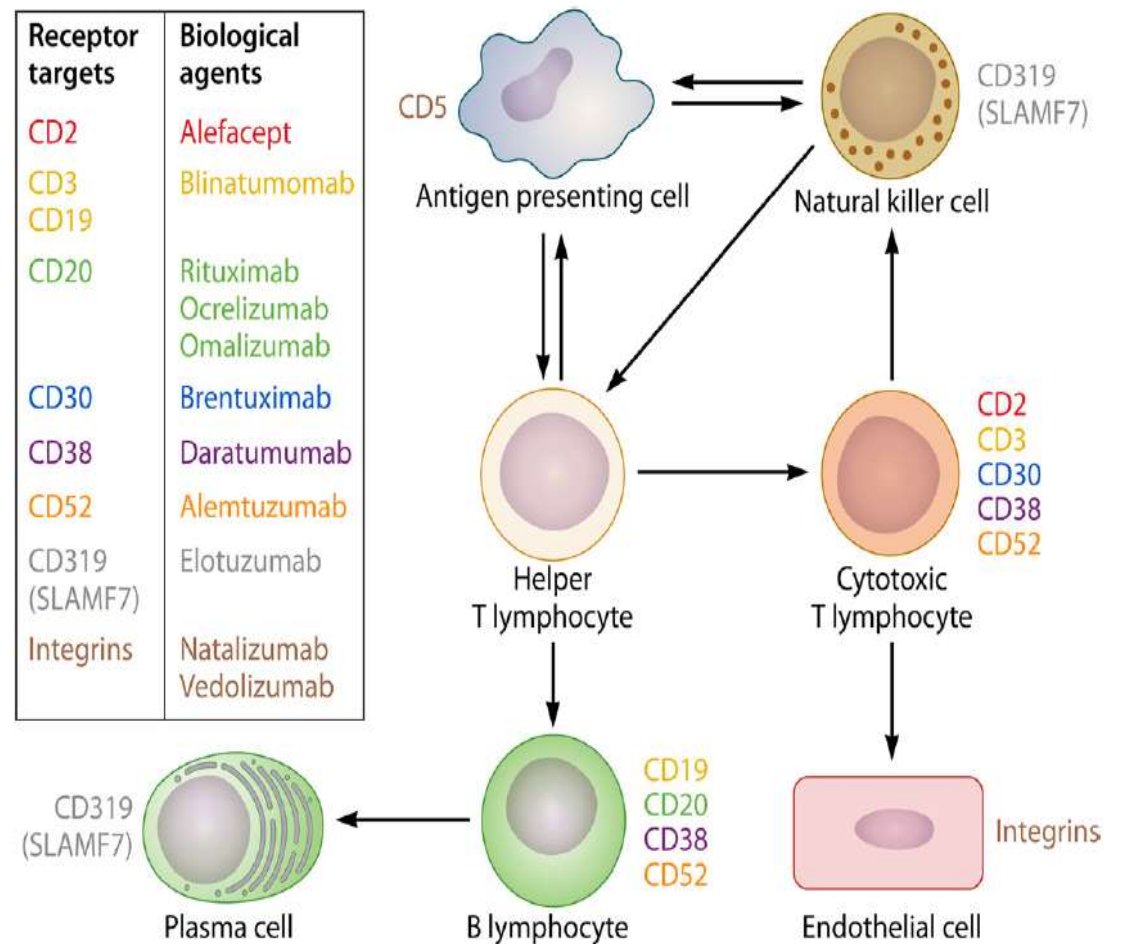
Sitokin Hedefleyenler

Reseptör Hedefleyenler

Cytokine targets	Biological agents
TNF- α	Infliximab Adalimumab Etanercept Golimumab Certolizumab
IL-1	Anakinra
IL-2	Basiliximab
IL-5	Mepolizumab Reslizumab
IL-12/23	Ustekinumab
BAFF/BlyS	Belimumab
IgE	Omalizumab



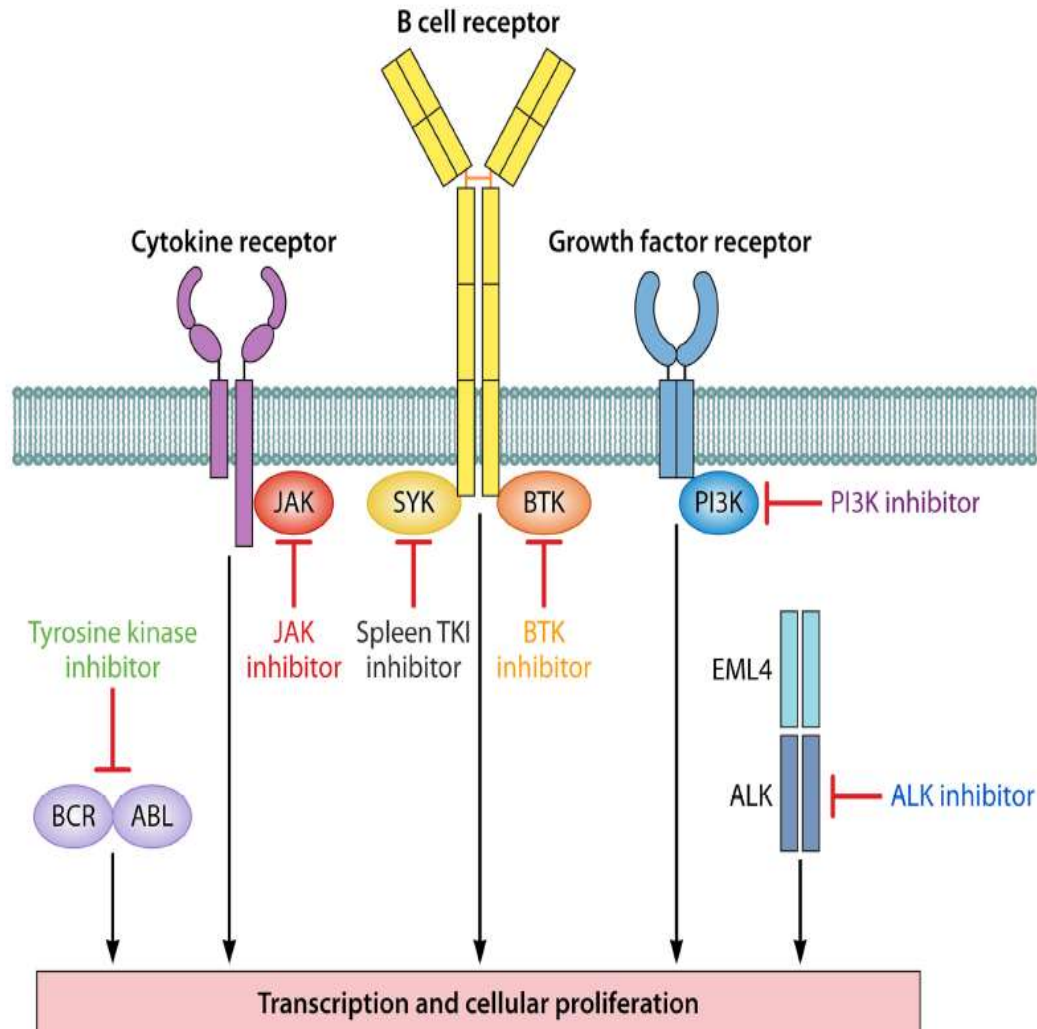
Receptor targets	Biological agents
CD2	Alefacept
CD3	Blinatumomab
CD19	
CD20	Rituximab Ocrelizumab Omalizumab
CD30	Brentuximab
CD38	Daratumumab
CD52	Alemtuzumab
CD319 (SLAMF7)	Elotuzumab
Integrins	Natalizumab Vedolizumab



Küçük Moleküllü Hedef Tedaviler

Enzim Reseptörü Hedefleyenler

Receptor targets	Biological agents
Janus kinase	Tofacitinib Baricitinib Ruxolitinib
Bruton's tyrosine kinase	Ibrutinib Acalabrutinib
BCR-ABL	Imatinib Dasatinib Nilotinib Ponatinib Bosutinib
Anaplastic lymphoma kinase	Crizotinib Ceritinib Alectinib Brigatinib
Phosphoinositide 3-kinase	Idelalisib Copanlisib
Spleen tyrosine kinase	Fostamatinib



Monoklonal Antikorlar ve Küçük Moleküllü Hedef Tedavi İsimlendirme

Type of agent, source	Example (target)	Suffix
MAbs		
Murine	Muromonab (CD3)	-omab
Chimeric	Infliximab (TNF)	-ximab
Humanized	Tocilizumab (IL-6)	-zumab
Human	Adalimumab (TNF)	-umab
Small molecule targeted therapies		
Tyrosine kinase inhibitors	Tofacitinib	-tinib
Proteasome inhibitors	Bortezomib	-zomib
Angiogenesis inhibitors	Pazopanib	-anib
RAF kinase inhibitors ^a	Sorafenib	-rafenib

^aRAF, rapidly accelerated fibrosarcoma.

Olgu

- 55 yaşında, erkek
- Şikayetler
 - Ağızda aftlar – 2 hafta
 - Yutma güçlüğü – 1 hafta
 - İshal (sulu-yumuşak kıvamda günde 5-6 kez) – 1 hafta
 - Aşırı yorgunluk – son 2-3 gün

Olgu

Öykü

- 2 ay önce sağ gözde görmede azalma şikayeti sonrası farklı bir merkezde Vogt-Koyanagi-Harada üveiti tanısı almış
- Bu tanıya yönelik 1 gr/pulse steroid (5 gün) verilmiş ve idame tedavisine 84 mg steroidi azaltma şemasına göre 24 mg prednol almakta
- Beraberinde **adalimumab** 80 mg yükleme sonrası 40 mg haftalık idame tedavisi almaktaymış
- Özgeçmiş – HT (4 yıl), KAH

Olgu

- Hasta Göz Hastalıkları bölümüne yatışından sonra birimizle konsülte edildi
- Fizik muayene patolojik bulguları
 - Dil posteriorunda ve sert damağında eritemli ülsere lezyonlar
 - Dil üzerinde ve orofarenkste beyaz plaklar

İstlenen tetkikler

- Dil sürüntü kültürü
- Ülsere lezyon- HSV ve CMV PCR
- Kan - HSV ve CMV PCR
- Dışkı – mikroskopisi/ kültürü
- Kan kültürü
- Gastoskopi ve kolonoskopi istendi

Olgu

Tetkik Adı	Sonuç	Durum	Birim	Referans Aralığı / Karar Sınırı
WBC	9.99		10 ³ /µl	4.3-10.3
RBC	4.85		10 ⁶ /µL	4.4-5.7
HGB	↓13.4	D	g/dL	13.6-17.2
HCT	↓38.6	D	%	41-53
MCV	↓79.6	D	fL	80.7-95.5
MCH	↓27.6	D	pg	28-33
MCHC	34.7		g/dL	33-36
RDW	↑15.1	Y	%	11-15
PLT	181		10 ³ /µl	155-375
MPV	8.6		fL	7-11.5
PCT	0.16			
PDW	↓8.8	D	fL	9-17
NEUT#	8.31		10 ³ /µl	2.8-11.0
LYMPH#	↓1.08	D	10 ³ /µl	1.2-3.6
EO#	0		10 ³ /µl	0-0.6
BASO#	0.04		10 ³ /µl	0-0.2
MONO#	0.56		10 ³ /µl	0-0.8
NEUT%	↑83.2	Y	%	44-76
MONO%	5.6			3-10
EO%	0		%	0-8
BASO%	0.4		%	0-1
LYMPH%	↓10.8	D		25-40

- Beyaz plaklardan sürüntü kültürü- *Candida albicans*
- Özofajit ön tanısıyla
 - flukonazol 1x800 mg İV yükleme
 - flukonazol 1x400 mg İV idame dozunda başlandı

Olgu

- Kan
 - HSV DNA pozitif
 - CMV DNA 11 000 IU /ml
- Oral ülser sürüntü örneđi
 - HSV DNA pozitif
 - CMV DNA negatif
- Dışkıda PNL yok, kültürde üreme olmadı
- Üç günlük flukonazol tedavisine rağmen odinofajisi devam eden hastanın tedavisine gansiklovir 2 x 5 mg/kg İV eklendi

Olgu

1 hafta sonra

Gastroskopi – Mide kardiya geçişinde hipertrofi, fundus-korpus eritemli, ödemli

- **Patolojik değerlendirme- Mide kardiya biyopsisinde CMV'yle ilişkili viral sitopatik etkiler ve immünohistokimyasal incelemede pozitif immün reaksiyon**
- Sonuç: **CMV enfeksiyonu bulguları içeren aktif kronik inflamasyon**

Kolonoskopi- Normal ileokolon lümen ve mukozası

- **Patolojik değerlendirme- Terminal ileum/sağ-sol kolon /rektum biyopsi - ödemli hafif kronik iltihaplı mukoza, immünohistokimyasal boyama CMV (-)**
 - Mide ve kolon doku PCR – CMV DNA pozitif

Olgu

TANILAR

- Oral kandidyaz
- Herpes stomatiti
- **CMV gastroözofajiti**
- CMV koliti ?????

Sorumlu ajan

- Steroid ??

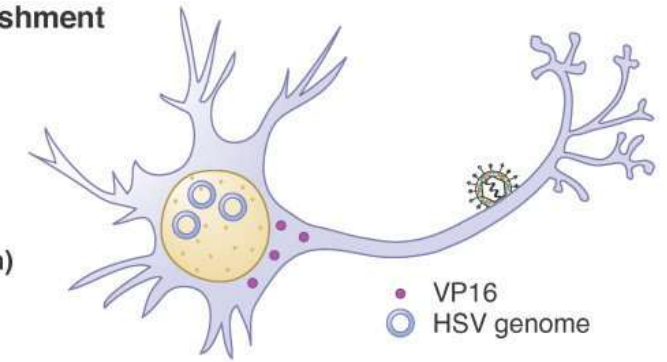
- Adalimumab (anti TNF)??

Herpesviridae Ailesi

<i>Subfamily</i>	<i>Genus</i>	<i>Species</i>	<i>Common name</i>
Alphaherpesvirinae	Simplexvirus	Human herpesvirus 1	Herpes simplex virus 1
		Human herpesvirus 2	Herpes simplex virus 2
	Varicellovirus	Human herpesvirus 3	Varicella-zostervirus
Betaherpesvirinae	Cytomegalovirus	Human herpesvirus 5	Cytomegalovirus
		Roseolovirus	Human herpesvirus 6 Human herpesvirus 7
Gammaherpesvirinae	Lymphocryptovirus Rhadinovirus	Human herpesvirus 4	Epstein-Barr virus
		Human herpesvirus 8	Kaposi's sarcoma associated herpesvirus

Establishment

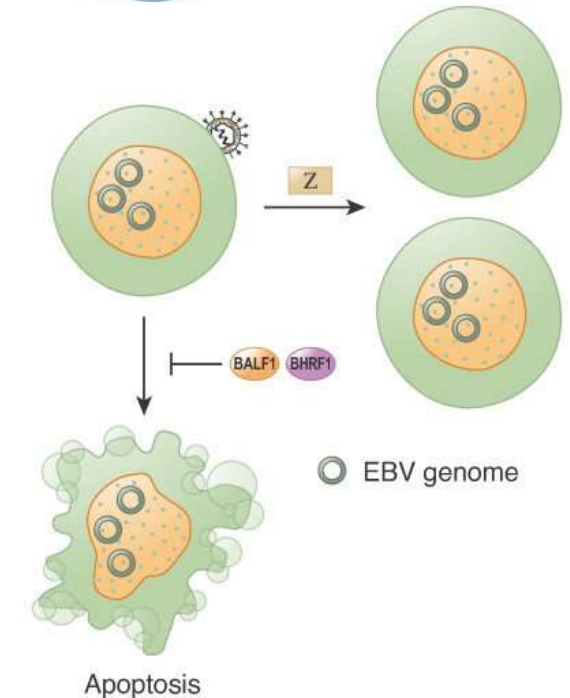
A.
HSV-1
(neuron)



B.
HCMV
(CD34⁺ HSC)



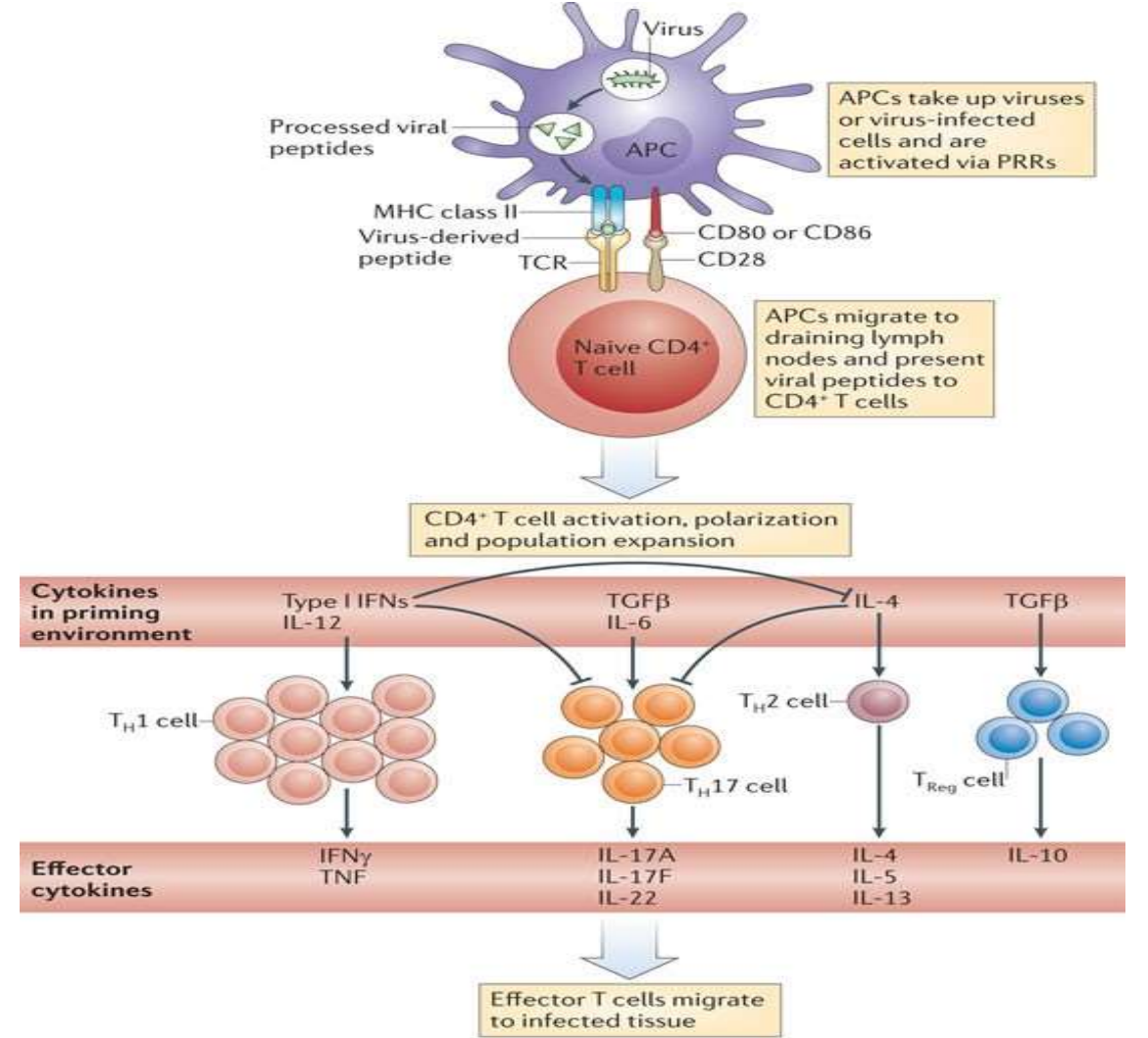
C.
EBV
(B cell)



T Lenfositleri- Herpesviridae Ailesi

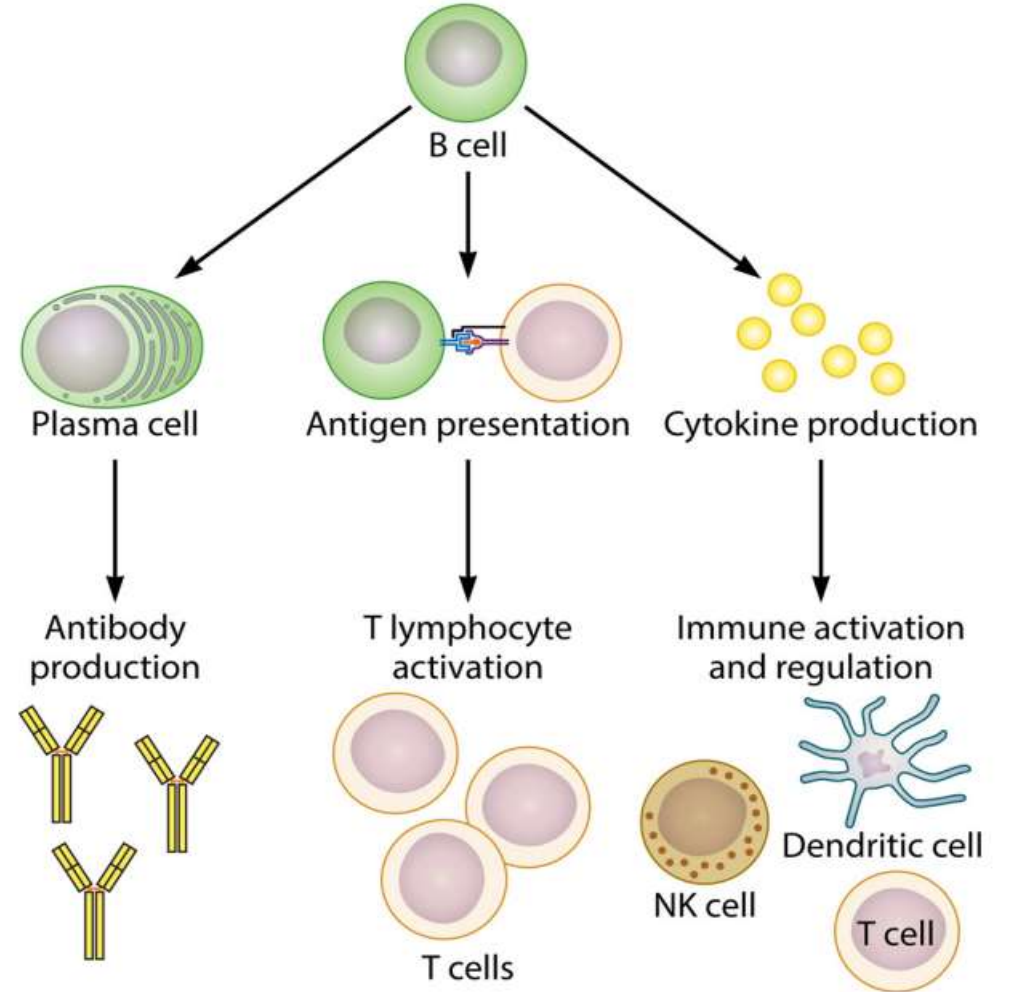
ESAS ROLDE

- Etkenin ganglion düzeyinde tutulmasında
- Epitelde çıkışının sıklığı ve şiddetinin belirleyicisi
- CD4 T lenfositler
 - B lenfosit akitvasyonu
 - İnterferon üretimi
 - TNF- α salınımı
 - CD8 T lenfositlerin uyarılması
 - Apoptozun indüklenmesi
 - Viral replikasyonun azaltılması
- CD8 T lenfositler
 - Virusla infekte hücre ölümü
 - Viral klirensten sorumlu



B Lenfositleri- Herpesviridae Ailesi

- İmmüoglobulin üretimi
 - Antikorlar
 - virusların opsonizasyon ve nötralizasyonunda görevli
 - reaktivasyon sıklığını ve viral saçılımı azaltabilir
- Antijen sunumu- T lenfosit aktivasyonu



TNF-alfa inhibitörü / infliksimab CMV / EBV / JCV

	Serology	Basal		Week 2		Week 6		Week 14	
	Positive (%)	PCR Status	PCR Titer	PCR Status	PCR Titer	PCR Status	PCR Titer	PCR Status	PCR Titer
JCV	ND	0	—	0	—	0	—	0	—
EBV	59/60 (98%)	7/60 (12%)	110 (66-594)	2/60 (3%)	375	0	—	2/60 (3%)	50
CMV	42/60 (70%)	0	—	0	—	0	—	0	—
HHV-6	ND	0	—	0	—	0	—	0	—
HHV-7	ND	0	—	0	—	0	—	0	—
HHV-8	ND	0	—	0	—	0	—	0	—

Positive EBV DNAemia was considered above the cutoff of 40 viral copies/10⁵ PBMC.

Serology = number of positive cases (specific IgG); PCR status = number of positive cases and percentage; PCR titer = median (95% CI) number of viral copies/10⁵ PBMC; ND, not done.

TNF-alfa inhibitörleri - CMV

INTERNAL MEDICINE

CASE REPORT

Cytomegalovirus-induced Infectious Mononucleosis-like Syndrome in a Rheumatoid Arthritis Patient Treated with Methotrexate and Infliximab

Yasuhiro Shimojima¹, Wataru Ishii¹, Masayuki Matsuda¹, Hideyuki Nakazawa²
and Shu-ichi Ikeda¹

MAJOR ARTICLE

Cytomegalovirus Retinitis in a Patient Treated with Anti-Tumor Necrosis Factor Alpha Antibody Therapy for Rheumatoid Arthritis

Georg Haerte,¹ Burkhard J. Manfras,¹ Yvonne de Jong-Hesse,² Heike Wilts,¹ Thomas Mertens,¹ Peter Kern,¹
and Michael Schmitt¹

¹Division of Infectious Diseases and Clinical Immunology, Third Department of Internal Medicine, and Departments of ²Ophthalmology and ³Virology, University Hospital Ulm, Germany

Online Submissions: wjg.wjgnet.com
www.wjgnet.com
wjg@wjgnet.com



World J Gastroenterol 2008 May 14; 14(18): 2912-2914
World Journal of Gastroenterology ISSN 1007-9327
© 2008 WJG. All rights reserved.

CASE REPORT

Cytomegalovirus colitis in a patient with Behcet's disease receiving tumor necrosis factor alpha inhibitory treatment

JOURNAL ARTICLE

Cytomegalovirus Hepatitis Associated with Use of Anti-Tumor Necrosis Factor- α Antibody FREE

Mari Mizuta ✉, Mindy G. Schuster

Clinical Infectious Diseases, Volume 40, Issue 7, 1 April 2005, Pages 1071–1072, <https://doi.org/10.1086/428672>

TNF-alfa inhibitörleri - HSV

Clin Infect Dis. 2009 September 15; 49(6): 924–927. doi:10.1086/605498.

Herpes Simplex Encephalitis during Treatment with Tumor Necrosis Factor- α Inhibitors

Russell D. Bradford^{1,a}, April C. Pettit^{3,a}, Patty W. Wright³, Mark J. Mulligan⁵, Larry W. Moreland⁶, David A. McLain^b, John W. Gnann^{1,2}, and Karen C. Bloch^{3,4}

Fulminant Herpes Simplex Hepatitis Secondary to Adalimumab in Crohn's Disease: A Case Report

Kanika Goel^{id}, Mark Bunker, Anna Balog and Jan F Silverman

Department of Pathology, Allegheny General Hospital, Allegheny Health Network, Pittsburgh, PA, USA.

Journal of Medical Case Reports



Open Access

Case report

Disseminated cutaneous Herpes Simplex Virus-I in a woman with rheumatoid arthritis receiving Infliximab: A case report

Elizabeth Ann Justice*, Sophia Yasmin Khan, Sarah Logan and Paresh Jobanputra

Clinical Medicine Insights: Case Reports

Volume 12: 1–4

© The Author(s) 2019

Article reuse guidelines:

sagepub.com/journals-permissions

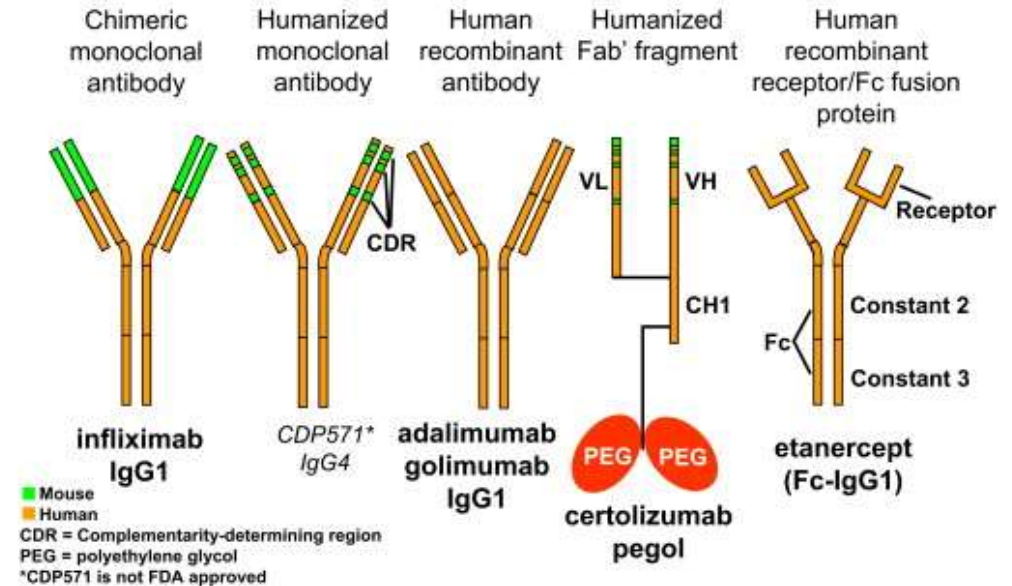
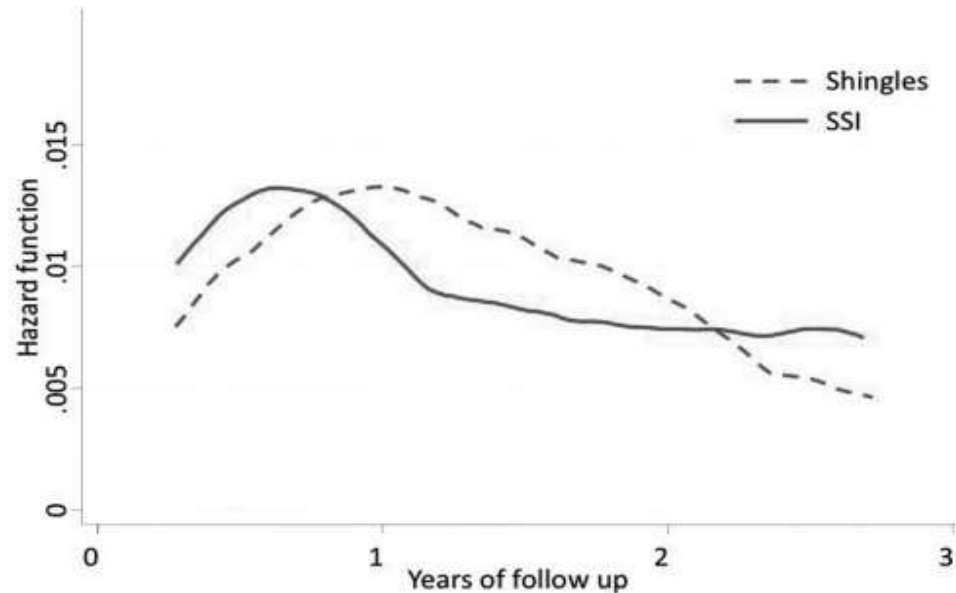
DOI: 10.1177/1179547619858979



TNF-alfa inhibitörleri - VZV

Result	nbDMARD n=3673	All TNF n=11 881	Etanercept n=4139	Infliximab n=3475	Adalimumab n=4267
Follow-up (patient-years)	5417	17 048	6122	4529	6397
Shingles events	45	275	99	91	85
Shingles incidence (/100 patient-years)	0.8 (0.6–1.1)	1.6 (1.4–1.8)	1.6 (1.3–2.0)	2.0 (1.6–2.5)	1.3 (1.1–1.6)
Shingles unadjusted HR	Ref	1.9 (1.4–2.6)	1.7 (1.2–2.5)	2.4 (1.7–3.4)	1.7 (1.2–2.5)
Shingles adjusted HR*	Ref	1.7 (1.1–2.7)	1.7 (1.0–2.7)	2.2 (1.4–3.4)	1.5 (0.9–2.4)

TNF Inhibitors



TNF-alfa inhibitörleri - VZV

Exposures	No. of Events	Person-Years of Exposure	Crude Incidence Rate (95% CI) ^a	Adjusted Hazard Ratio (95% CI) ^b
Rheumatoid arthritis^c				
Nonbiologic DMARD	90	7100	12.7 (10.3-15.6)	1 [Reference]
New users of TNF antagonists	266	22019	12.1 (10.7-13.6)	1.00 (0.77-1.29)
Baseline glucocorticoid use (prednisone equivalents), mg/d				
None	124	11671	10.6 (8.9-12.7)	1 [Reference]
0-< 5	111	8917	12.4 (10.3-15.0)	1.19 (0.92-1.54)
5-<10	61	5609	10.9 (8.5-14.0)	0.99 (0.72-1.35)
≥10	60	2922	20.5 (15.9-26.4)	1.87 (1.37-2.57)
Inflammatory bowel disease^c				
Azathioprine or mercaptopurine ^d	43	4556	9.4 (7.0-12.7)	1 [Reference]
New users of TNF antagonists	26	2292	11.3 (7.7-16.7)	0.79 (0.41-1.53)
Baseline glucocorticoid use (prednisone equivalents), mg/d				
None	21	2706	7.8 (5.1-11.9)	1 [Reference]
0-< 5	7	846	8.3 (3.9-17.4)	0.93 (0.38-2.31)
5-<10	7	1133	6.2 (2.9-13.0)	0.87 (0.37-2.03)
≥10	34	2164	15.7 (11.2-22.0)	1.99 (1.12-3.52)
Psoriasis, psoriatic arthritis, or ankylosing spondylitis^c				
Nonbiologic DMARD	27	3931	6.9 (4.7-10.0)	1 [Reference]
New users of TNF antagonists	18	4081	4.4 (2.8-7.0)	0.63 (0.28-1.43)
Baseline glucocorticoid use (prednisone equivalents), mg/d				
None	28	6262	4.5 (3.1-6.5)	1 [Reference]
0-< 5	9	1146	7.9 (4.1-15.1)	1.70 (0.77-3.72)
5-<10	5	354	14.1 (5.9-33.9)	3.33 (1.27-8.72)
≥10	3	250	12.0 (3.9-37.3)	3.32 (0.98-11.16)
Across all disease indications				
Nonbiologic DMARD	160	15586	10.3 (8.8-12.0)	1 [Reference]
New users of TNF antagonists	310	28392	10.9 (9.8-12.2)	1.09 (0.88-1.36)
Baseline glucocorticoid use (prednisone equivalents), mg/d				
None	173	20639	8.4 (7.2-9.7)	1 [Reference]
0-<5	127	10909	11.6 (9.8-13.9)	1.37 (1.08-1.72)
5-<10	73	7096	10.3 (8.2-12.9)	1.18 (0.89-1.56)
≥10	97	5335	18.2 (14.9-22.2)	2.13 (1.64-2.75)

- 1997-2007 yılları arası ABD'de çok merkezli, kohort çalışma
- Anti-TNF (n=33,324)
- DMARDs (nonbiologic disease-modifying antirheumatic drugs) (n=25,742)

TNF-alfa inhibitörleri

Table 2
Biologic agents and herpesvirus risk

Pharmacologic Agent	HSV/VZV/CMV Risks	Prophylaxis/Monitoring/Comments
<i>TNF-α Inhibitors</i>		
TNF- α inhibitors Adalimumab Certolizumab Etanercept Golimumab Infliximab	Yes, but HZ risk may depend on concomitant use of steroids	No current recommendations for routine antiviral prophylaxis or for monitoring of CMV reactivation


B Lenfosit İnhibitörleri

Ritüksimab- kimerik, 1. jenerasyon

- RA, MS, ITP, SLE ve **Wegener hast**
- Lenfoma- NHL, folikuler
- GvHD, PTLD (post transplant lenfoproliferatif hastalık)

Okrelizumab- humanize, 2. jenerasyon

- MS, RA, SLE, NHL
- Hipogamaglobulinemi olabilir
- Plazma hücreleri ve hafıza B lenfositleri daha az etkilenir
- Dolaylı olarak T lenfositleri de etkilenir
- T lenfositlerin %3-5'inde CD20 ekspresyonu var
 - MS remisyonunda etkili

Pharmacologic Agent	HSV/VZV/CMV Risks	Prophylaxis/Monitoring/Comments
<i>Agents Targeting B Cells</i>		
Anti-CD20 agents	Yes; most notable with HZ	Consider antiviral prophylaxis for HZ, depending on other concomitant immunosuppression No current recommendations for routine monitoring of CMV reactivation
Obinutuzumab		
Ocrelizumab		
Ofatumumab		
Rituximab		
⁹⁰ Y-ibritumomab tiuxetan		

Rutin profilaksi önerisi yok

B Lenfosit İnhibitörleri

CD30- T ve B lenfosit, monosit, NK

- **Brentuximab vedotin**
 - Refrakter /relaps Hodgkin lenfoma

CD38- miyelom hücrelerinde yüksek ekspresyon, normal plazma ve lenfoid hücrelerde daha az

- **Daratumumab**
 - Refrakter /relaps MM

PI3K- malign B lenfositlerde hiperaktif

- **Fosfotidilinozitol-3-kinaz (PI3K) inhibitörleri**
 - KLL ve diffuz lenfoma

Pharmacologic Agent	HSV/VZV/CMV Risks	Prophylaxis/Monitoring/Comments
Anti-CD30 agent Brentuximab vedotin	Yes; most notable with CMV	Consider antiviral prophylaxis CMV-seropositive patients should be monitored for CMV reactivation/infection
Anti-CD38 agent Daratumumab	Yes	Prophylaxis for HZ is recommended
PI3K inhibitors Idelalisib Buparlisib Rigosertib Duvelisib	Yes	Consider acyclovir prophylaxis CMV-seropositive patients should be monitored for CMV reactivation/infection

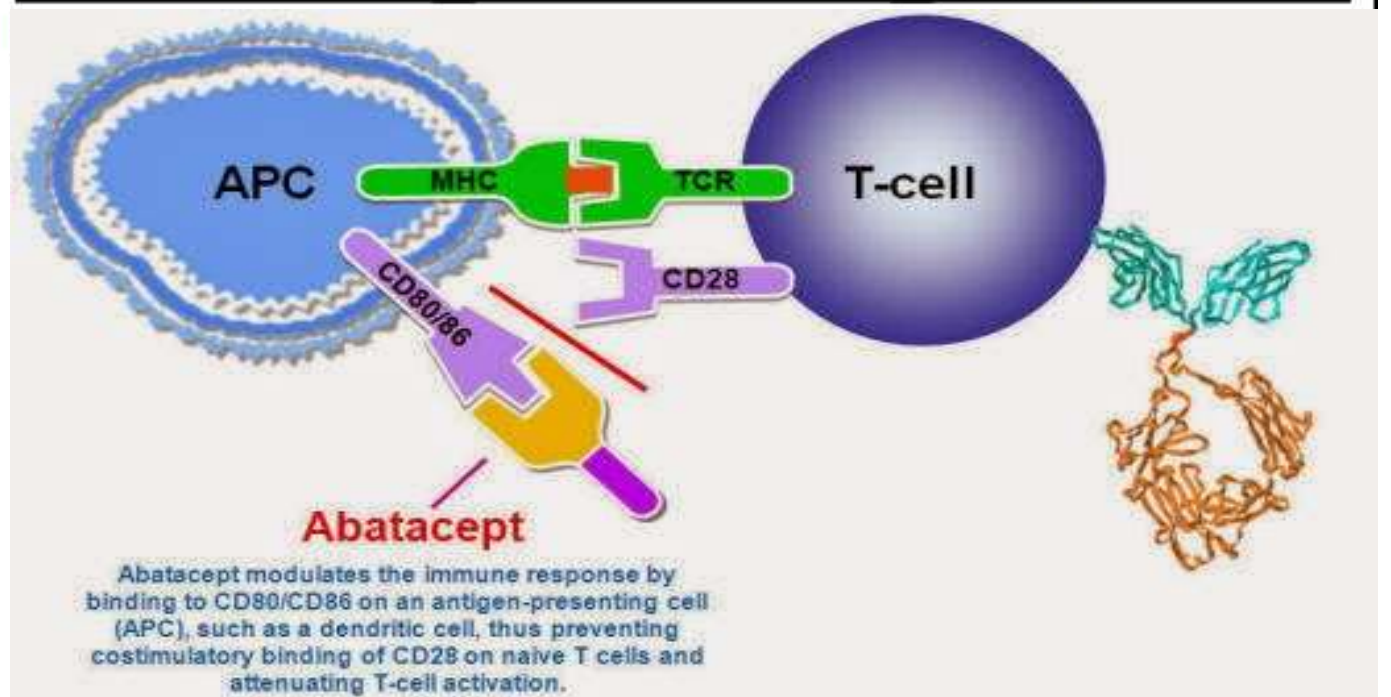
**Asiklovir profilaksisi ver
CMV monitorizasyonu**

T Lenfosit Aktivasyon İnhibitörleri

- Sitotoksik T Lenfosit İlişkili Protein 4 (CTLA4) IgG füzyon proteini
- **Abatasept**
 - RA tedavisinde ve renal nakilde kullanılır
 - VZV reaktivasyon riski TNF-alfa inhibitörlerine benzer
 - Herpesvirus reaktivasyon riski olmasına rağmen

★ **Profilaksi önerisi yok**

Pharmacologic Agent	HSV/VZV/CMV Risks	Prophylaxis/Monitoring/Comments
<i>Agents Targeting T-cell Activation</i>		
CTLA-4 IgG: CD28-CD80/86 blockade Abatacept Belatacept	Possible increase risk	No current recommendations for routine antiviral prophylaxis or for monitoring of CMV reactivation



Doğrudan T lenfosit inhibitörleri

- Alemtuzumab

- KLL, MS (relaps)
- Hematolojik malignitede CMV reaktivasyonu sık

Monitorize et

- HSV ve VZV reaktivasyon riski **çok yüksek**

- **Asiklovir profilaksisi**

- ilk gün başlanır
- tedavi bitiminden sonra en az 2 ay veya CD4 200 / μ l olana kadar

Pharmacologic Agent	HSV/VZV/CMV Risks	Prophylaxis/Monitoring/Comments
<i>Direct T-cell Inhibitors and Agents Targeting T-cell Migration and Chemotaxis</i>		
Anti-CD52 agent Alemtuzumab	Yes	Antiviral prophylaxis for HSV and VZV is recommended CMV-seropositive patients should be monitored for CMV reactivation/infection

IL inhibitörleri

IL-4 inhibitörleri- Atopik dermatit

IL-5 inhibitörleri- Eozinofilik astım

- VZV reaktivasyon riski düşük
- Rutin profilaksi önerisi yok
- Ancak kullanım talimatında aşılama önerisi var

IL-6 inhibitörleri - Romatid artit

- RA'da tosilizumab kullananlarda VZV 2.15-2.24 atak /100 hasta-yıl (iki ayrı çalışma)
- **VZV reaktivasyon riski tosilizumabta yüksek**
- Rutin profilaksi önerisi yok

Pharmacologic Agent	HSV/VZV/CMV Risks	Prophylaxis/Monitoring/Comments
<i>IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, and IgE Inhibitors</i>		
IL-4 inhibitor Dupilumab	Possible increased risk of HZ	No current recommendations for routine antiviral prophylaxis
IL-5 inhibitors Benralizumab Mepolizumab Reslizumab	Possible increased risk of HZ	No current recommendations for routine antiviral prophylaxis Package insert of mepolizumab recommends consideration of varicella vaccination before starting therapy
IL-6 inhibitors Sarilumab Tocilizumab	Increased risk of HZ	No current recommendations for routine antiviral prophylaxis
IL-1 inhibitors Anakinra Canakinumab Riloncept	No	NA
IgE inhibitor Omalizumab	No	NA

Tirozin Kinaz İnhibitörleri

- KML, ALL, MDS tedavisinde
 - CMV-spesifik CD8 T-hücre yanıtını suprese eder
 - **Dasatinib - CMV reaktivasyon riski en yüksek olanı**
(aHR 7.65, CI 1.84–31.7)
Clin Infect Dis 2017
- !!! Antiviral etki-** CMV'nin hücrelere girişte kullandığı platelet kaynaklı büyüme faktör reseptörü –alfa'ya bağlanarak
- Nilotinib (yeniden konumlandırma) - KİT hastalarında CMV profilaksisi- faz 2 çalışma
Biol Blood Marrow Transplant 2018
 - HSV ve VZV riski var, ancak çok değil

Pharmacologic Agent	HSV/VZV/CMV Risks	Prophylaxis/Monitoring/Comments
<i>Tyrosine Kinase Inhibitors for Hematologic Malignancies</i>		
Small molecule BCR-ABL tyrosine kinase inhibitors	Yes	No current recommendations for routine antiviral prophylaxis or for monitoring of CMV reactivation
Bafetinib		
Bosutinib		
Dasatinib		
Imatinib		
Nilotinib		
Ponatinib		
Bruton tyrosine kinase inhibitors	No	NA
Acalabrutinib		
Ibrutinib		

Janus Kinaz İnhibitörleri

- Tofasitinib- RA, psöriatik artrit, GVHD
- Barisitinib - RA
- Ruksolitinib- myelofibrozu, polistemia vera
- Tümünde VZV reaktivasyon riski **çok yüksek**
- **HSV/ VZV profilaksisi şart !!!**
- **VZV için RZV ile aşılama önerilir!**

Pharmacologic Agent	HSV/VZV/CMV Risks	Prophylaxis/Monitoring/ Comments
<i>Targeting JAK-STAT Signaling and Complement Pathway for Inflammatory Diseases</i>		
Janus kinase inhibitors Baricitinib ruxolitinib Tofacitinib	Increased risk of HZ	Antiviral prophylaxis for HSV and VZV is recommended CMV-seropositive patients should be monitored for CMV reactivation/infection

CMV reaktivasyonu daha az görülür
CMV viral yük takibi (renal nakilde daha sık) !!!

Real-world comparative risks of herpes virus infections in tofacitinib and biologic-treated patients with rheumatoid arthritis

Jeffrey R Curtis,^{1,2} Fenglong Xie,¹ Huifeng Yun,^{1,2} Sasha Bernatsky,³ Kevin L Winthrop⁴

Abatacept (N=12 305)	Rituximab (N=5078)	TNF (N=42 850)	Tocilizumab (N=6967)	Tofacitinib (N=2526)
-------------------------	-----------------------	-------------------	-------------------------	-------------------------

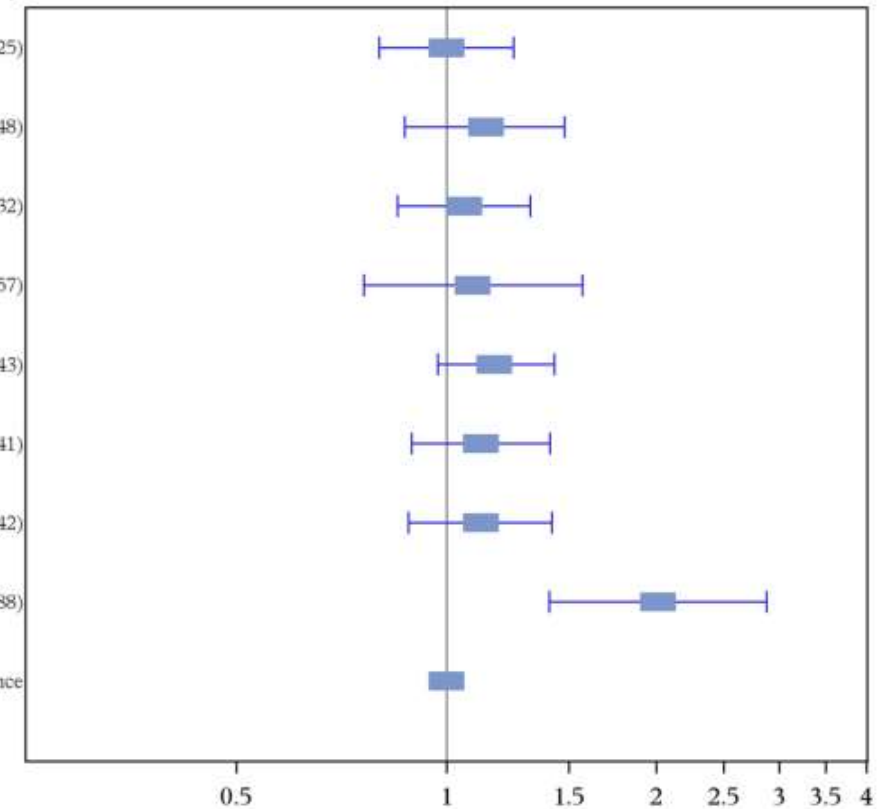
Table 2 Incidence rate* of herpes zoster and herpes simplex associated with each biologic and tofacitinib

	Event	Person-years	Incidence rate	Adjusted† HR (95% CI)
Abatacept	483	8790.2	5.49 (5.03–6.01)	1.0 (referent)
Adalimumab	330	6832.8	4.83 (4.34–5.38)	0.89 (0.77–1.03)
Certolizumab	161	2940.7	5.47 (4.69–6.39)	1.00 (0.83–1.19)
Etanercept	335	6995.8	4.79 (4.30–5.33)	0.86 (0.74–1.00)
Golimumab	89	1670.8	5.33 (4.33–6.56)	1.01 (0.80–1.27)
Infliximab	492	8201.4	6.00 (5.49–6.55)	1.06 (0.93–1.21)
Rituximab	220	4044.2	5.44 (4.77–6.21)	0.98 (0.83–1.15)
Tocilizumab	278	4538.3	6.13 (5.45–6.89)	1.15 (0.99–1.34)
Tofacitinib	74	972.9	7.61 (6.06–9.55)	1.40 (1.09–1.81)

*Per 100 person-years.

Exposure	IR(95%CI)	HR(95%CI)
Adalimumab	1.95(1.65-2.31)	1.00(0.80-1.25)
Certolizumab	2.55(2.04-3.20)	1.14(0.87-1.48)
Etanercept	2.08(1.77-2.45)	1.06(0.85-1.32)
Golimumab	2.12(1.53-2.94)	1.09(0.76-1.57)
Infliximab	2.71(2.33-3.08)	1.17(0.97-1.43)
Rituximab	2.67(2.22-3.22)	1.12(0.89-1.41)
Tocilizumab	2.48(2.07-2.98)	1.12(0.88-1.42)
Tofacitinib	3.87(2.82-5.32)	2.01(1.40-2.88)
Abatacept	2.33(2.04-2.67)	reference

Hazard Ratio and 95% Confidence Interval



Sphingosine-1-phosphate (S1P) Reseptör Modulatörü

- Fingolimod- MS tedavisinde oral kullanılan ajan
- Lenfositlerin LN'dan çıkışını engeller- CD3 çok azalır
- Periferik lenfopeni- en çok T lenfositler etkilenir, B lenfositler ve NK daha az
- VZV reaktivasyonu plaseboya göre artmış, daha çok beraberinde steroid kullanımı önemli
AMA Neurol 2015
- **Rutin profilaksi önerisi yok**

Pharmacologic Agent	HSV/VZV/CMV Risks	Prophylaxis/Monitoring/Comments
S1P receptor modulator Fingolimod	Increased risk of HZ	Routine antiviral prophylaxis has not recommended, but can be considered with concomitant steroid use

VZV açısından seronegatiflere su çiçeği en az 1 ay önce ve seropozitif olup >50 yaş olanlara RZV aşısı uygulanmalı

Proteazom İnhibitörleri

- En çok çalışma bortezomib ile yapılmış (MM tedavisinde)
- VZV-spesifik hücresel immünitede ciddi hasar
- **Çok yüksek VZV reaktivasyon riski** ↑
- Deksametazonla karşılaştırılan çalışmada (% 13, %5 , p <.001)

N Engl J Med 2005

Pharmacologic Agent	HSV/VZV/CMV Risks	Prophylaxis/Monitoring/Comments
Proteasome inhibitors Bortezomib Carfilzomib Ixazomib	Increased risk of HZ	Antiviral prophylaxis should be considered

Mutlaka **antiviral profilaksiyle** birlikte verilmelidir !!!

Anti-SLAMF7 Etkinliđi olan Ajanlar

- SLAMF (signaling lymphocytic activation molecule family)
- MM tedavisinde kullanılır
- Özellikle **VZV reaktivasyon riski yüksek**
- Refrakter MM hastaların 4 yıllık takip çalışmasında da risk % 7 saptanmış (standart tedavide %3)

Cancer 2018

Pharmacologic Agent	HSV/VZV/CMV Risks	Prophylaxis/Monitoring/Comments
Anti-SLAMF7 agent Elotuzumab	Increased risk of HZ	Antiviral prophylaxis should be considered

Mutlaka antiviral profilaksi verilmeli !!

CCR4 inhibitörleri

- Mogamulizumab-C-C kemokin 4 reseptör inhibitörü
- Yetişkin T hücreli lösemi/lenfoma tedavisinde
- **HSV / VZV / CMV reaktivasyon riski yüksek !!!!**
- **Antiviral profilaksi ve CMV viral yük takibi yapılmalı !!!**

Pharmacologic Agent	HSV/VZV/CMV Risks	Prophylaxis/Monitoring/Comments
Anti-CCR4 agent Mogamulizumab	Yes	Antiviral prophylaxis is recommended CMV-seropositive patients should be closely monitored for CMV reactivation/disease

HSV, VZV, CMV Profilaksisi

Licensed Antiviral Agents

Drug	Mechanisms	Activities Against			Route	Dosage for Prophylaxis ^{a,b}	Dosage for Treatment ^{a,b}
		HSV	VZV	CMV			
Acyclovir	Activated by viral kinase to become an inhibitor of viral DNA polymerase	+	+	± ^c	PO IV	400 mg BID to 800 mg BID —	400 mg TID to 800 mg 5× daily 5–10 mg/kg Q 8 h
Valacyclovir	Valyl-ester prodrug of acyclovir	+	+	± ^c	PO	500 mg QD to BID, or 1g QD	1g BID to TID
Cidofovir	A nucleotide analog that inhibits viral DNA polymerase	+	+	+	IV	—	5 mg/kg q week for 2 wk, then every other week
Famciclovir	A prodrug of penciclovir; activated by viral kinase to become an inhibitor of viral DNA polymerase	+	+	—	PO	250 mg BID	250 mg TID to 500 mg TID
Foscarnet	An inorganic pyrophosphate analog that inhibits viral DNA polymerase	+	+	+	IV	—	For HSV: 40 mg/kg Q 8 h to Q 12 h For CMV: Induction: 60 mg/kg Q 8 h or 90 mg/kg Q 12 h Maintenance: 90–120 mg/kg IV QD
Ganciclovir	Activated by viral kinase to become an inhibitor of viral DNA polymerase	+	+	+	IV	—	Induction: 5 mg/kg Q 12 h
Valganciclovir	Valyl-ester prodrug of ganciclovir	+	+	+	PO	450 mg QD to 900 mg BID	Induction: 900 mg BID Maintenance: 900 mg QD
Letermovir	An inhibitor of the viral terminase enzyme complex	—	—	+	PO/IV	480 mg QD ^d	—

Biyolojik Ajanlar - RZV

Morbidity and Mortality Weekly Report

Use of Recombinant Zoster Vaccine in Immunocompromised Adults Aged ≥ 19 Years: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2022

- Subunit aşı- rekombinan glikoprotein E ve ASO1_B adjuvanı içerir
- RZV iki doz
- İkinci doz - 2-6 ay sonra
- im
- 2017 de ≥ 50 yaş immünokompetan kişilerde FDA onayı aldı
- 23 Temmuz 2021'de ≥ 18 yaş hastalık veya tedavi nedeniyle immün yetmezliği olan tüm bireyler için FDA onayı aldı

Biyolojik Ajanlar- RZV

ACR Open Rheumatology
Vol. 2, No. 6, June 2020, pp 357-361
DOI 10.1002/acr2.11150

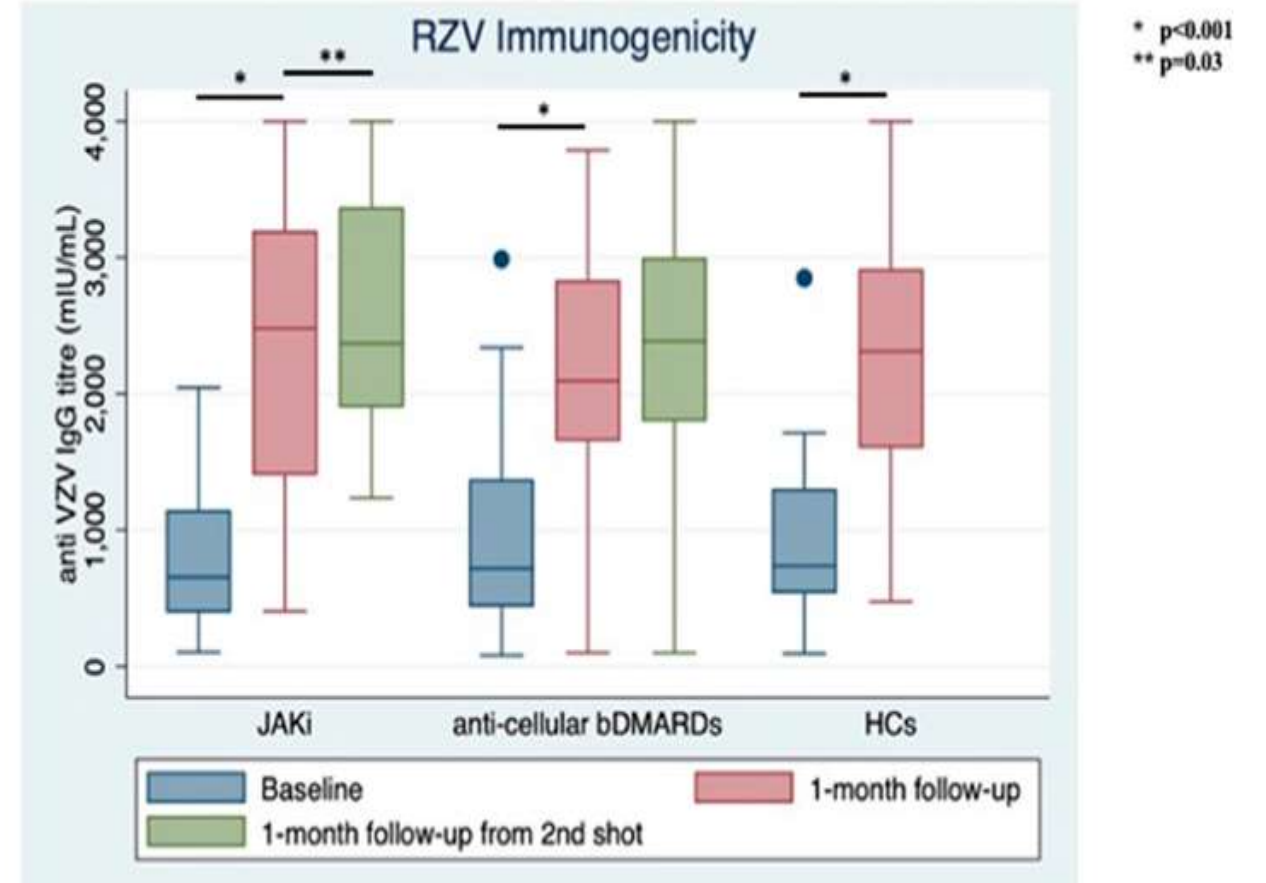
© 2020 The Authors. *ACR Open Rheumatology* published by Wiley Periodicals, Inc. on behalf of American College of Rheumatology. This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

BRIEF REPORT

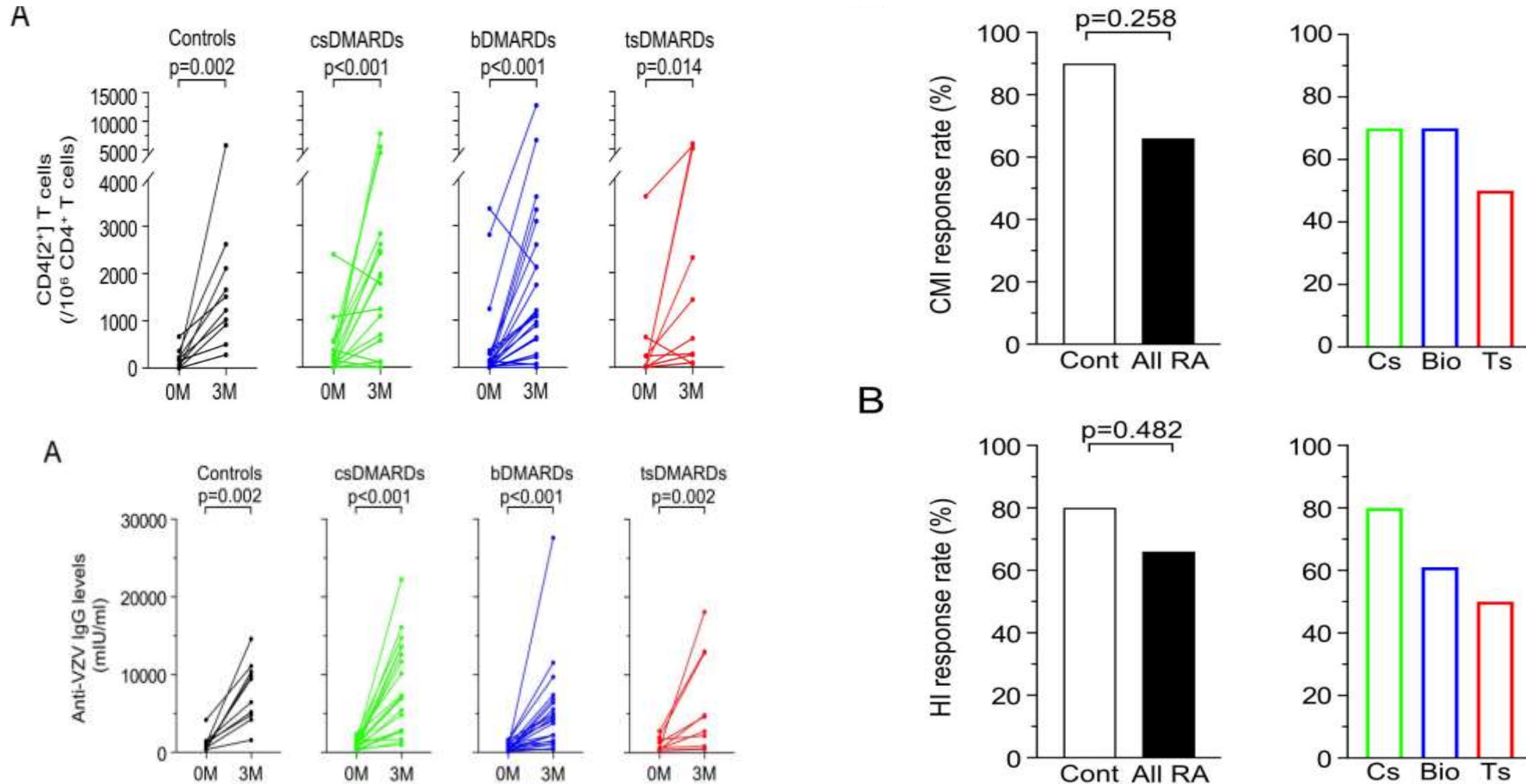
Safety of the Zoster Vaccine Recombinant Adjuvanted in Rheumatoid Arthritis and Other Systemic Rheumatic Disease Patients: A Single Center's Experience With 400 Patients

- 403 hasta
- % 7 hastalık aktivasyonu
- %13 istenmeyen aşı etkisi

AMERICAN COLLEGE
of RHEUMATOLOGY
Empowering Rheumatology Professionals

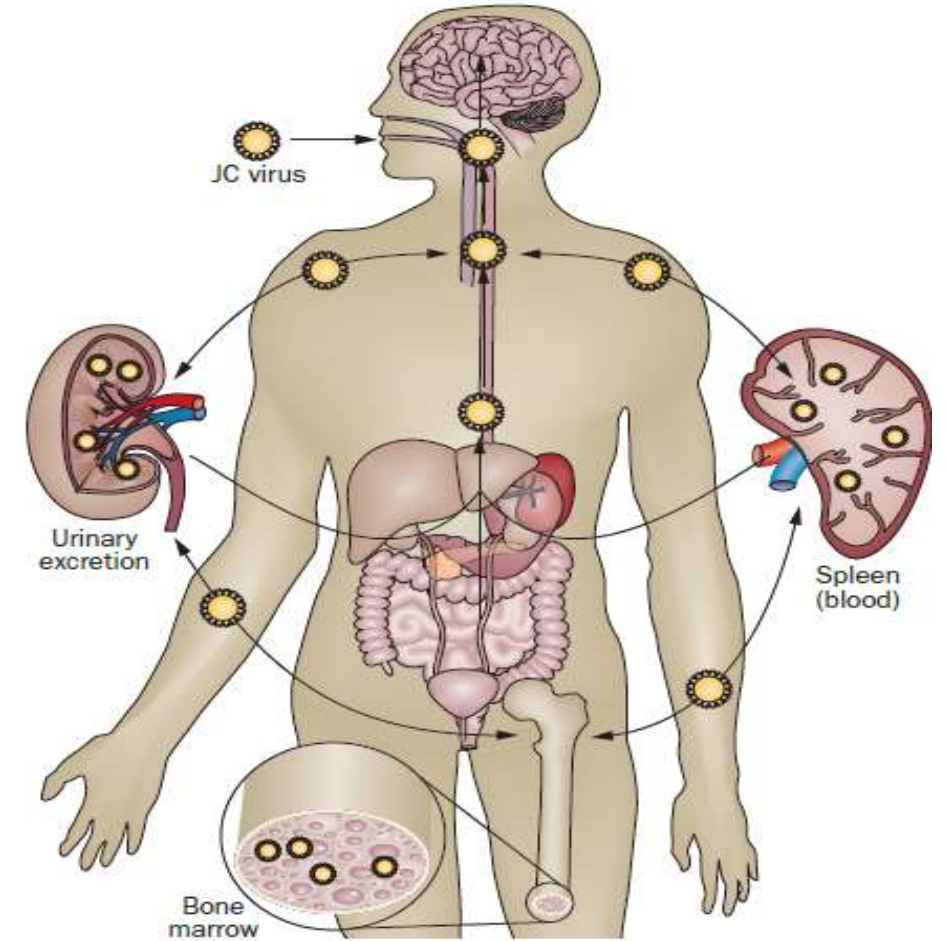


Immunogenicity and influence on disease activity of recombinant zoster vaccine in patients with rheumatoid arthritis treated with DMARDs



Polyomaviruslar – JC, BK

- Zarfsız, sirküler çift zincirli DNA viruslarıdır
- **JC polyomavirus** – 1971, John Cunningham adlı progresif multifokal lokoensefalopati gelişen hastada
- **BK polyomavirus**- 1971, B.K. adlı renal nakilli hastanın idrarından izole edilmiş
- Toplumlarda **seropozitiflik** oranı
 - **JC-** % 86, **BK** % 90
- Primer infeksiyon asemptomatik
- JCV ve BKV- **renal tubuler epitel hücrelerinde latent**



JCV

sağlıklı kişide %20-30 idrarda salınım
viremi daha çok bağışıklığı baskılanmışta
Progresif Multifokal Lokoensefalopati'de
viremi %60-80

Progresif Multifokal Lökoensefalopati

• Klinik tablolar

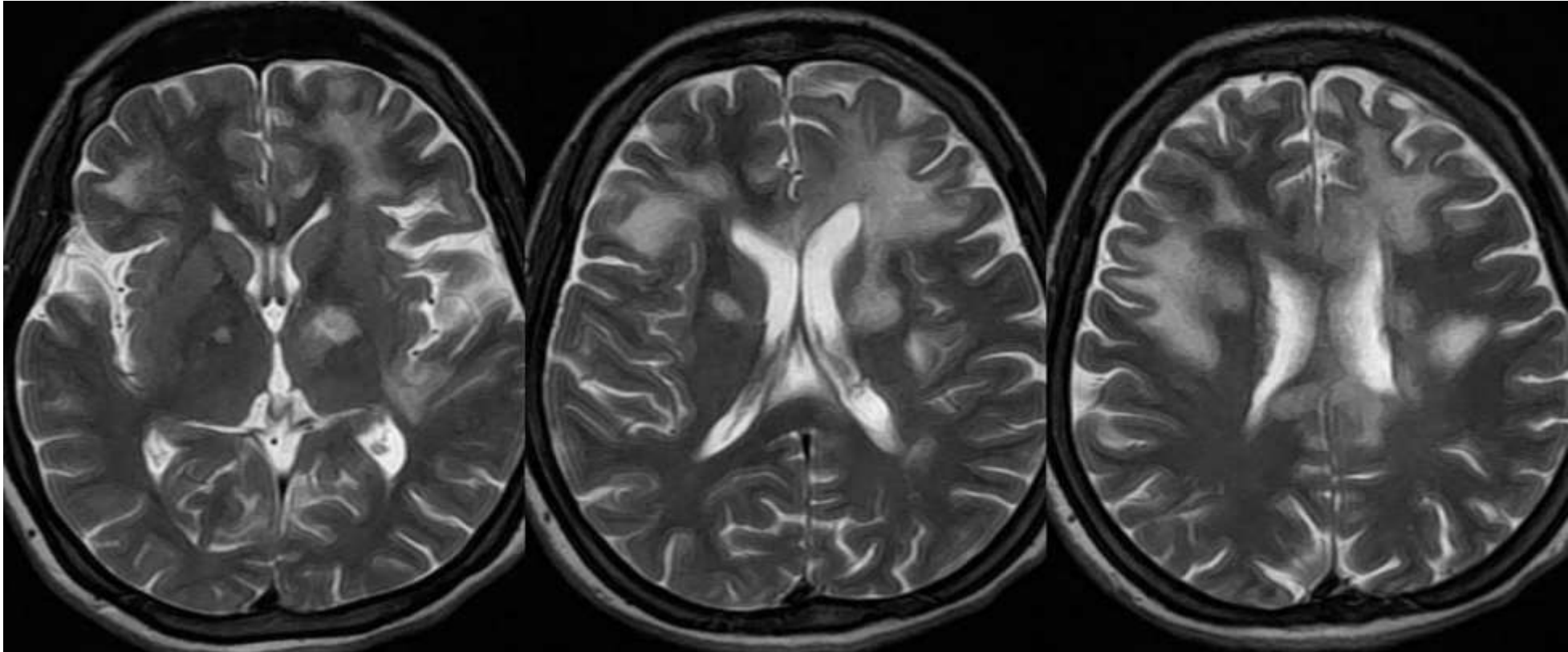
- Klasik PML
- İnflamatuvar PML (IRIS PML)
- JC serebellar granül hücreli nöronopati
- JC ensefalopatisi
- JC menenjitisi

• Klinik bulgular

- Davranış ve kognitif anormallikler
- Motor güç kaybı
- Yürüyüş anormallikleri
- Görme alanı kaybı
- Konuşma ve dil karışıklığı
- Duyu kaybı
- Nöbetler
- Piramidal alan ve serebellar fonksiyon bozukluğu - nadir

Progresif Multifokal Lökoensefalopati

- Klasik PML'de MR bulgusu – T2 ağırlıklı görüntü fazında beyaz cevheri tutan multifokal hiperintens lezyonlar- demiyelinizasyon



Progresif Multifokal Lökoensefalopati

Tanı

Klinik + MR bulgusu olan hastalarda

+

BOS'ta JCV PCR pozitif = Kesin tanı

ancak

BOS'ta JCV PCR negatifse

Kesin tanı için beyin biyopsisi gerekir

Biyolojik Ajanlar - PML

Sınıf 1

- JCV ensefalopatisi için yüksek riskli
- İlacın başlanmasından ensefalopati gelişene kadar uzun latent dönem vardır
- JCV ensefalopatisi için predispozisyonu olmayan hastalıkların tedavisinde kullanılan ajanlar

Direct T-cell inhibitors and agents targeting T-cell migration and chemotaxis

α_4 -Integrin inhibitors



Natalizumab

Tysabri

Crohn disease
Multiple sclerosis

Class 1

Approximate risk range 1/10,000–1/100;
varies with JC-virus-specific antibody
status, prior immunosuppression
and duration of treatment

LFA-1 inhibitor



Efalizumab^a

Raptiva

Plaque psoriasis

Class 1

2003-2009 yıllarında kullanımda

1/166 in patients treated for >3 years

Zaheer F. Ther Adv Drug Saf 2012

Calabrese, L. H. Nat. Rev. Rheumatol. 2015

Multani A. Infect Dis Clin N Am. 2020

Biyolojik Ajanlar - PML

Sınıf 2

- JCV ensefalopatisi için düşük risk
- JCV ensefalopatisi için predispozisyonu olan hastalıkların tedavisinde kullanılan ajanlar
- Sınıf 1'deki hastalık gelişene kadar uzun latent süre gerektirmezler

Agents targeting B cells

Anti-CD20 agents

Rituximab

Rituxan

Antibody-mediated rejection of organ transplant

Class 2

RA, ANCA-associated vasculitis

~1/30,000 (RA); eight reports of PML with off label use (five in patients with SLE), denominator unknown

Other B-cell-targeted agents

Brentuximab

Adcetris

Anaplastic large cell lymphoma
Hodgkin lymphoma
Mycoses fungoides

Class 2

Sphingosine-1-phosphate receptor modulator

Fingolimod

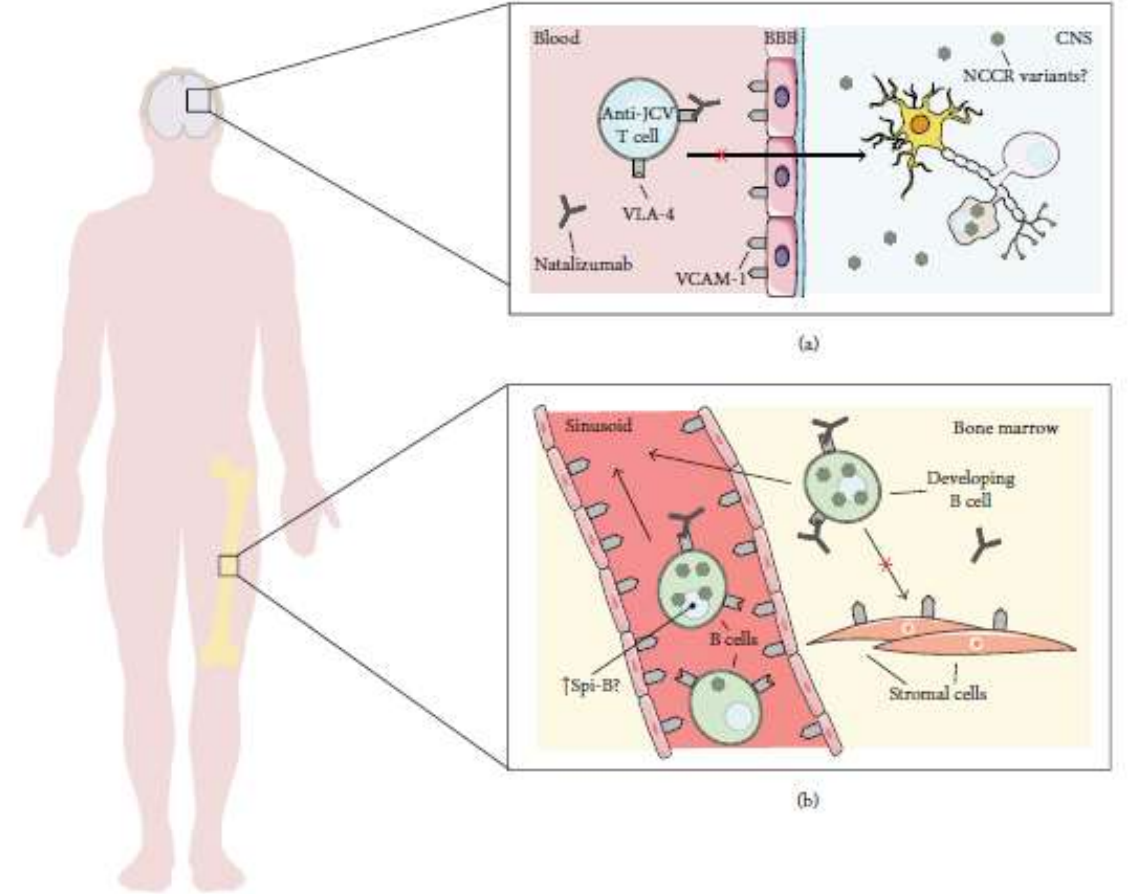
Gilenya
PMS-Fingolimod

Multiple sclerosis

Class 2

Natalizumab ve JCV

- Natalizumab- Lökositlerdeki VLA-4 (*very late antigen-4*) ve endoteldeki VCAM-1 (*vascular adhesion molecule-1*) inhibe eder
- İnfekte oligodendrositlerdeki JCV'nin latent kalmasını kontrolünde önemli olan JCV- özgül sitotoksik hücrelerin beyne girişini engeller
- Kemik iliğindeki lenfositlerdeki VLA-4 inhibisyonuyla burada latent haldeki JCV'nin periferde artışını tetikler
- Spi-B'yi indükleyerek JCV transkripsiyonun indüklemesi



Natalizumab ve PML- Risk Değerlendirilmesi

Antikor pozitif hastalarında PML riski

- STRATIFY-2, TOP, TYGRIS ve STRATA klinik çalışmalar - 21.696 hastadan oluşan birleşik kohort
- Yaşam tablosu yöntemi kullanılarak hesaplanmış

Antikor negatif olan hastalardaki risk

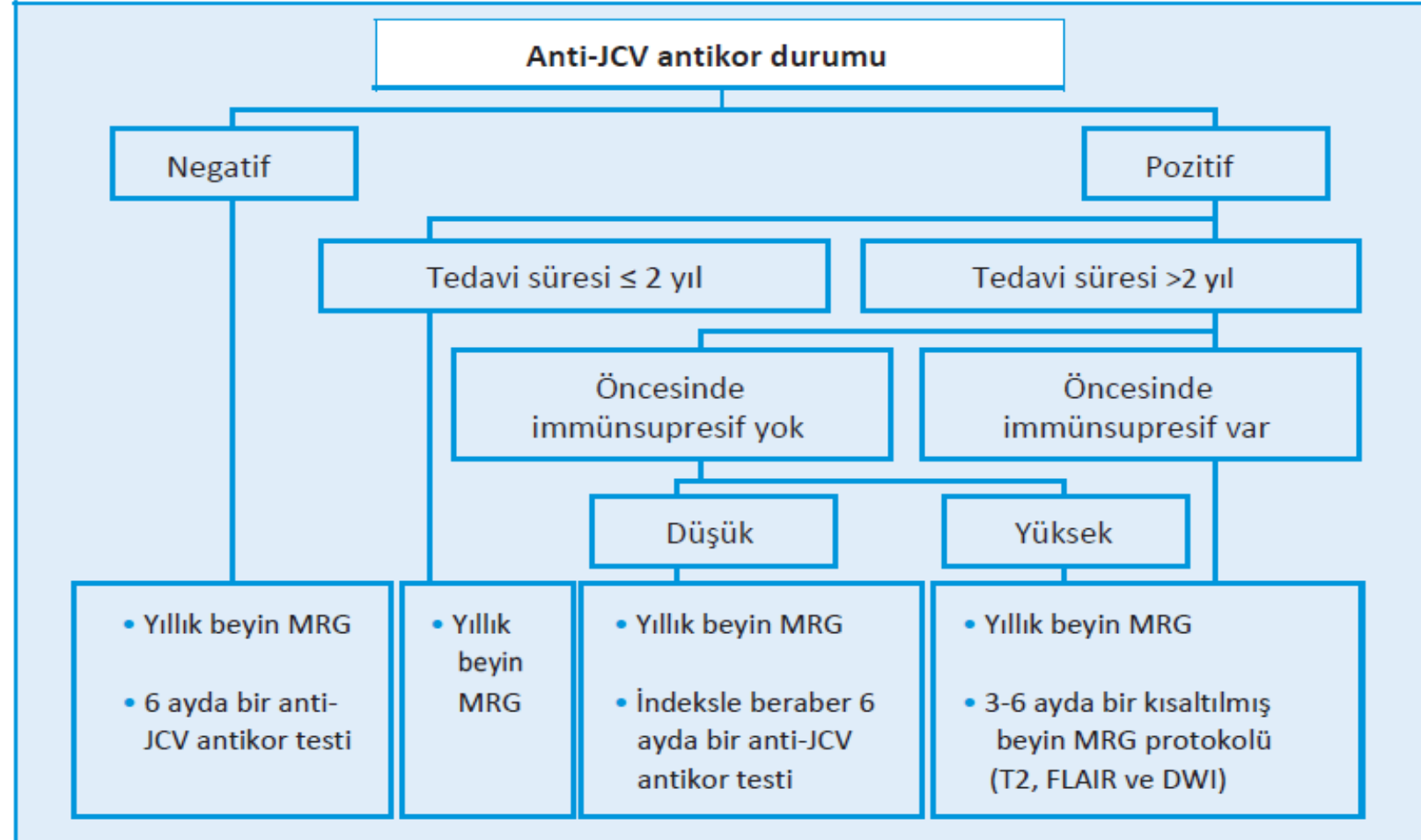
- 125 000 gerçek yaşam verisinden elde edilmiş

100 0 hasta başına PML risk hesaplaması

Natalizumab maruziyeti	Daha önce IS kullanmayan hastalar				Daha önce IS kullanan hastalar
	İndeks değeri yok	Antikor indeksi ≤ 0,9	Antikor indeksi > 0,9 ≤ 1,5	Antikor indeksi > 1,5	
1-12 ay	0,1	0,1	0,1	0,2	0,3
13-24 ay	0,6	0,1	0,3	0,9	0,4
25-36 ay	2	0,2	0,8	3	4
37-48 ay	4	0,4	2	7	8
49-60 ay	5	0,5	2	8	8
61-72 ay	6	0,6	3	10	6

Natalizumab ve PML- Takip Önerisi

- Herhangi bir zamanda anti-JCV antikorunun pozitif saptanması önceki veya sonraki antikor test sonucundan bağımsız olarak PML gelişimi açısından risk artmış olarak değerlendirilmeli!
- Natalizumab tedavi kesiminden sonra 6 ay daha PML açısından hastalar izlenmelidir!



Natalizumab ve PML- Tedavi

- PML şüphesi olduğunda tanı kesinleşene kadar ara verilmeli !
 - PML tanısı konulduğu anda neden olan ajan hemen sonlandırılmalı !
 - Plazmaferez/ IVIG uygulanabilir
 - Tedavi amaçlı denenmiş ilaçlar
 - Sidofovir
 - Sitarabin
 - Maravirok
 - Meflokin
 - Mirtazapin
 - Nivolumab (anti-PD-1 monoklonal antikor)
 - Pembrolizumab (anti-PD-1 monoklonal antikor)
- ❖ **Önerilebilecek etkin profilaksi ve tedavi seçeneği henüz yok**



Tarih:/...../.....

TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ
NATALİZUMAB HASTA BİLGİLENDİRİLMİŞ ONAM FORMU

Hasta Adı-Soyadı:
Protokol No:

Sayın Hastamız,
Tıbbi durumunuz ve hastalığınızın tedavisi için size önerilen tıbbi tedavi ve tanıya yönelik tüm işlemler hakkında bilgi sahibi olmak en doğal hakkınızdır. Tıbbi tedavi ve cerrahi girişimlerin yararlarını ve olası olumsuzlukları öğrendikten sonra yapılacak işleme olur vermek ya da vermemek yine kendi kararınıza bağlıdır.

Bu açıklamanın amacı sizi korkutmak ya da endişelendirmek değil, sağlığınız ile ilgili konularda sizi daha bilinçli bir biçimde karara ortak etmektir. İsterseniz sağlığınız ile ilgili tüm bilgi ve belgeler size veya uygun göreceğiniz bir yakınınıza verilebilir. Yasal ve tıbbi zorunluluk taşıyan durumlar dışında bilgilendirmeyi istemeyebilirsiniz.

Önerilen Tedaviler:

Multiple skleroz (MS)'da hastaların bir kısmında güncel tedavilerden (IFN-beta ve Glatiramer asetat) beklenen yanıt almamakta, ataklar devam etmekte, nörolojik bulgularda ve MRI da kötüleşme görülebilmektedir. Bazı hastalar ise hastalığın başlangıcından itibaren hızlı kötüleşme gösterebilir. Bu durumlarda başvurulacak farklı tedavi seçenekleri bulunmaktadır.

Natalizumab :

Antikor yapısındadır. MS'de hastalık oluşumunda etkili aktif hücrelerin kandan beyine geçmesini engellemektedir. Mevcut tedavileri yan etki nedeniyle sürdüremeyen veya tedaviye rağmen sık atak geçiren ve doktor tarafından nörolojik bulgularda ilerleyici kötüleşme saptanan "ataklı seyirli" şeklindeki MS hastalarında kullanılır. Atak sayısında, beyin MRI lezyonlarda azalma ve özürülükte yavaşlama sağlar. FDA(Amerika) ve Avrupa İlaç Denetim Kurumlarınınca MS de onay almış ve kullanıma girmiştir.

Uygulama Şekli: 4 haftada bir, 300 mg dozda, damardan gidecek şekilde hastane ortamında hemşire gözetiminde uygulanır. Konu ile ilgili eğitim almış deneyimli merkezler tarafından uygulanabilir. Tedavi seyrini değiştiren bağışıklık düzenleyici veya baskılayıcı başka bir tedavi ile birlikte kullanılmaz.

Tedavi öncesinde yapılması gerekenler: Beyin MRI, tam kan-ıdrar tetkikleri, akciğer grafisi, HIV testi

Yan etkiler: Baş ağrısı, yorgunluk, eklem ağrısı, grip benzeri reaksiyon, yutak enfeksiyonu, diğer enfeksiyonlar, depresyon, uykusuzluk, damardan ilaç verilmesine bağlı; baş dönmesi, bulantı, sıkıntı duygusu, aşırı duyarlılık tepkisi, alerjik tepki. Kan tablosunda anlamlı değişiklik yapmaz. Fırsatçı enfeksiyona bağlı ölüm tehlikesi taşıyan PML (progresif multifokal lökoensefalopati) olumsuzluğu gelişebilir. Eldeki son bilgilere göre bu durum bazı önlemlerle çok azalmaktadır. Yapılacak kan testi ile sizde etken virüse karşı bağışıklık yanıtı saptanırsa, olasılık 10.000 hastada 2 den az görülmektedir. Bağışıklık yanıtı oluşmamış ise doktorunuz bağışıklık yanıtı baskılayıcı tedavi alıp almadığınızı da göz önüne alarak tedaviyi 24 ayda sınırlı tutarak olasılığı azaltabilir. Oluşması çok düşük olsa bile doktorunuz tarafından PML olasılığı açısından düzenli klinik ve radyolojik takiplerinizi yapılacak, ateşli enfeksiyonlarda doktorunuza mutlaka başvurmanız istenecektir.

MS konusunda bana (veya hastama) önerilen tedavi ile ilgili tüm bilgileri (ilaç etkileri, uygulanış yolu, uygulanış süresi, yapılacak incelemeler, tedavi süresince uyacağım tıbbi kurallar, yan etkiler, olası olumsuzluklar, yan etki ve olumsuzlukların azaltılmasına yönelik yapılacak işlemler vb) okudum ve doktorum tarafından bilgilendirildim. Tarafıma yapılan tüm açıklamaları ve bilgileri anlamış bulunmaktayım. Bana önerilen bu tedavinin uygulanması konusundaki kararı, belli bir düşünme süresi sonunda, maddi manevi baskı altında kalmaksızın, tamamen özgür irademe dayanarak aldım. İstersem yapılacak tedaviyi durdurma ve sürdürmeme hakkımın saklı olduğu konusunda bilgilendirildim. İşlem yapılmasını kabul etmediğim takdirde doğacak sonuçlarla ilgili sorumluluklar tarafıma aittir. İmzalı bilgilendirilmiş onay formunun bir kopyası tarafıma verilecektir.

- MS hastalığı için önerilen tedavisini kabul ediyorum.
- MS hastalığı için önerilen tedavisini kabul etmiyorum.

Hasta veya Vekili:

Adres:

Tel No:

Tarih :

İmza:

Katılımcı ile Görüşen Hekim:

Adres:

Tel No: