

Anti-tümör nekrozis faktör- α tedavisi ve enfeksiyon

Treatment with tumor necrosis factor-alpha antagonists and infections

Melike Kalfa, Kenan Aksu

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, İzmir

Özet

Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), birçok inflamatuvar hastalığın patogeneğinde önemli rol oynayan proinflamatuvar bir sitokindir. TNF- α , aynı zamanda bakteriyel ve özellikle mikobakteriyel enfeksiyonlara karşı konak savunmasında da kritik rol oynamaktadır. Son yıllarda, TNF- α inhibitörleri birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde kullanılmaktadır. Anti-TNF- α ajanlarla ile tedavi edilen hastalar, başta tüberküloz olmak üzere, viral, bakteriyel, fungal ve protozoal enfeksiyonlara karşı yatkınlık açısından yüksek risk taşımaktadır. Bu nedenle, anti-TNF- α tedavisi uygulanan hastalar ciddi ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından yakından takip edilmelidir.

Anahtar sözcükler: Enfeksiyon, anti-TNF- α tedavi, tüberküloz

Summary

Tumor necrosis factor- α (TNF- α) is a proinflammatory cytokine, which plays an important role in the pathogenesis of several inflammatory diseases. TNF- α , also plays a critical role in host defenses against bacterial and particularly mycobacterial infections. Recently, anti-TNF- α therapy has been used for the treatment of inflammatory diseases. The patients receiving anti-TNF- α treatment are under risk of increased susceptibility to tuberculosis and viral, bacterial, fungal and protozoal infections. Because of this, patients should be monitored closely for the risk of severe and opportunistic infections.

Key words: Infection, anti-TNF therapy, tuberculosis

Tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), birçok hastalıkta inflamasyonun patogeneğinde önemli rol oynamaktadır. Bu nedenle son yıllarda TNF- α inhibitörleri, psoriasis, psoriatik artrit, Crohn hastalığı, romatoid artrit (RA) ve ankilozan spondilit (AS) gibi inflamatuvar hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır. TNF- α bakteriyel ve özellikle mikobakteriyel enfeksiyonlara karşı konak savunmasında kritik rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalar, anti-TNF- α tedavilerinin olası yan etkisi olarak enfeksiyonlarla karşılaşabileceğini desteklemektedir.^[1-3] Gözlemsel veriler ve meta-analizler inflamatuvar romatizmal hastalığı olan ve anti-TNF- α tedavisi alan hastalarda daha yüksek oranda enfeksiyon geliştiğini göstermiştir.^[4-6]

TNF- α 'nın Fizyopatolojik Rolü

TNF- α , akut faz reaksiyonunu uyaran bir proinflamatuvar sitokindir. Apoptotik hücre ölümünü ve infla-

masyonu indükler, tümör gelişimini ve viral replikasyonu engeller. Aktive makrofajlardan ve T hücrelerinden transmembran prekürsör proteini olarak sentezlenir. Prekürsör TNF- α 'nın sitoplazmik kuyruğu, metalloproteaz özellikte bir enzim olan "TNF- α converting enzyme (TACE)" tarafından parçalanır ve çözünür ve sonuçta TNF açığa çıkar.^[7] Üç TNF monomeri bir araya gelerek trimerik TNF'yi oluşturur. Trimerik TNF iki reseptörden birine, TNFR1 veya TNFR2'ye bağlanarak aktivite gösterir.^[8,9]

TNF- α , inflamatuvar sitokinlerin (IL-1 beta, IL-6, IL-8) salınımını uyarır, bir seri kritik kemokinin artışına yol açar (MCP-1, MIP-2, RANTES, MIP-1 α) ve ayrıca endotel adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1, E-selektin) güçlü bir aktivatörüdür. TNF- α 'nın bu fonksiyonları, inflamatuvar reaksiyonlarla ilgili olayların başlamasını ve sürdürülmesini düzenler.^[10,11] TNF- α düzeyleri, RA, AS, psoriasis ve Crohn hastalığı gibi kronik infla-

İletişim / Correspondence:

Dr. Kenan Aksu. Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, 35100, Bornova, İzmir.
e-posta: kenan.aksu@ege.edu.tr, Kenan_aksu@yahoo.com

Çıkar çakışması / Conflicts of interest: Çıkar çakışması bulunmadığı belirtilmiştir. / No conflicts declared.

matuvar hastalıklarda hem lokal, hem de sistemik olarak artmaktadır. Bu durum, yüksek TNF- α düzeylerinin do-ku hasarı ile ilgili olabileceğini gösterir.^[12,13]

Hayvan çalışmaları TNF- α 'nın, *M. tuberculosis*, *M. avium*, *M. bovis*, *Bacillus Calmette-Guerin* (BCG), *Aspergillus fumigatus*, *Histoplasma capsilatum*, *Toxoplasma gondii*, *Cryptococcus neoformans* ve *Candida albicans* gibi patojenlere karşı korunmada önemli rol oynadığını göstermiştir.^[14-17] Bu organizmalara karşı konak savunması granülom oluşumu ile sağlanır. Granülomlar, merkezde makrofajlar ve multinükleer dev hücrelerinden oluşan bir çekirdek ile makrofajlar ve lenfositlerce çevrelenmiş nekrotik artıklardan oluşur. TNF- α , bu hücrelerin devamlılığını ve granülom yapısının korunmasını sağlar.^[1-19] Fare deneylerinde TNF- α nötralize edildiğinde latent tüberkülozun (TB) reaktif olduğu, yine Histoplazma, Listeria, Klebsiella ve Streptokok enfeksiyonlarına artmış eğilim olduğu gösterilmiştir.^[18-22]

Anti-TNF- α ilaçlar

Günümüzde klinik kullanımda olan beş tane anti-TNF- α ilacı bulunmaktadır: İnfliksımab, etanersept, adalimumab, golimumab ve sertolizumab pegol. İnfliksımab, insan immünglobülin (Ig) G1 Fc bölgesi ve fare kökenli değişken bölge içeren, kimerik yapıda bir monoklonal antikorudur. Etanersept, rekombinant TNF- α reseptör (TNFR) füzyon proteindir ve insan IgG1'in Fc parçasına bağlı insan TNFR2'nin iki ekstrasellüler parçasından oluşur. Adalimumab ve golimumab ise insan sabit ve değişken bölgelerini içeren humanize monoklonal anti-TNF antikorlarıdır. Sertolizumab pegol, humanize monoklonal anti-TNF Fab' fragmanıdır.^[23]

Bu ajanların farmakolojileri, özellikle monoklonal antikorlar ve etanersept, birbirlerinden farklılıklar gösterir. Etanersept sadece trimerik solubl (s)TNF'yi bağlarken, infliksımab ve adalimumab hem monomerik, hem trime-

rik sTNF'yi bağlar.^[23] Etanersept, sTNF'ye monoklonal antikorlardan daha yüksek afiniteyle bağlanır; fakat afinitesi düşüktür. Etanerseptin bağladığı TNF'nin %90'ı 2-3 saat içinde serbest hale gelirken, infliksımab çok daha stabil bir kompleks oluşturur. Etanerseptten farklı olarak, infliksımab transmembran (tm) TNF'yi de oldukça güçlü bağlar. Yani, tmTNF'lerin etanersept ile bağlanması infliksımaba göre daha düşük afiniteli ve geri dönüşümlüdür ve buna bağlı olarak biyolojik aktivite inhibisyonu daha azdır.^[24] Monoklonal antikorlar TNF- α 'nın hem TNFR1 hem de TNFR2 reseptörüne bağlanmasını önlerken, etanersept ise sadece TNFR2'ye bağlanmayı önleyebilir. Diğer bir fark da, etanerseptin TNF- α 'nın yanı sıra makrofajlar ve T hücrelerinden salgılanan lenfotoksin- α 'yı (LT- α) da bağlamasıdır. Oysa monoklonal antikorlar LT- α 'yı bağlayamaz.^[25] Anti-TNF- α ilaçları arasındaki yapısal farklılıklar ve moleküler düzeydeki etki mekanizmalarındaki farklılıklar, bu ilaçların farklı hastalıklar üzerinde olumlu/olumsuz etkileri ve yan etki profillerindeki farklarını da açıklar niteliktedir. Anti-TNF- α ilaçların özellikleri **Tablo 1**'de görülmektedir.

Anti-TNF- α Tedavisi ve Artmış Enfeksiyon Riski

Anti-TNF- α tedavisinin enfeksiyonlara karşı yatkınlık geliştirdiği birçok klinik çalışmada ve meta-analizde gösterilmiştir.^[5,26] İlk çalışmalardan biri Listing ve ark. tarafından yapılan Almanya verisidir. Bu çalışmada, 928 biyolojik (etanersept, infliksımab ve anakinra) ajan kullanan olgunun verisi değerlendirildiğinde kontrollere karşı 2 misline yakın artmış bir enfeksiyon sıklığı bildirilmiştir. Bu çalışmada enfeksiyonların sıklıkla üst ve alt solunum yolu, idrar yolu ve yumuşak dokularda yerleşmeye eğilimli olduğu bildirilmiştir.^[27] RA'lı ve biyolojik ajan kullanan 8,395 hastanın değerlendirildiği Kuzey Amerika verisinde ise enfeksiyon yerleşim yerlerinin Listing ve ark.'nın veri-

Tablo 1. Anti-TNF- α ilaçlar ve özellikleri.

	İnfliksımab	Etanersept	Adalimumab	Sertolizumab	Golimumab
Sınıf	Monoklonal antikor	Fc füzyon proteini	Monoklonal antikor	Monoklonal antikor fragmanı	Monoklonal antikor
Yapı	Fare/insan kimerik IgG1 κ	İnsan sTNFR2-Fc	İnsan IgG1 κ	PEG-İnsan IgG1 κ Fab	İnsan IgG1 κ
Moleküler ağırlık (kDa)	150	120	150	~95	150
Spesifite	TNF	TNF/LT α	TNF	TNF	TNF
TNF ligantı	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF	sTNF, tmTNF
LT ligantı	-	LT α 3, LT α 2 β 1	-	-	-
Nötralizan etki					
sTNF	Orta	Güçlü	Orta	Veri yok	Veri yok
tmTNF	Güçlü	Orta	Güçlü	Güçlü	Veri yok

LT: Lenfotoksin; PEG: Polietilenglikol; tmTNF: Transmembran TNF; TNF: Tümör nekrozis faktörü; TNFR: TNF reseptörü

siyle benzer olduğu, fırsatçı olmayan minör enfeksiyon sıklığının %28 olduğu ve sigara içimiyle bütün enfeksiyon türleri arasında anlamlı ilişki olduğu gösterilmiştir.^[28,29] Anti-TNF- α kullanan 7,664 hastanın verisinin değerlendirildiği İngiliz verisinde ise 525 ciddi enfeksiyon ve bu enfeksiyonların sıklıkla yerleşim yerleri deri ve yumuşak doku olduğu bildirilmiştir.^[30] Bu verilerden elde edilen anti-TNF- α kullanımının farklı toplumlarda farklı sıklıkta da olsa enfeksiyon gelişimi için risk içerdiği, bu enfeksiyonların daha çok üst ve alt solunum yollarında ve yumuşak dokularda yerleşmeye eğilimli olduğu şeklindedir.

Tüberküloz

M. tuberculosis'e ilk yanıt doğal immünite ile başlar. Basiller, aktive pulmoner makrofajlar tarafından fagosite edilerek oksijen radikalleriyle öldürülmeye çalışılır. Ayrıca aktiflenmiş makrofajlar lenfositler ile birlikte granülom oluşturarak basilleri hapseder ve onların yayılmasını önler. Granülom oluşumu ve idamesi aşamasında IFN- γ , IL-12, IL-15 gibi sitokinler ile birlikte TNF- α önemli rol oynamaktadır.^[31] Hayvan çalışmalarında TB'ye karşı oluşturulan granülom formasyonunda TNFR1'in TNFR2'ye göre daha önemli rol oynadığı gösterilmiştir.^[32,33] TNF- α , makrofajların antibakteriyel etkinliğini artırarak, immatür dentritik hücreleri matür hale getirerek, çok sayıda sitokin ve kemokinin salınımını artırarak inflamasyon bölgesine lenfositlerin migrasyonuna ve proliferasyonuna neden olur ve böylece granülom oluşumuna katkıda bulunur. Böylece basiller bu granülom yapısı içinde hapsedilerek çoğalmaları ve yayılmaları önlenir.^[1] Granülom oluşumu aktif bir olaydır. Granülom oluşumunda rol alan hücreler sürekli yenilenmektedir. Bu nedenle granülomun devamlılığı için sürekli olarak TNF- α salınımına ihtiyaç duyulmaktadır. TNF- α antikorlarının hayvan modellerinde latent TB'yi reaktifte ettiği görülmüştür.^[34]

Birçok veride etanersept ile tedavi edilen hastaların, infliksimab ve adalimumab kullanılan hastalara göre TB ve diğer granümatöz hastalıklar açısından daha düşük riske sahip oldukları gösterilmiştir.^[2,4,7,35-40] İspanya'da 2000 yılında yapılan bir çalışmada infliksimab ile tedavi edilen hastalarda TB sıklığının 20 kat arttığı belirtilmiştir.^[2] Etanersept ile tedavi edilen hastalarda TB sıklığı, infliksimab ve adalimumab kullananlara göre daha düşük oranda saptanmıştır.^[40]

İngiltere'de 2008 yılına kadar anti-TNF- α tedavisi alan 10,712 RA hastası üzerinde yapılan çalışmada, TB oranları 100,000 hasta yılı başına tüm TNF- α inhibitörleri için 95, adalimumab için 144, infliksimab için 136 ve etanersept için 39 saptanmıştır. Adalimumab ve infliksimab kullanan hastalarda, etanersept kullananlarla karşılaştırıldığında TB riski insidans oranı artmış olarak bulunmuştur (4.2 ve

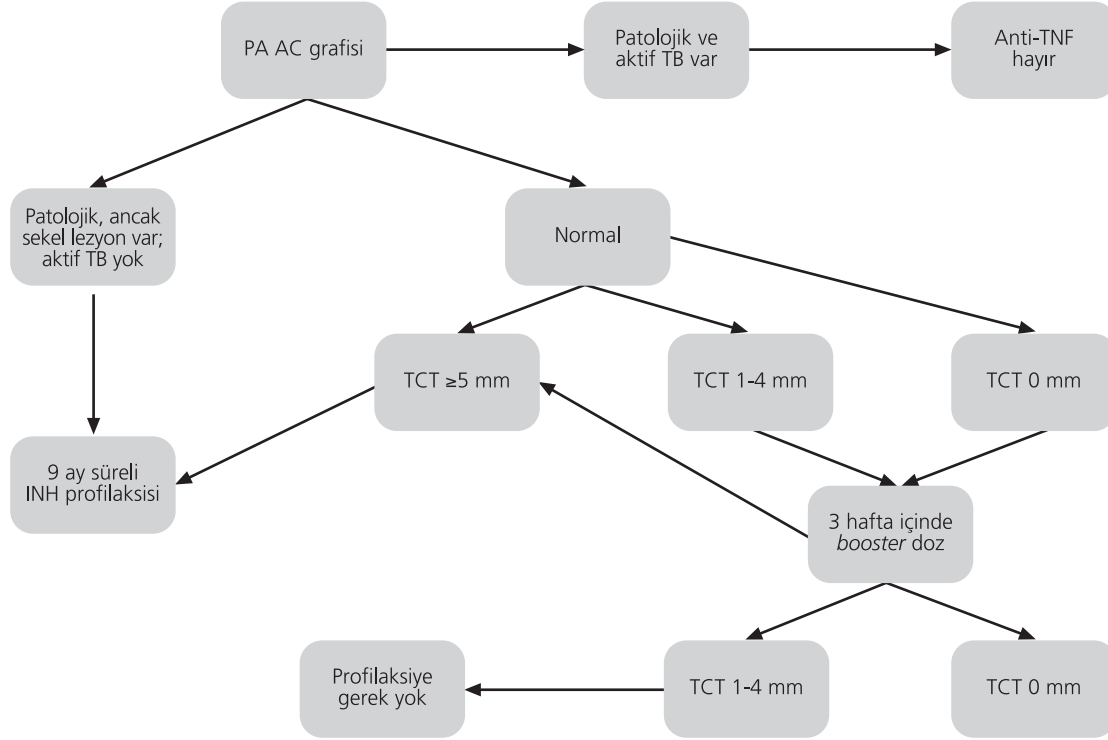
3.1).^[40] RATIO (*French Research Axed on Tolerance of Biotherapies*) çalışmasında da ise TB insidans oranları 100,000 hasta yılı başına tüm TNF- α inhibitörleri için 116.7, adalimumab için 215, infliksimab için 187.5 ve etanersept için 9.3 saptanmıştır.^[41] Sertolizumab diğerlerine göre daha yeni bir ilaç olduğundan TB reaktivasyonu açısından riski henüz tam olarak bilinmemektedir; ancak diğer anti-TNF ajanlara benzer olduğu düşünülmektedir.^[42]

Anti-TNF ajanların TB reaktivasyonuna yol açmalarındaki farklı risk oranları içermelerinin nedenleri konusunda immün açıklayıcı bazı mekanizmalar ileri sürülmektedir. TNF- α monoklonal antikorları, T hücre apoptozisini indükledikleri ve antijen uyarılı IFN- γ üretimini %65-70 inhide ettiklerinden, latent TB enfeksiyon riskinin bu grup ajanlarda daha yüksek olduğu düşünülmektedir.^[43] Adalimumab ve infliksimabın, etanerseptin aksine, TB patogenezinde önemli olan fagosom maturasyonunu inhide ettiği, ayrıca CD4 T hücrelerin kompleman bağımlı sitotoksitesini ve interferon gama salınımını inhide ettiği gösterilmiştir.^[44] Muhtemelen bu nedenlerden ötürü diğer ajanlara göre etanersept kullanımı sırasında daha az tüberküloz gelişmektedir.

Latent TB reaktivasyon riski nedeniyle tüm hastalar, TNF- α inhibitörü tedavisi başlanmadan önce taranmalıdır. Tarama sırasında hastalar medikal öyküleri, fizik muayene bulguları, tüberkülin cilt testi (TCT) ve akciğer grafileri ile değerlendirilmelidir. TCT testini doğrulamak amacı ile interferon-gama salınımı ölçümü (IGRA) giderek artan oranlarda kullanılmaktadır. Gardam ve ark. TNF- α inhibitör tedavisi başlanacak hastalarda TCT kriterleri yayınlamışlardır.^[1] Bu kriterlere göre, hastaların akciğer grafilerinde geçirilmiş TB bulgusu varsa ya da aktif TB'li hasta ile temas öyküsü varsa, TCT 0-4 mm arasında olsa bile latent TB açısından tedavi başlanmalıdır. Epidemiyolojik risk faktörleri olanlarda TCT 5-9 mm arası pozitif kabul edilmeli, geri kalan gruplarda ise 10 mm ve üzeri değerler pozitif olarak kabul edilmelidir.^[1] Amerikan Göğüs Derneği kılavuzuna göre Crum ve ark. immünsupresif hastalarda TCT düzeyi 5 mm ve üzeri değerlerin pozitif olarak kabul edilmesi gerektiğini belirtmişlerdir.^[42] TCT 0-4 mm olanlarda, Gardam ve ark.'nın önerileri doğrultusunda latent TB tedavisi başlanması önerilmiştir.^[1] Latent TB enfeksiyonu tedavisinde ilk seçenek izoniyazid (INH) tedavisidir. TB profilaksisi, TNF- α inhibitörü tedavisi öncesinde başlanmalıdır.

Ülkemizde de anti-TNF başlanacak hastalarda TB gelişim riskini azaltmak amacıyla, Romatoloji Araştırma Eğitim Derneği (RAED)'nin Türk Toraks Derneği'nin de fikrini alarak geliştirdiği bir kılavuz vardır (**Şekil 1**).^[45] Bu kılavuza göre TCT değerleri 0-4 mm arası olan hastalara 1-3 hafta sonra TCT'nin tekrarlanması (*booster*

RAED Kılavuzu



Şekil 1. Romatoloji Araştırma ve Eğitim Derneği (RAED) tarafından anti-TNF tedavi verilmesi planlanan olgularda tüberküloz için geliştirilmiş tarama ve algoritma görülmektedir. **INH:** İzoniiazid, **PA AC:** Postero anterior akciğer grafisi; **TB:** Tüberküloz; **TCT:** Tüberkülin deri testi

doz) önerilmektedir. Tekrarlanan TCT 5 mm ve üzerinde çıkarsa, 1 ay önce başlamak ve en az 9 ay devam etmek kaydıyla INH (300 mg/gün) kullanımı önerilmektedir. Buna karşın, ikinci TCT sonucunun tekrar 0-4 mm çıktığı durumlarda, latent TB enfeksiyonu tedavisi gerekli değildir. Bununla beraber, hekim hastası için belirlediği risk durumuna göre, 0-4 mm TCT sonucuna rağmen latent Tbc enfeksiyonu tedavisine başlama kararı verebilir.^[45] Aktif TB enfeksiyonu tespit edildiği anda TNF- α inhibitörü kullanımı kontrendikedir ve tedavi sırasında TB gelişirse anti-TNF tedavinin hemen kesilmesi gereklidir.^[1,45] Anti-TNF tedavisi ve TB profilaksisi konusunda şu konunun unutulmaması gerektiğini düşünüyoruz: romatologlar olarak bizler, hastaları çoğunlukla, hastane şartlarında görmekte ve bu şekilde taramaktayız. Fakat TB gibi enfeksiyonlar açısından en önemli noktalardan biri de hastanın yaşadığı çevre ve çevresindeki bireylerin TB geçmiştir. Bu noktalar çoğunlukla, günlük hekimlik pratiğinde sorgulanmamakta ve bilinmemektedir. Bu nedenle, bazı hekimler tarafından, genel yargı oluşturmamak ve

bireysel bazda karar verilmesi kaydıyla, TCT testi 0-4 mm arasında dahi olsa INH profilaksisi yapılması gerektiği ifade edilmektedir.

Viral enfeksiyonlar

Hepatit B

Hepatit B virüs (HBV) enfeksiyonu en sık görülen viral enfeksiyondur. Kronik HBV hastalarında TNF- α düzeyleri yükselmiştir.^[46] Hayvan modellerinde TNF- α nötralize edildiğinde konağın virüsü temizlemek için oluşturduğu immün yanıtın engellendiği gösterilmiştir.^[47,48]

Viral enfeksiyonu olan hastalarda TNF- α inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır. Literatürde infliksimab ile HBV reaktivasyonu ve fulminan hepatit olguları tanımlanmıştır. Bu durum direkt olarak ilacın TNF- α eksikliğine yol açması ya da dolaylı olarak T hücre aktivasyonu ve interferon üretimi üzerine etkisinden kaynaklanıyor olabilir.^[49,50] Yakınlarda, Vassiloupoulos ve ark., 14 HBV taşıyıcısı olan ve anti-TNF kullanan olgunun verilerini de-

gerlendirmişlerdir. Anti-TNF tedavi sırasında tüm olgular antiviral tedavi almışlar ve tedavi sırasında 1 olguda viral replikasyon artışı gözlemlendiği bildirilmiştir.^[51] Caporali ve ark.'ları ise HBsAg'si negatif, salt anti-HBc antikoru pozitif olan 67 anti-TNF kullanan olguyu incelemişler ve antiviral tedavi kullanılmamasına rağmen, tedavi sırasında herhangi bir HBV enfeksiyonu ya da viral yük artışı gözlenmemiştir.^[52] Gerek olgu sunumları gerek yukarıdaki çalışmalara göre anti-TNF α tedavisi sırasında kronik HBV reaktivasyonu ya da hastalığın daha da ağırlaşması gibi tablolar ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Bu nedenle hastalar anti-TNF tedavisi öncesinde hepatit B açısından taranmalıdır. Taramada hepatit B yüzey antijeni (HBsAg), antikor (anti-HBs) ve çekirdek antikor (anti-HBc) bakılmalıdır. İnaktif HBsAg taşıyıcılarında anti-TNF tedavisi sırasında lamivudin kullanılması ve TNF- α inhibitör tedavisi kesildikten 6 ay sonrasına kadar bu tedavinin devamı önerilmektedir. Kronik hepatit B hastalarında ise oral antiviral ilaçlardan birisiyle tedavi sürdürülebilir fakat lamivudin kullanımı sırasında antiviral ajana direnç oluşabileceği de hatırlanmalıdır.^[53] Hastalar periyodik olarak transaminaz değerleri ve viral yükleri ile değerlendirilmelidir.

Hepatit C

HCV enfeksiyonlarında da TNF- α düzeylerinde yükseklik görülmektedir. TNF- α düzeyleri, alanin aminotransferaz (ALT) yüksekliği ile korelasyon göstermektedir. TNF- α 'nın HCV enfeksiyonunun ilerlemesindeki rolü net olarak bilinmemekle birlikte TNF- α inhibitör tedavisinin HCV enfeksiyonunda kullanımı ile ilgili veriler sınırlıdır.^[53,54] Eldeki veriler infliksimab ve etanersept tedavilerinin HCV'li hastalarda göreceli daha güvenli olduğunu göstermektedir.^[55-59] Faz II, randomize, çift-kör, plasebo kontrollü bir çalışmada; etanersept, IFN- α ve ribavirin tedavisine ek olarak verilmiş ve etanerseptin virolojik yanıt oranını artırdığı, hepatik hasar hızını yavaşlattığı gösterilmiştir.^[60] Bu durum TNF- α 'nın hepatosit apoptozisi ve karaciğer fibrozisi üzerindeki potansiyel rolü ile açıklanabilir.^[61,62]

HCV'li hastalarda TNF- α inhibitör tedavisi güvenli gibi duruyorsa da daha büyük kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmakta ve bu ilaçların HCV'li hastalarda dikkatle kullanılması önerilmektedir. Transaminaz düzeyleri ve HCV yükü yakından takip edilmelidir.

Fungal enfeksiyonlar

TNF- α inhibitörlerinin invaziv fungal enfeksiyonlara yatkınlığı IFN- γ üretimini engelleyerek ve lökosit apoptozisine yol açarak artırdığı düşünülmektedir. Fungal antijenle karşılaşma sonrasında "naïve" T hücreleri yardımcı T hücrelerine (TH1 ve TH2) farklılaşmaktadır. TH1 yanıtı IFN- γ tarafından düzenlenmektedir. IFN- γ , fagozitoz ve intrasellüler patojenlerin öldürülmesinde önemli

rol oynar. IFN- γ üretimi ise TNF- α tarafından düzenlenmektedir. Bu nedenle TNF- α blokajı IFN- γ düzeylerinde düşüklüğe ve hücrel immün yanıtta defekte neden olarak fungal enfeksiyona yatkınlığı artırmaktadır.^[63,64]

TNF- α inhibitörleri ile ilişkili fungal enfeksiyonlarla ilgili bilgiler izole olgu veya büyük olmayan hasta serileri ile sınırlıdır. Olguların çoğunda infliksimab kullanımı saptanmıştır. Geri kalan olguların çoğunluğunu ise etanersept kullanan hastalar oluşturmaktadır. Adalimumab göreceli olarak daha sonra kullanıma girdiğinden, bu konudaki veriler yeterli değildir. İnfliksimabın farmakolojik özellikleri nedeniyle fungal enfeksiyonların bu ajan kullanımında daha sık ortaya çıktığı düşünülmektedir.^[65-70] Birçok fungal enfeksiyonun, infliksimabın 3. doz veya daha önceki dozlarında ortaya çıktığı gösterilmiştir.^[71]

2007 yılına kadar olan yayınların taranması ile elde edilen bir derlemede, 281 anti-TNF- α ile ilişkili invaziv fungal enfeksiyon olgularının 226'sının (%80) infliksimab, 44'ünün (%16) etanersept ve 11'inin (%4) adalimumab kullanımı altında çıktığı saptanmış ve bunların histoplazmozis (n=84, %30), kandidiazis (n=64, %23), ve aspergillozis (n=64, %23) olguları olduğu ve bu fungal enfeksiyonların en sık akciğerde yerleştiği saptanmıştır.^[67] Hayvan çalışmalarında, TNF- α inhibisyonu sonucu Aspergillus enfeksiyonu ile mortalite oranında artış saptanmıştır.^[17] TNF- α inhibitörleri ile ilişkili *A. fumigatus* enfeksiyonları ile ilgili kısıtlı veriler mevcuttur. Olgu sunumları ve seriler sonucunda kesin bir yargıya varmak zordur; çünkü olguların çoğunda birden fazla immünsupresif ajan kullanımı mevcuttur.^[37,68,69]

Endemik bölgelerde TNF- α inhibitör tedavisi ile hayatı tehdit eden *Histoplasma capsulatum* enfeksiyonları saptanmıştır. Olguların çoğunda infliksimab kullanımı görülmektedir.^[37,70] Ancak tedavi öncesi tarama testinin yararı tartışmalıdır. *Coccidioides immitis* enfeksiyonu ve profilaksisi ile ilgili veriler de sınırlıdır. Çoğu olguda reaktivasyondan ziyade akut enfeksiyon görülmüştür. Endemik bölgelerde yaşayanlara azol profilaksisi uygulanabileceğini belirten görüşler de mevcuttur.^[42] TNF- α inhibitör tedavisi alan hastalarda *Cryptococcus neoformans* enfeksiyonuna yönelik herhangi bir tarama testi veya profilaksi uygulanmasına yönelik bir kılavuz bulunmamaktadır.

Sonuç olarak, aktif fungal enfeksiyonu olan olgularda anti-TNF- α tedavisi kontrendikedir. TNF- α ilişkili fungal enfeksiyonlar çoğunlukla tedavinin ilk aylarında ortaya çıkmaktadır ve en sık Histoplazma, Candida ve Aspergillus enfeksiyonları görülmektedir.

Paraziter enfeksiyonlar

Anti-TNF tedavisi sırasında Listeria ve Salmonella gibi hücre içi yerleşen bakteriyel enfeksiyonların yanı sıra

hayvan kaynaklı parazitler enfeksiyonlar da görülebilir.^[72-74] Hatta bu protozoal enfeksiyonların makrofaj aktivasyon sendromuna yol açabileceği de bildirilmektedir.^[75] Bu nedenlerle, olası geçişi engellemek ve riski en aza indirmek için, anti-TNF tedavi alan hastaların çiğ ve az pişmiş gıdalardan uzak durması akılcı bir yaklaşımdır.

***Pneumocystis carinii* (jirovecii)**

Pneumocystis carinii pnömonisi (PCP) hayatı tehdit eden ve immünsuprese hastalarda görülen ciddi bir enfeksiyondur. Hayvan modellerinde TNF- α inhibisyonunun farelerde daha ciddi hastalığa ve geç iyileşmeye neden olduğu gösterilmiştir.^[76] Olgu kontrollü bir çalışmada; infliximab tedavisi alan hastalarda ileri yaş, mevcut pulmoner hastalığın eşlik etmesi ve yüksek doz glukokortikoid kullanımı PCP enfeksiyonu açısından risk faktörleri olarak belirtilmiştir. Yüksek doz glukokortikoid veya yoğun immünsupresif tedavi alan hastalarda profilaksi uygulanmasını öneren çalışmalar mevcuttur fakat bu kabul gören bir yaklaşım değildir.^[77]

Sonuç

Sonuç olarak, anti-TNF- α tedavisi günümüzde RA, AS, psoriasis, psoriatik artrit ve Crohn hastalığı gibi birçok inflamatuvar hastalığın tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır. Ancak TNF- α aynı zamanda mikroorganizmalara karşı immün yanıtta önemli rol oynamaktadır. Anti-TNF- α ilaçlarla tedavi edilen hastalar, enfeksiyona yatkınlık açısından yüksek risk taşımaktadır. Özellikle TB enfeksiyonlarında artışa neden olmaları nedeniyle tedavi öncesi TCT tarama testi rutin olarak yapılmalıdır. Ayrıca, hastalar anti-TNF tedavi öncesi hepatit B ve C virüsleri açısından da taranmalıdır. Anti-TNF- α tedaviyle TB'nin yanı sıra viral, bakteriyel, fungal enfeksiyonlara da yatkınlık görülmektedir. Aktif bakteriyel, mikobakteriyel ve fungal enfeksiyonu olan olgularda TNF- α inhibitör tedavileri kontrendikedir. Bazı olgularda sistemik immünsupresyon nedeniyle, klasik enfeksiyon bulguları ortaya çıkamayabilir ya da enfeksiyonlar atipik bulgularla karşımıza çıkabilir. Bu nedenle, anti-TNF- α tedavisi uygulanan hastalar ciddi ve fırsatçı enfeksiyonlar açısından yakından takip edilmeli, latent TB enfeksiyonu açısından risk altındaki hastalara INH profilaksisi başlanmalıdır. Parazitler enfeksiyonlardan korunmak için anti-TNF alan hastaların çiğ ve az pişmiş gıdalardan uzak durması önerilmelidir.

Kaynaklar

1. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-55.
2. Gomez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, et al. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may

predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003;48:2122-7.

3. Furst DE, Keystone EC, Kirkham B, et al. Updated consensus statement on biological agents for the treatment of rheumatic diseases, 2008. *Ann Rheum Dis* 2008;67:2-25.
4. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, et al. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. *JAMA* 2006;295:2275-85.
5. Li S, Kaur PP, Chan V, et al. Use of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) antagonists infliximab, etanercept, and adalimumab in patients with concurrent rheumatoid arthritis and hepatitis B or hepatitis C: a retrospective record review of 11 patients. *Clin Rheumatol* 2009;28:787-91.
6. Tubach F, Salmon D, Ravaud P, et al. Risk of tuberculosis is higher with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy than with soluble tumor necrosis factor receptor therapy: the three-year prospective French research axed on tolerance of biotherapies registry. *Arthritis Rheum* 2009;60:1884-94.
7. Black RA, Rauch CT, Kozlosky CJ, et al. A metalloproteinase disintegrin that releases tumour-necrosis factor-alpha from cells. *Nature* 1997;385:729-33.
8. Beutler B, Cerami A. The biology of cachectin/TNF- α primary mediator of the host response. *Annu Rev Immunol* 1989;7:625-55.
9. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001;19:163-96.
10. Flynn JL, Goldstein MM, Chan J, et al. Tumor necrosis factor-alpha is required in the protective immune response against *Mycobacterium tuberculosis* in mice. *Immunity* 1995;2:561-72.
11. Roach DR, Bean AG, Demangel, et al. TNF regulates chemokine induction essential for cell recruitment, granuloma formation, and clearance of mycobacterial infection. *J Immunol* 2002;168:4620-27.
12. Braun J, Bollow M, Neure L, et al. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum* 1995;38:499-505.
13. Feldmann M, Brennan FM, Maini RN. Role of cytokines in rheumatoid arthritis. *Annu Rev Immunol* 1996;14:397-440.
14. Allendoerfer R, Deepe Jr GS. Blockade of endogenous TNF-alpha exacerbates primary and secondary pulmonary histoplasmosis by differential mechanisms. *J Immunol* 1998;160:6072-82.
15. Huffnagle GB, Toews GB, Burdick MD, et al. Afferent phase production of TNF-alpha is required for the development of protective T cell immunity to *Cryptococcus neoformans*. *J Immunol* 1996;157:4529-36.
16. Marino MW, Dunn A, Grail D, et al. Characterization of tumor necrosis factor-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:8093-98.
17. Mehrad B, Strieter RM, Standiford TJ. Role of TNF-alpha in pulmonary host defense in murine invasive aspergillosis. *J Immunol* 1999;162:1633-40.
18. Algood HM, Lin PL, Flynn JL. Tumor necrosis factor and chemokine interactions in the formation and maintenance of granulomas in tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2005;41:189-93.

19. Rothe J, Lesslauer W, Lotscher H, et al. Mice lacking the tumour necrosis factor receptor 1 are resistant to TNF-mediated toxicity but highly susceptible to infection by *Listeria monocytogenes*. *Nature* 1993;364:798-802.
20. Deepe Jr GS. Modulation of infection with *Histoplasma capsulatum* by inhibition of tumor necrosis factor- α activity. *Clin Infect Dis* 2005;41:204-7.
21. O'Brien DP, Briles DE, Szalai AJ, et al. Tumor necrosis factor alpha receptor 1 is important for survival from *Streptococcus pneumoniae* infections. *Infect Immun* 1999;67:595-601.
22. Moore TA, Lau HY, Cogen AL, et al. Defective innate antibacterial host responses during murine *Klebsiella pneumoniae* bacteremia: tumor necrosis factor (TNF) receptor 1 deficiency versus therapy with anti-TNF- α . *Clin Infect Dis* 2005;41:213-7.
23. Wallis RS. Tumour necrosis factor antagonists: structure, function, and tuberculosis risks. *Lancet Infect Dis* 2008;8:601-11.
24. Scallon B, Cai A, Solowski N, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:418-26.
25. Dinarello CA. Differences between anti-tumor necrosis factor monoclonal antibodies and soluble TNF receptors in host defense impairment. *J Rheumatol suppl* 2005;74:40-7.
26. Jassal MS, Bishai WR. The risk of infections with tumor necrosis factor- α inhibitors. *J Clin Rheumatol* 2009;15:419-26.
27. Listing J, Strangfeld A, Kary S, et al. Infections in patients with rheumatoid arthritis treated with biologic agents. *Arthritis Rheum* 2005;11:3403-12.
28. Kremer J. The CORRONA database. *Ann Rheum Dis* 2005;64(Suppl 4):iv37-iv41.
29. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2010;69:380-6.
30. Dixon WG, Watson K, Lunt M, et al. Rates of serious infection, including site-specific and bacterial intracellular infection, in rheumatoid arthritis patients receiving anti-tumor necrosis factor therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register. *Arthritis Rheum* 2006;54:2368-76.
31. Pfeffer K, Matsuyama T, Kunding TM, et al. Mice deficient for the 55 kd tumor necrosis factor receptor are resistant to endotoxic shock, yet succumb to *L. Monocytogenes* infection. *Cell* 1993;73:457-67.
32. Jacobs M, Brown N, Allie N, et al. Tumor necrosis factor receptor 2 plays a minor role for mycobacterial immunity. *Pathobiology* 2000;68:68-75.
33. Stenger S, Modlin RL. Control of *Mycobacterium tuberculosis* through mammalian Toll-like receptors. *Curr Opin Immunol* 2002;14:452-7.
34. Mohan VP, Scanga CA, Yu K, et al. Effects of tumor necrosis factor alpha on host immune response in chronic persistent tuberculosis: possible role for limiting pathology. *Infect Immun* 2001;69:1847-55.
35. Fonseca JE, Canhao H, Silva C, et al. Tuberculosis in rheumatic patients treated with tumour necrosis factor alpha antagonists: the Portuguese experience. *Acta Reumatol Port* 2006;31:247-53.
36. Brassard P, Kezouh A, Suissa S. Antirheumatic drugs and the risk of tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2006;43:717-22.
37. Tubach F, Salmon-Ceron D, Ravaud P, et al. The RATIO observatory: French registry of opportunistic infections, severe bacterial infections, and lymphomas complicating anti-TNF alpha therapy. *Joint Bone Spine* 2005;72:456-60.
38. Ehlers S. Tumor necrosis factor and its blockade in granulomatous infections: differential modes of action of infliximab and etanercept? *Clin Infect Dis* 2005;41:199-203.
39. Wallis RS, Kyambadde P, Johnson JL, et al. A study of the safety, immunology, virology, and microbiology of adjunctive etanercept in HIV-1-associated tuberculosis. *AIDS* 2004;18:257-64.
40. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-8.
41. Mariette X, Salmon D, Group RATIO. French guidelines for diagnosis and treating latent and active tuberculosis in patients with RA treated with TNF blockers. *Ann Rheum Dis* 2003;62:791.
42. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR. Infections associated with tumor necrosis factor- α antagonists. *Medicine (Baltimore)* 2005;84:291-302.
43. Saliu OY, Sofer C, Stein DS ve ark. Tumor-necrosis-factor blockers: differential effects on mycobacterial immunity. *J Infect Dis* 2006;194:486-92.
44. Harris J, Keane J. How tumour necrosis factor blockers interfere with tuberculosis immunity. *Clin Exp Immunol* 2010;161:1-9.
45. Keser G, Direskeneli H, Akkoç N, ve ark. TNF- α engelleiyici ilaç kullanan olguların tedavi öncesinde tüberküloz açısından değerlendirilmesi ve alınması gerekli önlemler. *RAED II. Uzlaş Toplantısı Raporu, 7 Mayıs 2005, İzmir.*
46. Fang JW, Shen WW, Lau A, et al. Activation of the tumor necrosis factor alpha system in the liver in chronic hepatitis B virus infection. *Am J Gastroenterol* 1996;91:748-53.
47. Ganem D, Prince AM. Hepatitis B virus infection, natural history and clinical consequences. *N Engl J Med* 2004;350:1118-29.
48. Su F, Schneider RJ. Hepatitis B virus HBx protein sensitizes cells to apoptotic killing by tumor necrosis factor alpha. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997;94:8744-9.
49. Guidotti LG, Ishikawa T, Hobbs MV, et al. Intracellular inactivation of the hepatitis B virus by cytotoxic T lymphocytes. *Immunity* 1996;4:25-36.
50. Esteve M, Saro C, Gonzalez-Huix F, et al. Chronic hepatitis B reactivation following infliximab therapy in Crohn's disease patients: need for primary prophylaxis. *Gut* 2004;53:1363-5.
51. Vassilopoulos D, Apostolopoulou A, Hadziyannis E, et al. Long-term safety of anti-TNF treatment in patients with rheumatic diseases and chronic or resolved hepatitis B virus infection. *Ann Rheum Dis* 2010;69:1352-5.
52. Caporali R, Bobbio-Pallavicini F, Atzeni F, et al. Safety of tumor necrosis factor alpha blockers in hepatitis B virus occult carriers (hepatitis B surface antigen negative/anti-hepatitis B core antigen positive) with rheumatic diseases. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010;62:749-54.
53. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumour necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic

- viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis* 2004;63:18-24.
54. Nelson DR, Lim HL, Marousis CG, et al. Activation of tumor necrosis factor- α system in chronic hepatitis C virus infection. *Dig Dis Sci* 1997;42:2487-94.
 55. Monsalve-De Castillo F, Romero TA, Estevez J, et al. Concentrations of cytokines, soluble interleukin-2 receptor, and soluble CD30 in sera of patients with hepatitis B virus infection during acute and convalescent phases. *Clin Diagn Lab Immunol* 2002;9:1372-75.
 56. del Valle Garcia-Sanchez M, Gomez-Camacho F, Poyato-Gonzalez A, et al. Infliximab therapy in a patient with Crohn's disease and chronic hepatitis B virus infection. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:701-2.
 57. Oniankitan O, Duvoux C, Challine D, et al. Infliximab therapy for rheumatic diseases in patients with chronic hepatitis B or C. *J Rheumatol* 2004;31:107-9.
 58. Magliocco MA, Gottlieb AB. Etanercept therapy for patients with psoriatic arthritis and concurrent hepatitis C virus infection: report of 3 cases. *J Am Acad Dermatol* 2004;51:580-84.
 59. Holtmann MH, Galle PR, Neurath MF. Treatment of patients with Crohn's disease and concomitant chronic hepatitis C with a chimeric monoclonal antibody to TNF. *Am J Gastroenterol* 2003;98:504-5.
 60. Zein NN. Etanercept as an adjuvant to interferon and ribavirin in treatment-naïve patients with chronic hepatitis C virus infection: a phase 2 randomized, doubleblind, placebo-controlled study. *J Hepatol* 2005;42:315-22.
 61. Zylberberg H, Rimaniol AC, Pol S, et al. Soluble tumor necrosis factor receptors in chronic hepatitis C: a correlation with histological fibrosis and activity. *J Hepatol* 1999;30:185-91.
 62. Calabrese LH, Zein N, Vassilopoulos D. Safety of antitumor necrosis factor (anti-TNF) therapy in patients with chronic viral infections: hepatitis C, hepatitis B, and HIV infection. *Ann Rheum Dis* 2004;63:18-24.
 63. Bekker LG, Freeman S, Murray PJ, et al. TNF- α controls intracellular mycobacterial growth by both inducible nitric oxide synthase-dependent and inducible nitric oxide synthase-independent pathways. *J Immunol* 2001;166:6728-34.
 64. Wallis RS, Broder MS, Wong JY, et al. Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists. *Clin Infect Dis* 2004;38:1261-65.
 65. Scallon B, Cai A, Solowski N, et al. Binding and functional comparisons of two types of tumor necrosis factor antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 2002;301:418-26.
 66. Luger A, Schmidt M, Luger N, et al. Infliximab induces apoptosis in monocytes from patients with chronic active Crohn's disease by using a caspase-dependent pathway. *Gastroenterology* 2001;121:1145-57.
 67. Sotirios T, George S, Dimitrios TB, et al. Fungal infections complicating tumor necrosis factor \cdot blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 2008;83:181-94.
 68. Warris A, Bjorneklett A, Gaustad P. Invasive pulmonary aspergillosis associated with infliximab therapy. *N Engl J Med* 2001;344:1099-100.
 69. Van der Klooster JM, Bosman RJ, Oudemans-van Straaten HM, et al. Disseminated tuberculosis, pulmonary aspergillosis and cutaneous herpes simplex infection in a patient with infliximab and methotrexate. *Intensive Care Med* 2003;29:2327-9.
 70. Lee JH, Slifman NR, Gershon SK, et al. Life-threatening histoplasmosis complicating immunotherapy with tumor necrosis factor alpha antagonists infliximab and etanercept. *Arthritis Rheum* 2002;46:2565-70.
 71. US Food Committee Drug Administration Arthritis Advisory. Briefing information; 2009.
 72. De Leonardis F, Govoni M, Lo Monaco A, et al. Visceral leishmaniasis and anti-TNF- α therapy: case report and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol* 2009;27:503-6.
 73. Mueller MC, Fleischmann E, Grunke M, et al. Relapsing cutaneous leishmaniasis in a patient with ankylosing spondylitis treated with infliximab. *Am J Trop Med Hyg* 2009;81:52-4.
 74. Jessel P, Safdar N, McCune WJ, Saint S, Kaul DR. Clinical problem-solving. Thinking inside the box. *N Engl J Med* 2010;363:574-9.
 75. Moltó A, Mateo L, Lloveras N, Olivé A, Minguez S. Visceral leishmaniasis and macrophagic activation syndrome in a patient with rheumatoid arthritis under treatment with adalimumab. *Joint Bone Spine* 2010;77:271-3.
 76. Kolls JK, Lei D, Vazquez C, et al. Exacerbation of murine *Pneumocystis carinii* infection by adenoviral-mediated gene transfer of a TNF inhibitor. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1997;16:112-8.
 77. Harigai M, Koike R, Miyasaka N. *Pneumocystis pneumonia* associated with infliximab in Japan. *N Engl J Med* 2007;357:1874-6.