



T.C

İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ

CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ

GÖĞÜS HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**BİYOLOJİK AJANLARIN AKCİĞER VE AKCİĞER DIŞI
ENFEKSİYONLAR AÇISINDAN KIYASLANMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Sulaiman BAKO

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. H. Gül ÖNGEN

İSTANBUL- 2018

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimleri ile bana ışık tutan sayın tez hocam Prof. Dr. Hürrem Gül Öngen başta olmak üzere Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki tüm hocalarıma,

Bu çalışmada bana yardım eden Prof Dr. Emire Seyahi ve Uzman Dr. Yeşim Özgüler'e,

Birlikte çalıştığım, bana destek olan başta asistan arkadaşlarım olmak üzere, tüm mesai arkadaşlarıma,

Ve bugünlere gelmemde sonsuz ve koşulsuz emeği olan saygı değer babam Alhaji Muhammadu Bako, annem Fatima Bako ve kardeşlerime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

SULAIMAN BAKO

NİSAN- 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	2
İÇİNDEKİLER	3
KISALTMALAR.....	4
TABLolar	6
AMAÇ.....	7
GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER.....	8
YÖNTEM.....	11
SONUÇ (BULGULAR)	12
TARTIŞMA	20
ÖZET.....	26
ABSTRACT	27
REFERANSLAR	28
ÇALIŞMA FORMU	34

KISALTMALAR

ADA: Adalimumab

ANA: Anakinra

AS: Ankilozan spondilit

BS: Behçet Sendromu

CAN: Kanakinumab

DEA: Demir Eksikliği Anemisi

DMARD: Disease -Modifying Antirheumatic Drug

ETN: Etanercept

FMF: Familial Mediterranean Fever (Ailesel Akdeniz Ateşi)

GK: Glukokortikosteroid

HT: Hipertansiyon

HQ: Hidroksiklorokin

İFX: İnfliksimab

IL: Interlökin

JİA: Jüvenil İdiyopatik Artrit

KBY: Kronik Böbrek Yetmezliği

KOAH: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı

MTX: Metotreksat

NSAİİ: Nonsteroidal Anti-inflamatuar İlaç

PSA: Psöriatik artrit

PLQ: Plaquenil

RA: Romatoid Artrit

RKÇ: Randomize Kontrollü Çalışma

SD: Standart Deviasyon

SLE: Sistemik Lupus Eritematozus

SoJIA: Sistemik Başlangıçlı Juvenil İdiopatik Artrit

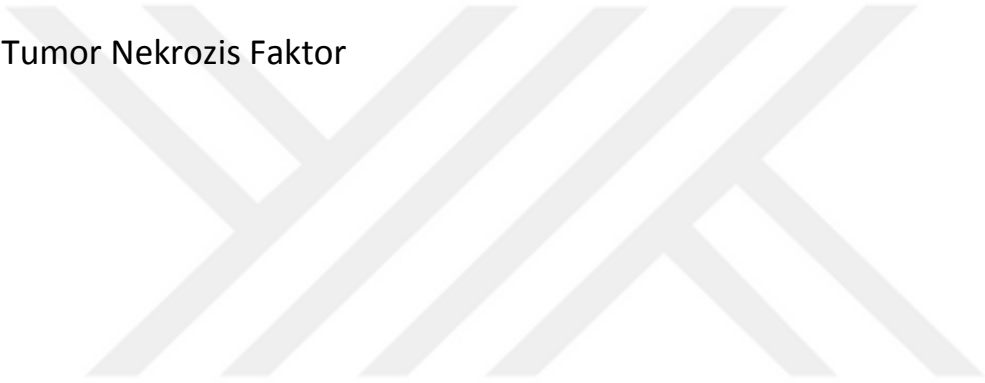
SPA: Spondiloartropatiler

SZP: Sülfasalazin

TB: Tüberküloz

TCZ: Tosilizumab

TNF: Tumor Nekrozis Faktor



TABLÖLAR

TABLÖLAR

Tablo 1: . Anti-TNF alan hastaların ilaç tiplerine göre demografik ve klinik dağılımı

Tablo 2: Anti- IL alan hastaların ilaç tiplerine göre demografik ve klinik dağılımı

Tablo 3: Biyolojik gruplarına göre demografik ve klinik özellikler

Tablo 4: Biyolojik tedavi öncesi ve süresince tüberküloz taraması ve latent tb tedavisi

Tablo 5: Hospitalizasyon

Tablo 6: Kültür pozitifliği

AMAÇ

Biyolojik ilaçlar günümüzde bağ dokusu hastalıklarının tedavisinde sıkça kullanılmaktadır. Bu ilaçların hastalığın tedavisindeki başarıları tartışmasıdır. Ancak kullanılmaya başlandıkları günden bugüne enfeksiyonu kolaylaştırıcı yan etkileri de gündemdedir. Bu amaçla yapılan çalışmalarda biyolojik ilaçlardan daha çok anti-TNF'lerin, tüberküloz ve tüberküloz dışı enfeksiyon hastalıklarının oluşumunu kolaylaştırıcı etkileri araştırılmıştır.

Lang ve ark. tarafından yapılan kohort çalışmasında RA tanısı ile Anti-TNF alfa kullanan hastalara göre tosilizumab kullanan hastalarda enfeksiyon riskinin daha yüksek olduğu görülmüştür. Uzamış hastalık süresinin ve önceden kullanılan DMARD (Disease-Modifying Antirheumatic Drug) tedavi sayısının ciddi enfeksiyonların meydana gelmesinde etkili olduğu gözlemlenmiştir(1-3). Salliot ve ark. tarafından yapılan meta-analizde yüksek doz anakinra kullanan RA tanılı hastalarda klinik olarak anlamlı yüksek enfeksiyon riski gösterilmiştir. Bu meta-analizde özellikle akciğer dışı ve dissemine TB gibi hücre içi organizmaların neden olduğu granulomatöz hastalıklar, TNF alfa kullanan RA tanılı hastalarda artmış olarak saptanmıştır(4). Literatürdeki verilerin çoğu randomize kontrollü çalışmalardan (RKÇ) elde edilmiş olup gerçek hayat verileri kısıtlıdır. Bizim de amacımız günlük pratikte biyolojik ilaç tedavisi alan hastalarda aldıkları biyolojik ajan türüne göre akciğer ve akciğer dışı enfeksiyonların sıklığında farklılık olup olmadığını araştırmaktır. Özellikle IL-1 antagonistlerin (anakinra ve canakinumab) enfeksiyon riskini araştırmak için anti-TNF ve IL-6 antagonistleri kullanan hastaları kontrol grubu olarak baz alınmıştır.

GİRİŞ VE GENEL BİLGİLER

Uzun yıllardır DMARD (sulfasalazin, metotreksat, hidroklorokin, leflunomid) ile birlikte yüksek doz steroid ve NSAİİ gibi ilaçlar romatolojik hastalıkları için ana ilaçlar olarak kullanılmıştır. Ancak doksanlı yılların sonuna geldiğimizde biyolojik ajanların piyasaya çıkması ile birlikte yeni tedavi yaklaşım ve hedefleri ortaya çıkmıştır. Böylece yüksek doz steroid ve yoğun NSAİİ kullanımlarına bağlı morbidite ve mortalite riskleri büyük oranda azalmış olup tedavi başarıları çok artmıştır (5,6).

Biyolojik ilaçlar veya hedefe yönelik tedaviler genelde üç temel mekanizma ile etkilerini göstermektedir. Birincisi, proinflammatuar hücresel ürünleri (sitokinleri) hedefleyerek; ikincisi, hücre reseptörlerini (CD molekülleri) bloke ederek; üçüncüsü ise sitokinlerin ekspresyonunu sağlayan intrasellüler yollarını inhibe ederek (6) etkilerini gösterirler.

Sitokinler, biyolojik süreçlerde hücreler arası iletişim görevini sağlayan profinflatuar veya anti-inflatuar moleküllerdir. IL-1, IL-6, TNF-alfa, IL-18 ve GM-CSF patogeneizde önemli roller oynayan kritik sitokinlerdir. IL-1 daha çok hastalığın yıkıcı etkilerinden sorumludur ve proteoglikan ve kıkırdak yıkımını gerçekleştirir. TNF-alfa ise daha çok proliferatif ve inflammatuar olaylardan sorumludur. Patogeneizdeki önemli sitokinlerden biri de IL-6'dir(7).

TNF ALFA ANTAGONİSTLERİ

Tümör nekroz faktör (TNF) birçok hastalığın patofizyolojisinde proliferatif görevi olan bir moleküldür. Monosit, makrofaj ve T-lenfositler tarafından salgılanmaktadır. Etanersept, infliksimab ve adalimumab TNF-alfayı bloke eder(7).

Anti TNF-alfa tedavisi sadece romatoid artritlerde değil, Chron hastalığı, ülseratif kolit, psöriyazis, psöriatik artrit, ankilozan spondilit ve juvenil idiyomatik artrit gibi kronik inflamatuvar hastalıklarda yaygın olarak kullanılmakta olup önemli başarılı sonuçlar vermektedir. (8)

Anti-TNF-alfa ilaçların kullanımı süresince deri, yumuşak doku, eklemler, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları gibi çeşitli organ ve sisteme ait enfeksiyonlar sıklıkla gelişebilmektedir. Hastane yatışı veya parenteral antibiyoterapi gerektiren bakterial enfeksiyonlar DMARD tedavisi alan hastalara göre 1-3 kat arttığı gösterilmiştir. (9)

IL-6 ANTAGONİSTLERİ

IL-6, değişik hedef hücrelerde değişik biyolojik aktivitelere neden olan pleotropik bir sitokindir. İmmün cevap, hematopoezis, akut faz yanıtı ve kemik metabolizmasını regüle eder. (7) Tosilizumab (TCZ) 2010 yılında, DMARD ve diğer biyolojik ilaçlara rağmen kontrol altına alınamayan orta ve ağır romatoid artrit vakalar için onay almıştır. Romatoid artrit tanılı hastalarda sağlanan iyileşme sayesinde IL-6 yüksekliği ile giden diğer otoimmün hastalıkları, kardiyovasküler hastalıkları, organ transplantasyonu, sarkoidoz ve malignitelerde TCZ'in umut verici olabileceği düşünülmektedir. (10)

TCZ'nin yan etkileri ile ilgili yapılan çalışmalarda en çok anormal laboratuvar sonuçları ve enfeksiyonlar saptanmıştır. İleri yaş, eş zamanlı kortikosteroid ve/veya DMARD kullanımı ve eşlik eden kronik akciğer hastalığı, enfeksiyonun gelişmesinde etkili olan faktörler olarak saptanmıştır. Dolayısı ile, TCZ başlanmadan önce aktif bölgesel veya sistemik enfeksiyonların ekarte edilmesi önerilmekte. Tam tersine, anti TNF alfa kullanan hastalarda saptanan Tüberküloz gibi granulomatöz hastalıklar IL-6 kullananlarda görülmemiştir. (11, 12,13)

IL-1 ANTAGONİSTLERİ

IL-1R antagonistler (anakinra), IL-1'in proinflamatuvar etkilerini kompetitif olarak inhibe eder. (7)

Anakinra, RA için FDA tarafından onay alan ilk IL-1 blokörüdür. Ancak sistemik juvenil romatoid artrit, erişkin still hastalığı, Schnitzer sendromu, Sweet sendromu gibi birçok otoimmün hastalıklarda kullanılmakta olup etkin olduğu ortaya çıkmıştır. (14,15, 16)

Kanakinumab ise IL-1B'yi hedef alan, otoimmün hastalıkların tedavisi için geliştirilen human IgG monoklonal antikordur. Kanakinumab ile ilgili yapılan klinik çalışmaların çoğu cryopyrin-associated periodic syndromes (CAPS) ve artrit'in 3 formu olan RA, sistemik juvenil idiyopatik artrit (SoJIA) ve gut artrit ile sınırlıdır. Ayrıca KOAH, diyabet ve yaşlılık ile ilişkili maküler dejenerasyon gibi hastalıklarda denemeler yapılmaktadır. (17)

Kanakinumab'ın güvenilirliği ile ilgili yapılan çok merkezli bir RKÇ'de en çok solunum yolu enfeksiyonları görülmüştür. Lanchman ve arkadaşları tarafından CAPS tanılı olup CAN kullanan hastalarda benzer sonuçlar elde edilmiştir. (18, 19)

YÖNTEM

İstanbul üniversitesi CTF İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde ve romatolojik hastalıkları nedeniyle anti-TNF alfa, ile anti IL-1 ve anti IL-6 kullanan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya Ocak 2012 –Aralık 2016 tarihleri arasında Romatoloji polikliniğinde ardışık sıra ile görülen ve en az 6 ay süreyle ilgili biyolojik ajanı kullanan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan dönem öncesinde farklı biyolojik ajan alan hastalar, özellikle tosilizumab öncesi anti-TNF ilaç kullanmış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca abatacept, golimimab ve certolizumab gibi ilaçlar Türkiye’de henüz kullanıma yeni girdikleri için çalışmaya dahil edilmemiştir. Hastaların Romatoloji ve Göğüs Hastalıklarındaki poliklinik dosyaları retrospektif olarak taranarak demografik özellikler, hastalığın başlangıç tarihi, hastalık süresi, biyolojik ajan kullanıma başlanma tarihi, biyolojik ajan kullanım süreleri, biyolojik ajan kullanımının kesilme tarihi ve nedenleri, biyolojik ajan dışı kullandığı romatolojik ilaçlar, ek komorbid hastalıklar ve onlara ait ilaçlar, PPD ölçümü ve INH profilaksi öyküleri, sigara kullanım öyküleri elde edilmiştir. Takip sırasında çekilen akciğer grafileri incelenerek, geçirdikleri pnömoni, tüberküloz gibi akciğer enfeksiyonların yanı sıra diğer akciğer dışı enfeksiyonları da dokümanite edilmiştir. Ayrıca, enfeksiyonların ciddiyeti, hastaneye yatırılma gerekliliği, antibiyotik kullanımı ve süresi, varsa kültür sonuçları da dokümanite edilmiştir.

İSTATİSTİKSEL YÖNTEMLER

Normal dağılım gösteren devamlı değerler ortalama \pm SD ile, normal dağılım göstermeyenler ise medyan [IQR] olarak ifade edildi. Kategorik değerlerin karşılaştırması için ki-kare ya da Fisher exact testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren devamlı değerler için ise (ikiden fazla grup karşılaştırmalarında) one-way ANOVA ya da (ikili grup karşılaştırmalarında) Student- t testi kullanıldı. One-way ANOVA hesabında post-hoc Tukey testi kullanıldı. Normal dağılım göstermeyen devamlı değerlerin karşılaştırması için (ikili karşılaştırmada) Mann-Whitney U ve (çoklu karşılaştırma) Kruskal Wallis testi (Bonferroni düzeltmesi) kullanıldı. Çalışmada SPSS 18.0 (SPSS inc, ABD) kullanıldı.

SONUÇLAR (BULGULAR)

HASTALARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

Çalışmaya toplam 196 hasta alındı. Bu hastaların 124'ü anti-TNF (tablo 1), 54'ü anti-IL 1 (Tablo 2), 18'i anti-IL 6 kullanıyordu. 196 hastanın topluca demografik ve klinik verileri Tablo 3'te gösterilmiştir.

Anti-TNF grubunda 50 hasta (E/K: 26/24) infliximab, 40 hasta (E/K: 17/23) etanercept, ve 34 hasta (E/K:18/16) adalimumab kullanmıştı (Tablo 1). Hastaların tanıları çoğunlukla AS (p:0.02), daha az sıklıkla RA'ti. Etanercept alan hastaların biraz daha genç olduğunu fark ettik, ancak fark anlamlı değildi (p:0.3). Bunun dışında E/K cinsiyet oranı, hastalık süreleri, biyolojik ajan kullanma süreleri, komorbidite sıklığı, sigara kullanımı, DMARD ve kortikosteroid kullanım oranları benzerdi.

Anti-IL 1 alan toplam 54 hasta vardı; bunların 34'ü anakinra, 20'si canakinumab kullanıyordu (Tablo 2). Hastaların çoğunun tanısı ailevi Akdeniz ateşiydi, azında RA, AS gibi inflamatuvar hastalıklar vardı. Anakinra ve canakinumab alan hastalar demografik, klinik özellikler, komorbidite, sigara ve kullanılan non biyolojik DMARD ve kortikosteroid açısından benzerdi.

Topluca değerlendirildiğinde, erkek/ kadın oranı: 0.9, hastaların yaş ortalaması 42.0 ± 15.3 yıl, hastalık süresi 9.3 ± 8.0 yıl, biyolojik ajanda kalma süresi 29.3 ± 16.8 ay idi. Hastaların % 18'inde sigara öyküsü vardı. Hastaların % 57'si DMARD kullanırken, % 33'ü ise kortikosteroid kullanmaktaydı (Tablo 3).

Kadın/erkek oranı, ortalama yaş ve ortalama hastalık süreleri gruplar arasında farklılık göstermiyordu. Anti-TNF grubu daha çok AS, RA ve PSA'dan oluşurken, anti-IL 1 grubunda daha çok FMF tanılı hastalar vardı. Anti-IL 6 grubunda ise RA, JRA ve FMF hastaları benzer oranda dağılmıştı. Non-biyolojik DMARD kullanımı gruplar arasında benzerken, kortikosteroid kullanımı IL-6 grubunda diğer biyolojik gruplarına göre daha fazlaydı. Gruplar arasındaki kortikosteroid kullanımına bakıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (p:0.2).

Tablo 1. Anti- TNF alan hastaların ilaç tiplerine göre demografik ve klinik dağılımı

	IFX (n =50)	ADA (n =34)	ETN (n =40)	ANTI TNF (n = 124)	p
Toplam (Erkek/Kadın)	(26/24)	(18/16)	(17/23)	(61/63)	
Ortalama yaş ± SS, yıl	43.0±15.3	43.0±16.5	38.6±15.6	43.2±15.3	0.3
Ortalama hastalık süresi, ± SS, yıl	8.6±7.3	8.6±7.5	7.2±7.5	9.3 ± 8.0	0.9
Ortalama biyolojik ajanda kalma süresi, ± SS, ay	29.3±16.8	26.5±16.4	24.7±15.7	20.1±12.9	0.7
Tanı, n (%)					
RA	9 (18)	8 (23)	14 (35)	31 (25)	
AS	33 (66)	20 (59)	17 (43)	70 (56)	
JRA	1 (2)	2 (6)	1 (2)	4 (3)	
PSA	2 (4)	3 (9)	8 (20)	13 (11)	
Vaskülit	4 (8)	1 (3)	0	5 (4)	
FMF	1 (2)	0	0	1 (1)	
Komorbidite, n (%)					
DM	7 (14)	3 (9)	3 (8)	13 (10)	0.6
Hipertansiyon	4 (8)	4 (12)	5 (13)	13 (10)	0.8
Tiroid hastalıkları	4 (8)	2 (6)	3 (8)	9 (7)	0.9
Diğer	12(24)	6 (18)	1 (3)	19 (15)	0.02
Sigara öyküsü, n (%)	11(22)	6 (18)	5 (13)	22 (18)	0.5
DMARD kullanımı, n(%)					
Metotreksat	17 (34)	8 (24)	15 (38)	40 (32)	0.4
Leflunomid	5 (10)	3 (9)	7 (18)	15 (12)	0.4
Hidroksiklorokin	4 (8)	2 (6)	2 (5)	8 (6)	0.8
Sulfasalazin	13 (26)	6 (18)	6 (15)	25 (20)	0.4
Kolşisin	3 (6)	4 (12)	1 (3)	8 (6)	0.2
Kortikosteroid kullanımı, n(%)	17 (34)	9 (26)	11 (28)	36 (29)	0.7

Tablo 2. Anti- IL 1 alan hastaların ilaç tiplerine göre demografik ve klinik dağılımı

	ANA (n =34)	CAN (n =20)	ANTI IL-1 (n =54)	p
Toplam (Erkek/Kadın)	12/22	12/8	(24/30)	
Ortalama yaş ± SS, yıl	44.7±18.4	43.2±15.9	44.7±18.4	0.3
Ortalama hastalık süresi, ± SS, yıl	8.2±8.7	8.4±7.2	8.6 ±7.3	0.3
Ortalama biyolojik ajanda kalma süresi, ± SS, ay	24.1±14.0	26.4±16.4	27.8±16.6	0.2
Tanı, n (%)				
FMF	23 (67)	18 (90)	41 (76)	
RA	1 (3)	0	1 (2)	
AS	2 (6)	1 (5)	3 (5)	
JRA	1 (3)	0	1 (2)	
PSA	0	0	0	
Vaskülit	0	1 (5)	1 (2)	
Diğer	7 (21)	0	7 (13)	
Komorbidite, n (%)				
DM	0	0	0	
Hipertansiyon	0	2 (10)	2 (4)	
Tiroid hastalıkları	1 (3)	1 (5)	2 (4)	
Diğer	3 (9)	1 (5)	4 (7)	1.0
Sigara öyküsü, n (%)	5 (15)	7 (35)	12 (22)	0.1
DMARD* kullanımı, n (%)				
Metotreksat	1 (3)	1 (5)	2 (4)	
Leflunomid	2 (6)	0	2 (4)	
Hidroksiklorokin	2 (6)	0	2 (4)	
Sulfasalazin	1 (3)	0	1 (2)	
Kolşisin	13 (38)	15 (75)	28 (52)	0.01
Kortikosteroid kullanımı, n(%)	12 (35)	5 (25)	17 (31)	0.5

Tablo 3. Biyolojik gruplarına göre demografik ve klinik özellikler

	TOPLAM (n =196)	ANTİ TNF (n =124)	ANTİ IL-1 (n =54)	ANTİ IL-6 (n = 18)	P
Toplam (Erkek/Kadın)	(94/102)	(61/63)	(24/30)	(9/9)	
Ortalama yaş ± SS, yıl	42.0±15.3	43.2±15.3	44.7±18.4	43.2±17.8	0.4
Ortalama hastalık süresi, ± SS, yıl	9.3 ± 8.0	9.3 ± 8.0	8.6 ± 7.3	8.5 ± 8.8	0.6
Ortalama biyolojik ajanda kalma süresi, ± SS, ay	29.3±16.8	20.1±12.9	27.8±16.6	24.0±14.4	0.5
Tanı, n (%)					
RA	37 (19)	31 (25)	1 (2)	5 (28)	
AS	74 (38)	70 (56)	3 (2)	1 (6)	
FMF	45 (23)	1 (1)	41 (76)	3 (17)	
JRA	11 (6)	4 (3)	1 (2)	6 (33)	
PSA	13 (7)	13 (10)	0	0	
Vaskülit	9 (5)	5 (4)	1 (2)	3 (17)	
Diğer	7 (4)	0	7 (13)	0	
Komorbidite, n (%)					
DM	16 (8)	13 (10)	0	3 (17)	
Hipertansiyon	19 (10)	13 (10)	2 (4)	2 (11)	0.3
Tiroid hastalıkları	12 (6)	9 (7)	2 (4)	1 (6)	0.7
Diğer	12 (6)	8(6)	4 (7)	1 (6)	0.9
Sigara öyküsü, n (%)	36 (18)	22 (18)	12 (22)	2 (11)	0.07
DMARD kullanımı, n(%)					
Metotreksat	47 (24)	40 (32)	2 (4)	5 (28)	0.002
Leflunomid	20 (10)	15 (12))	2 (4)	3 (17)	0.1
Hidroksiklorokin	10 (5)	8 (6)	2 (2)	0	
Sulfasalazin	28 (14)	25 (20)	1 (2)	3 (17)	0.0005
Kolşisin	39 (20)	8 (6)	28 (52)	3 (17)	0.00001
Kortikosteroid kullanımı, n(%)	64 (33)	36 (29)	17 (31)	11 (61)	0.2

BİYOLOJİK TEDAVİ ÖNCESİ VE SÜRESİNCE TÜBERKÜLOZ TARAMASI VE LATENT TB TEDAVİSİ

Yapılan dosya taraması sonucu hastaların yalnızca % 39'unda (n:76) PPD pozitif olduğu, % 14'ünde (n:28) PPD negatif olduğu, geri kalanın (n:92, %47) da PPD testinin sonucunun bilinmediği saptanmıştır. Toplamda 83 (%42) hastanın 9 ay İNH profilaksisi kullandığı görülmüştür. Bunların 59'u (%48) anti-TNF alfa, 21'i (%48) anti- IL 1, 3'ü (%17) anti-IL6 kullanmaktaydı. Gruplar arası İNH kullanımı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü (p:0.04). Takip süresince çekilen PA akciğer grafilerin sadece % 4'ü anormal olarak yorumlanmıştır. Biri anti-TNF alfa, ikisi anti- IL 6 kullanan hastalar olmak üzere 3 tane hastanın tüberküloz geçirme hikayesi vardı.

Tablo 4. Biyolojik tedavi öncesi ve süresince tüberküloz taraması ve latent tb tedavisi

	TOPLAM (n=196)	ANTI-TNF (n =124)	ANTI IL-1 (n = 54)	ANTI IL-6 (n =18)	p
PPD, n (%)					
➤ ≥ 5MM	76 (39)	57 (46)	17 (31)	2(11)	0.3
➤ <5MM	28 (14)	15 (12)	8 (15)	5(28)	0.6
QUANTİFERON, n (%)					
➤ POZİTİF	4 (2)	3(2)	0	1 (6)	
➤ NEGATİF	13 (7)	6(5)	6 (11)	1 (6)	0.4
BCG + , n (%)	39 (20)	29 (23)	6 (11)	4 (22)	0.2
PAAG, n (%)					
➤ NORMAL	131 (67)	85 (69)	34 (63)	12 (67)	0.8
LEZYON POZİTİF	8 (4)	5 (4)	2 (4)	1 (6)	0.9
İNH KULLANIMI, (EVET ≥9 AY), n (%)	83 (42)	59 (48)	21 (39)	3 (17)	0.04
GEÇİRİLMİŞ TB HX, n (%)	3 (0.2)	1 (0.8)	0	2 (11)	

ENFEKSİYONLAR

Anti-TNF alfa alanlar hastaların % 30'unda (37 hastada) 43 adet enfeksiyon vakası saptanırken, IL-1 ve IL-6 antagonistleri kullanan hastalarda sırasıyla 12 adet (%22) ve 7 adet (%39) enfeksiyon vakası saptanmıştır. Anti-TNF alfa alanlarda ağırlıklı olarak solunum yolu enfeksiyonu (14 vaka sayısı, % 11) ve idrar yolu enfeksiyonu (16 adet, %13) gözlemlenmiştir. Aşağıdaki tabloda belirtildiği gibi, solunum yolu enfeksiyonları (p:0.8), idrar yolu enfeksiyonları (p:0.1), gastroenterit (p:0.8), ve toplam enfeksiyon sayısı (p:0.3) açısından, gruplar arasında karşılaştırma yapıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır.

Tablo 5. Enfeksiyonlar

	ANTI-TNF (n=124)	ANTI IL-1 (n=54)	ANTI IL-6 (n=18)	p
SOLUNUM YOLU ENFEKSİYONU GELİŞEN HASTA SAYISI, N (%)	14* (11)	8 (15)	2 (11)	0.8
İDRAR YOLU ENFEKSİYONU GELİŞEN HASTA SAYISI, N (%)	16** (13)	2 (4)	3 (17)	0.1
GASTROENTERİT GELİŞEN HASTA SAYISI, N (%)	3 (2)	1 (2)	0	0.8
SELLÜLİT GELİŞEN HASTA SAYISI, N (%)	1 (0.8)	0	1 (6)	
YARA YERİ ENFEKSİYONU GELİŞEN HASTA SAYISI, N (%)	0	0	1(6)	
PERİANAL APSE GELİŞEN HASTA SAYISI, N (%)	0	2 (4)	1 (6)	
SEPTİK ARTRİT GELİŞEN HASTA SAYISI, N (%)	1 (0.8)	0	0	
DİŞ APSESİ/ETİ ENFEKSİYONU GELİŞEN HASTA SAYISI, N (%)	2 (2)	0	0	
HASTANEYE YATIŞ GEREKTİREN, N (%)	2 (2)	3 (6)	1 (6)	0.3
TOPLAM ENFEKSİYON, N (%)	37***(30)	12 (22)	7 (39)	0.3

HOSPİTALİZASYONLAR

Tablo 6'da görüleceği üzere, takip süresince toplam 6 (%3) hastanın hospitalizasyon gerektiren ciddi enfeksiyon geçirdiği belirlenmiştir. Biri akciğer tüberkülozu olmak üzere 4 hastanın solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle yatış yaptığı görülmüştür. Diğer iki yatış nedeni idrar yolu enfeksiyonu ve perianal apse idi. Biyolojik ilaç türüne göre en çok (toplam 3 hasta, % 50) IL-1 antagonisti kullanan hastalar yatırıldı. Hospitalize edilen hastaların 3'ünde kortikosteroid, 3'ünde DMARD kullanımı varken bir hastada her hangi bir ek ilaç kullanımı yoktu. Bu hastaların 2'si FMF, 1'i AS, 1'i temporal arterit, 1'i RA, 1'i de oto enflammatuar sendromu tanısı ile biyolojik ilaç tedavileri almakta idi. Hastanede enfeksiyon nedeniyle yatırılan hastaların erkek/kadın oranı 3/3, ortalama yaşı 43.2±17.8 yıl, biyolojik ajanda kalma süresi 29.5±16.7 idi.

Tablo 6. Hospitalizasyon

NO	YAŞ	CİNSİYET	TANI	BİYOLOJİK AJAN	EK İLAÇLAR	TEDAVİ	YATIŞ NEDENİ	YATIŞ SÜRESİ (GÜN)
1	33	KADIN	AS+TAKAYASU	İFX	MTX, GK,SZP	ANTİTBC	AC TBC	11
2	53	ERKEK	FMF	CAN	GK	PİPERACİLİN + TAZOBACTAM	PNOMONİ	30
3	40	KADIN	FMF+AS	ANA	KOLŞİSİN	MOKSİFLOKSASİN	PNÖMONİ	-
4	20	ERKEK	OES*	ANA		PİPERACİLİN + TAZOBACTAM + KLARİTROMİSİN	PNOMONİ	7
5	52	KADIN	RA	İFX	MTX, GK, HQ**, LEF	MOKSİFLOKSASİN +SEFTRİAKSON	İYE	8
6	70	ERKEK	TEMPORAL ARTERİT	TCZ	GK	-	PERİANAL APSE + SELLÜLİT	5

KÜLTÜR POZİTİFLİĞİ

Çalışılan kültürlerde bir adet balgam kültüründe *M. tuberculosis*, bir adet yara kültüründe ise *P. Aeruginosa* pozitifliği saptanırken idrar kültürlerinde *Candidas albicans* (1 adet) , *E. Coli* (9 adet),*E. faecalis* (1 adet) pozitifliği görülmüştür. En çok infliximab olmak üzere, anti-TNF alfa kullanan hastalarda 8, IL-6 antagonisti kullananlarda 5 ayrı kültürde üreme vardı. IL-1 kullanolarda her hangi bir üreme olmamıştır. (Bakınız tablo 7)

Tablo 7. kültür pozitifliği

KÜLTÜR NUMUNESİ	ETKEN POZİTİF (SAYI)	BİYOLOJİK AJANLAR (SAYI)
BALGAM	<i>M. tuberculosis</i> (1)	İFX
İDRAR	<i>Candidas spp</i> (1)	İFX
	<i>E. coli</i> (9)	İFX (4), ETN (1), TCZ (4)
	<i>E. faecalis</i> (1)	İFX
YARA	<i>P. aeruginosa</i> (1)	TCZ

TARTIŞMA

Çalışmamızda anti-TNF alfa tedavisi alanlar hastaların % 30'unda, anti- IL-1 kullananların %22'sinde ve IL-6 antagonistleri ile tedavi edilenlerin %39'da enfeksiyon vakası saptanmıştır. Her ne kadar gruplar arasındaki fark anlamlı olmasa da, enfeksiyon en az oranda anti-IL-1 tedavisi alanlarda, en fazla oranda ise IL-6 antagonistleri ile tedavi edilenlerde gözlenmiştir. Solunum yolu enfeksiyonları gruplar arasında benzer oranda bulunmuştur. Yine gruplar arasında fark göstermese de, anti-IL 1 alanlarda daha az idrar yolu enfeksiyonu saptanmıştır. Hospitalizasyon gerektiren 6 enfeksiyonun 3'ü anti-IL tedavis alanlarda, 2'si anti-TNF alanlarda, diğeri ise anti-IL 6 ile tedavi edilenlerde ortaya çıkmıştır. Bu enfeksiyonların 4'ü akciğer kökenli, 12'si idrar yolu enfeksiyonu diğeri ise perianal absedir.

Biyolojik ajanların en önemli yan etkisi enfeksiyondur. Anti-TNF alfa ilaçların kullanımı süresince deri, yumuşak doku, eklemler, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları gibi çeşitli organ ve sisteme ait enfeksiyonlar sıklıkla gelişebilmektedir. Hastane yatışı veya parenteral antibiyoterapi gerektiren bakterial enfeksiyonlar DMARD tedavisi alan hastalara göre 1-3 kat arttığı gösterilmiştir. (9)

Literatürdeki verilerin çoğu RKÇ'lerden elde edilmiş olup gerçek hayat verileri kısıtlıdır.

Literatürde anti-IL 1 tedavilerin güvenliliğine ilişkin RA, gut hastalığı ve otoinflamatuvar hastalıklar ile ilgili RKÇ ve gözlemsel çalışmalar bulunmaktadır. RKÇ'lerde gut ataklarında kısa süreli kullanımlarında anti IL-1 ilaçlarının enfeksiyon riskinde artışa neden olmadığı gösterilse de (20-22) bu ilaçlar günlük yaşamda çoğunlukla uzun süreli tedaviler olarak kullanılmaktadır.

RA için anakinra (23-28) ve gut için kanakinumab (29,30) ile yapılan RKÇ'lerde uzun dönem güvenliliği ile ilgili plaseboya göre enfeksiyon riskinde artış saptanmıştır. Bu enfeksiyonlar çoğunlukla üst solunum yolu ve üriner sistemi etkileyen hafif veya orta dereceli enfeksiyonlar olup nadiren ilaç bıraktırmayı gerektiren enfeksiyonlar olarak tanımlanmıştır. 1346 RA hastasının dahil edildiği 6 aylık plasebo kontrollü RKÇ ve 3 yıllık açık etiketli dönemde anakinra kolunda

100 hasta yılında 5.37 enfeksiyon saptanırken plasebo kolunda aynı oran 1.65 olarak saptanmıştır (25). Aynı çalışmada başlangıçta kortikosteroid kullanmayan grupta enfeksiyon oranına bakıldığında 2.87/100 hasta yılı saptandığı ve kortikosteroid kullanımının riski arttırdığı belirtilmiştir. 1414 RA hastasının dahil edildiği başka bir RKÇ'de ise hem anakinranın enfeksiyon açısından güvenliliği hem de eşlik eden komorbid durumların enfeksiyon üzerine etkisi değerlendirilmiştir. Altıncı ayda anakinra kolunda ciddi enfeksiyon insidansı %2.1 saptanırken plasebo kolunda %0.4 saptanmıştır. En az bir komorbid hastalığı (kardiyovasküler hastalık, pulmoner hastalık, santral sinir sistemi hastalığı diyabet, renal yetmezlik vs.) olanlarda ise anakinra altında ciddi enfeksiyon insidansı %2.5 saptanmış ve tüm anakinra kullanan grup ile bir fark olmadığı gösterilmiştir (29). 2009 yılında Salliot ve ark. tarafından yapılan bir meta-analizde ise 100 mg ve üzeri anakinra kullanan RA hastalarında hem plasebo grubuna göre (OR: 9.63; %95 GA 1.3-70.9) hem de düşük doz anakinra grubuna göre (OR: 3.40; %95 GA 1.1-10.4) ciddi enfeksiyon riskinin belirgin arttığı fakat bir önceki çalışma ile farklı olarak komorbid durumlar dışlandıktan sonra ciddi enfeksiyonlar açısından gruplar arasında fark olmadığı saptanmıştır (31). Yine diğer çalışmalara göre çelişkili olarak kortikosteroid kullanımının enfeksiyon riskini predikte eden bir faktör olmadığı gösterilmiştir. Anakinra ile en sık saptanan ciddi enfeksiyon %37 ile pnömoni olurken bunu osteomyelit, selülit, bursit ve herpes zoster takip etmiştir. Buna karşılık RA çalışmalarında anakinra ile tüberküloz ve fırsatçı enfeksiyon neredeyse hiç görülmemiştir, sadece vaka bildirimi olarak 2 hastada tüberküloz geliştiği belirtilmiştir (5,32)

Anti-IL1 tedavinin diğer kullanıldığı hastalık grubu ise otoinflamatuvar hastalıklar ile ilgili literatürde çoğunlukla gözlemsel çalışmalar, açık etiketli çalışmalar ve az sayıda hasta içeren RKÇ'ler bulunmaktadır (18,33-37). Bu çalışmalarda anti IL-1 tedavi ile en sık yan etkinin enjeksiyon yeri reaksiyonu olduğu, enfeksiyon açısından genel olarak güvenli ve nadiren ilaç kesmeyi gerektiren enfeksiyonlara yol açtıkları belirtilmiştir. En sık görülen enfeksiyon olarak da solunum yolu enfeksiyonları tanımlanmıştır.

Anti IL-1 tedavinin daha nadir kullanıldığı bir diğer hastalık ise Behçet sendromudur. Daha çok İtalyan araştırmacılar tarafından yayınlanan anti IL-1 tedavinin BS'de etkinliği ve güvenliliğini gösteren çalışmalarda ilacın oldukça güvenli olduğu hatta tüberküloz riski taşıyan hastalarda anti-TNF tedavi yerine

tercih edilebileceği belirtilmiştir (38-40). Buna karşılık bizim merkezimizden çıkan başka bir çalışmada daha önce anti- TNF tedavi altında akciğer tüberkülozu geçiren bir BS hastasında anti-TB tedavi tamamlandıktan 1,5 yıl sonra kanakinumab tedavi altında tüberküloz menenjit geliştiği yayınlanmıştır (41).

Bizim çalışmamızda anti IL-1 tedavi alan hastaların büyük çoğunluğunu FMF (%76) oluşturmaktaydı. Kolşisin dışı non-biyolojik DMARD kullanımı beklendiği üzere az olmasına karşılık kortikosteroid kullanım oranı anti-TNF ve anti IL-6 grubu ile benzerdi. Hastaların %22'sinde enfeksiyon saptanmış ve literatür ile uyumlu olarak en sık olarak solunum yolu enfeksiyonu saptanmıştır. Biyolojik tedavi alan tüm grup içinde hastaneye yatışı gerektiren enfeksiyon oranı az olmakla beraber (%3), bu grubun %50'si anti IL-1 tedavi alan hastalardır. Anti IL-1 tedavi alan hastaların 3'ünde (%5.5) hastaneye yatış gerektiren pnömoni tablosu gelişmiştir ve sadece 1 hastada ek olarak kortikosteroid kullanımı mevcuttur.

Anti IL-6 tedavi ile ilgili literatürde hem RKÇ'ler hem de gerçek yaşam verileri bulunmaktadır. 2011 yılında yayınlanan bir meta-analizde ciddi enfeksiyon oranı 4.9/100 hasta yılı olarak saptanmış ve bunun kullanılan doz ile ilişkili olduğu belirtilmiş (42). Doz haricinde anti IL-6 tedavi öncesinde anti-TNF grubu ilaç kullanmak da enfeksiyon riskini arttıran bir etken olarak saptanmış. 1681 RA hastasının dahil edildiği bir RKÇ'de öncesinde anti-TNF ilaç alan grupta enfeksiyon insidansı 6.8/100 hasta yılı iken almayan grupta bu oran 4.2 /100 hasta yılı olarak saptanmış (43). Diğer biyolojik DMARD'larda olduğu gibi 65 yaş ve üzerinde olmak, altta yatan bir akciğer hastalığı ve kortikosteroid kullanmak da riski arttıran faktörler olarak saptanmış (42).

Popülasyon bazlı tosilizumab çalışmalarına bakıldığında enfeksiyon oranları RKÇ'lere göre çok daha yüksek saptanmıştır (44,45). 7901 hasta içeren Japon kohortunda 28 haftada ciddi enfeksiyon insidansı 9,0/100 hasta yılı saptanmıştır (44). Amerikan verisinde ise bu oran 14.9/100 hasta yılına kadar çıkmaktadır (45). Fakat aynı çalışmada yaş, cinsiyet, komorbid hastalıklar, diğer ilaçlar ve öncesinde kullanılan diğer biyolojik tedaviler gibi faktörler düzeltildikten sonra yapılan değerlendirmede tosilizumab ile diğer biyolojik tedaviler arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise

divertikülit yan etkisi bilinen tosilizumab ile gastrointestinal perforasyon riskininin diğler biyolojik ajanlara göre 2.5 kat arttığı gösterilmiştir (46).

Tosilizumab tedavisi ile diğler biyolojik tedavilerine benzer olarak en sık pnömoni, üriner enfeksiyon ve selülit görölmüş. Fırsatçı enfeksiyonlar açısından bakıldığında 9000 hastalık meta-analizde 22 vaka saptanmıştır (42). En sık görölenler tüberküloz, non-tüberküloz mikobakteri, invaziv kandidiyazis, pneumocystis jirovecii pnömonisidir. Japon kohortunda tosilizumab ile diğler biyolojik ajanların tüberküloz riski aynı bulunmakla birlikte non-tüberküloz mikobakteri ve pneumocystis jirovecii pnömonisinin riskinin tosilizumab kullananlarda daha fazla olduğu belirtilmiştir (44). Fakat Amerikan kohortunda tosilizumab ile diğler biyolojik ajanlar arasında fırsatçı enfeksiyon riskinde bir fark olmadığı saptanmıştır (47).

Bizim çalışmamızda tosilizumab kullanan hasta sayısı diğler gruplara göre oldukça az sayıda idi. Bunun nedenlerinden biri tosilizumabın anti-TNF grubu ilaçlara göre çok daha yeni bir ilaç olması. Diğler önemli sebep ise tosilizumab kullanan hastalardan bir kısmının tosilizumab öncesi anti-TNF ilaç kullanmış olması ve bu durumun literatürde de belirtildiği gibi tosilizumaba atfedilecek riski olduğundan fazla göstereceği için bu hastaların çalışmaya dahil edilmemesidir. Hem klasik DMARD kullanım oranında hem de kortikosteroid kullanımında diğler gruplar ile fark saptanmamıştır. Buna karşılık en yüksek enfeksiyon oranı %39 ile bu grupta saptanmıştır.

Literatürde enfeksiyon açısından en çok veriye sahip ilaç grubu ise anti-TNF grubu ilaçlardır. Bu grup ilaçların hem ciddi enfeksiyon hem de tüberküloz gibi fırsatçı enfeksiyonları arttırdığı bilinmektedir. 20.000'den fazla RA, AS ve psA hastası içeren 58 RKÇ'nin dahil edildiği bir meta-analizde ciddi enfeksiyon oranı anti-TNF grubunda 1.4 kat (OR: 1.41, % 95 GA 1.16 – 1.73) artmış saptanmıştır (48). Gerçek yaşam verilerine bakıldığında İngiliz ulusal veri tabanında 11.798 anti-TNF kullanan hasta ile 3598 klasik DMARD kullanan hasta karşılaştırılmış ve anti-TNF kullanan grupta ciddi enfeksiyon insidansı 42/1000 hasta yılı klasik DMARD grubunda ise 32/1000 hasta yılı olarak bulunmuştur(49). Ciddi enfeksiyon risk oranı anti-TNF grubunda klasik DMARD'a göre 1.2 kat artmış saptanmıştır. Anti-TNF grubu ilaçların kendi içlerinde enfeksiyon riski açısından birbirlerinde farklı olup olmadığına bakan Hollanda RA veri tabanında etanerseptin infliksimab (HR = 0.49 ;%95 GA 0.29- 0.83) ve adalimumaba (HR =

0.55 ;%95 GA 0.44-0.67) göre anlamlı olarak daha düşük olduğu gösterilmiştir (50). Biyolojik ilaçların enfeksiyon riski açısından birbirleri ile karşılaştırıldıkları az sayıdaki çalışmalardan bir diğerinde ise hastaneye yatış gerektiren enfeksiyonlarda ilk 1 yılda etanersept, infliksimab ve rituksimab ile risk abatasete göre daha fazla saptanmıştır (45).

2016 yılında Avrupa Romatizma ile Savaş Cemiyeti (EULAR) RA tedavi önerileri için yapılan sistematik literatür taramasında anti-TNF grubu ilaçlar klasik DMARD'lar ile karşılaştırıldığında tüberküloz riskinde 2.7 ile 12.5 kat arasında artış olduğu saptanmıştır (51).

Bizim çalışmamızda da beklendiği üzere en fazla hasta sayısı anti-TNF grubu ilaç alan hastalardı. Anti-TNF ilaçlar içinde en sık kullanılan ilaç infliksimab görünmekle birlikte adalimumab ve etanersept kullanımı birbirine oldukça yakın idi. Anti-TNF grubunun hem kendi içinde hem de diğer biyolojik tedaviler ile karşılaştırıldığında başlangıç demografik özellikleri benzer idi. Buna karşılık enfeksiyon oranı tosilizumab grubuna göre daha düşük saptandı (%30). Hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon oranı ise her 3 grup içinde en düşük olan anti-TNF grubunda saptandı. Anti-TNF grubunda sadece 2 hastada (%1.6) hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon görülürken, 2 'si de infliksimab görülen hastalarda gelişti. Bu çalışmanın en önemli kısıtlılıkları hasta sayısının azlığı ve heterojen bir hasta grubunun çalışmaya dahil edilmesidir. Anti-TNF grubu ilaçlar 20 yıla yakın bir süredir kullanılmakla beraber anti IL-1 ve anti IL-6 grubu ilaçlar yaklaşık son 5 yıldır güncel kullanımdadırlar. Bu nedenle hem güvenilirlik verileri hem de kullanım oranları anti-TNF'e göre daha azdır. Ayrıca daha önce de belirtildiği gibi bir biyolojik ajan öncesi başka bir biyolojik ajan kullanımı literatürde de belirtildiği gibi ilaca atfedilen riski olduğundan fazla göstereceği için bu hastalar çalışmaya dahil edilmemiş ve hasta sayısının azalmasına yol açmıştır. Bir diğer önemli kısıtlılık karşılaştırılan hastalık gruplarının özellikle anti IL-1 grubu ilaçlar için farklı olmasıdır. Literatürde RA'nın kendisinin enfeksiyon riskini arttırdığı bilinmektedir. Biyolojik DMARD'lar ile yapılan çalışmalarda en sık rastlanan kısıtlılıklardan bir tanesi, bizim çalışmamızda da ortaya çıkmıştır. Sıklıkla switch yapılan hastaların tedavisinden homojen olarak tek ilaç sorumlu tutulamamaktadır. Bu kısıtlılık yenmek için, IL-6 öncesinde herhangi bir biyolojik kullanan hasta çalışmadan dışlanmıştır. Yine aynı sebepten dolayı hasta sayıları bu grupta küçülmek zorunda kalmıştır.

Anti IL-1 grubu ilaçlardan anakinranın RA'da güvenilirlik verisi bulunmakla birlikte bu ilaç günümüzde RA endikasyonu ile oldukça nadir kullanılmaktadır. Bizim çalışmamızda da hastaların büyük bir çoğunluğu otoinflamtuar grubu hastalıkları olan hastalardı. Bir diğer kısıtlılık verilerin retrospektif olarak dosyadan elde edilmesidir. Hastalar başka bir hastanede enfeksiyon nedeni ile tedavi aldıkları hasta belirtmediği müddetçe bilinmemektedir ve aynı zamanda takipten çıkan hastaların sonrasındaki enfeksiyon oranları da bilinmemektedir.

Sonuç olarak, literatürde biyolojik ajanları birbirleri ile karşılaştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Bizim çalışmamız, gerçek hayat verilerine ışık tutması açısından önem taşımaktadır. Çalışmamızda hasta sayısı kısıtlı olmak ile birlikte en çok idrar yolu (n=16, %13) ve solunum yolu (n=14, %11) enfeksiyonları görülmüştür. En çok (n=124) anti TNF alan hastaların dosyası tarandığı için en fazla enfeksiyon sayısı ve enfeksiyon geçiren hasta sayısı bu grupta görülürken, oran olarak değerlendirildiğinde en yüksek enfeksiyon oranı IL-6 alan hastalardadır (%39). Literatürden farklı olarak anti IL-1 grubunda hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon sayısı yüksek saptanmıştır (3 hasta, %50). Hastane yatışı gerektiren ciddi enfeksiyonların büyük bölümü (4/6), biri akciğer tüberkülozu olmak üzere akciğer enfeksiyonlarından oluşmaktadır. Anti-IL 1 alan hastaların %22'sinde enfeksiyon görülmüş ve literatür ile uyumlu olarak en sık olarak solunum yolu enfeksiyonu saptanmıştır.

ÖZET

AMAÇ:

Anti IL-1, anti IL-6 ve anti-TNF grubu ilaçların gerçek yaşamda enfeksiyon risklerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

METOD:

Çalışmaya Ocak 2012 –Aralık 2016 tarihleri arasında romatoloji polikliniğinde ardışık sıra ile görülen ve en az 6 ay süreyle ilgili biyolojik ajanı kullanan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan dönem öncesinde farklı biyolojik ajan alan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır. Hastaların Romatoloji ve Göğüs Hastalıklarındaki poliklinik dosyaları retrospektif olarak taranarak demografik özellikleri ve enfeksiyon bilgileri elde edilmiştir.

SONUÇLAR:

Çalışmaya toplam 196 hasta alındı. Bu hastaların 124'ü anti-TNF, 54'ü anti-IL 1, 18'i anti-IL 6 kullanıyordu. Hastaların yaş ortalaması, hastalık süreleri, ortalama biyolojik kullanım süreleri, komorbiditeleri, klasik DMARD ve kortikosteroid kullanımları benzer idi. En yüksek enfeksiyon oranı %39 ile anti IL-6 grubunda bunu takiben %30 ile anti-TNF grubunda ve %22 ile anti IL-1 grubunda idi. Hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon ise 6 hastada görülürken bunun 3'ü anti IL-1 tedavi alan hastalardı ve çoğunlukla akciğer enfeksiyonu nedeni ile yatış görülmüştü.

TARTIŞMA:

Literatür ile uyumlu olarak anti IL-6 grubunda enfeksiyon oranı artmış saptanmakla birlikte her 3 grup arasında enfeksiyon açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmadı. Buna karşılık literatürden farklı olarak anti IL-1 grubunda hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon sayısı yüksek saptandı.

ABSTRACT

OBJECTIVE:

To compare the risk of infections among anti IL-1, anti IL-6 and anti -TNF alpha drugs in real life.

METHOD:

Patients being treated and followed up for at least six months with biologic agents, (anti IL-1, anti IL-6 and anti-TNF alpha) between January 2012 to December 2016 in the Rheumatology polyclinics of Cerrahpaşa Medical Faculty, have been enrolled into this study. Patients who had used various biologic agents before this study were excluded. Medical files from Rheumatology and Pulmonology Departments of Cerrahpaşa Medical Faculty belonging to these patients were retrospectively scrutinized for demographic information and data pertaining to infections.

FINDINGS:

A total of 196 patients, of which 124 were on anti -TNF alpha, 54 on anti-IL 1 and 18 were on anti-IL 6 drugs, were included into the study. The patients were similar in terms of mean age, mean duration of illness, mean duration of biologic agents usage, comorbidities, classic DMARD and corticosteroid usage. The highest proportion of infection (39%) was discovered in anti-IL 6 group, followed by anti-TNF alpha group (30%) and anti-IL 1 group (22%) consecutively. Serious infections warranting hospitalization were seen in six (6) patients; three (3) of which were patients receiving anti-IL 1. Hospitalizations were majorly due to pulmonary infections.

DISCUSSIONS:

In accordance with the literature, an increased risk of infection was discovered in anti-IL 6 group. However, statistically significant difference was not observed among the three groups. In contrary to the literature, patients being treated with anti-IL 1 drugs recorded the highest number of infections requiring hospitalization.

REFERANSLAR

- 1) Leombruno JP, Einarson TR, Keystone EC. The safety of anti-tumour necrosis factor treatments in rheumatoid arthritis: meta and exposure-adjusted pooled analyses of serious adverse events. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1136_45.
- 2) Khraishi M. Comparative overview of safety of the biologics in rheumatoid arthritis. *J Rheumatol Suppl* 2009;82:25_32.
- 3) Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol*. 2010 Jun;20(3):222-32.
- 4) C Salliot, M Dougados, L Gosse. Risk of serious infections during rituximab, abatacept and anakinra treatments for rheumatoid arthritis: meta-analyses of randomised placebo-controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2009 Jan;68(1):25-32.
- 5) Grisar J. Biologicals and how they revolutionized rheumatology. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 2015;165(1):1-2.
- 6) Vivar N, van Vollenhoven RF. Advances in the treatment of rheumatoid arthritis. *F1000Prime Rep* 2014;6:31
- 7) Gulay KINIKLI, Nuran TÜRKÇAPAR. Romatoid artritinin Biyolojik Ajanlarla Tedavisi. *Türkiye Klinikleri İmmünoloji-Romatoloji*, Vol:1, No:1, 40-47, 2001 (derleme)
- 8) Monaco C, Nanchahal J, Taylor P, Feldmann M. Anti-TNF therapy: past, present and future. *Int Immunol* 2015;27(1):55-62.
- 9) Salliot C, Gossec L, Ruysen- Witrand A, Luc M, Duclos M, Guignard S, ve ark. Infections during tumor necrosis factor- alpha blocker therapy for rheumatic diseases in daily practice: a systematic retrospective study of 709 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(2):327- 34.
- 10) Shetty A, Hanson R, Korsten P, Shawagfeh M, Arami S, Volkov S, ve ark. Tocilizumab in the treatment of RA and beyond. *Drug Desing, Drug Des Devel Ther* 2014;8:349-64.
- 11) Lang VR, Englbrecht M, Rech J, ve ark. Risk of infections in rheumatoid arthritis patients treated with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)*. 2012;51(5):852–857.
- 12) Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther*. 2011;13(5):R141.

- 13) Koike T, Harigai M, Inokuma S, ve ark. Postmarketing surveillance of tocilizumab for rheumatoid arthritis in Japan: interim analysis of 3881 patients. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(12):2148–2151.
- 14) Pascual V, Allantaz F, Arce E, Punaro M, Banchereau. Role of interleukin-1 (IL-1) in the pathogenesis of systemic onset juvenile idiopathic arthritis and clinical response to IL-1 blockade. *Exp Med.* 2005 May 2; 201(9):1479-86.
- 15) Kalliolias GD, Georgiou PE, Antonopoulos IA, Andonopoulos AP, Liossis SN. Anakinra treatment in patients with adult-onset Still's disease is fast, effective, safe and steroid sparing: experience from an uncontrolled trial. *Ann Rheum Dis.* 2007;66:842–843
- 16) Schneider SW, Gaubitz M, Luger TA, Bonsmann G. Prompt response of refractory Schnitzler syndrome to treatment with anakinra. *J Am Acad Dermatol.* 2007;56:120–122.
- 17) Canakinumab Patent Application
- 18) Lachmann HJ, Kone-Paut I, Kuemmerle-Deschner JB, Leslie KS, Hachulla E, Quartier P, ve ark. Use of canakinumab in the cryopyrin-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2009;360:2416-25.
- 19) Wittkowski H, Kuemmerle-Deschner JB, Austermann J, Holzinger D, Goldbach- Mansky R, Gramlich K, et al. MRP8 and MRP14, phagocyte-specific danger signals, are sensitive biomarkers of disease activity in cryopyrin-associated periodic syndromes. *Ann Rheum Dis* 2011;70:2075-81.
- 20) Terkeltaub Ra, Schumacher HR, Carter JD, Baraf HSB, Evans RR, Wang J, ve ark. Riloncept in the treatment of acute gouty arthritis: a randomized, controlled clinical trial using indomethacin as the active comparator. *Arthritis Res Ther* 2013;15:R25.
- 21) So A, De Meulemeester M, Pikhak A, Richard D, Yücel AE, Murphy V, ve ark. Canakinumab for the treatment of acute flares in difficult-to-treat gouty arthritis: results of a multicenter, phase II, dose-ranging study. *Arthritis Rheum* 2010;62:3064e76.
- 22) So A, De Smedt T, Revaz S, Tschopp J. A pilot study of IL-1 inhibition by anakinra in acute gout. *Arthritis Res Ther* 2007;9:R28.
- 23) Nuki G, Bresnihan B, Bear MB, McCabe D, Investigators EGOC. Long-term safety and maintenance of clinical improvement following treatment with anakinra (recombinant

human interleukin-1 receptor antagonist) in patients with rheumatoid arthritis: extension phase of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:2838e46.

- 24) Fleischmann RM, Schechtman J, Bennett R, Handel ML, Burmester G-R, Tesser J, ve ark. Anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist (r-metHuIL-1ra), in patients with rheumatoid arthritis: a large, international, multicenter, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2003;48:927e34.
- 25) Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, Schechtman J, Burmester G-R, Bennett R, ve ark. Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheumatic Dis* 2006;65:1006e12.
- 26) Cohen S, Hurd E, Cush J, Schiff M, Weinblatt ME, Moreland LW, ve ark. Treatment of rheumatoid arthritis with anakinra, a recombinant human interleukin-1 receptor antagonist, in combination with methotrexate: results of a twenty-four-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Arthritis Rheum* 2002;46:614e24.
- 27) Genovese MC, Cohen S, Moreland L, Lium D, Robbins S, Newmark R, ve ark. Combination therapy with etanercept and anakinra in the treatment of patients with rheumatoid arthritis who have been treated unsuccessfully with methotrexate. *Arthritis Rheum* 2004;50:1412e9.
- 28) SCHIFF MH, DI VITTORIO G, TESSER J ve ark.: The safety of anakinra in high-risk patients with active rheumatoid arthritis: six-month observations of patients with comorbid conditions. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1752-60.
- 29) Schlesinger N, Alten RE, Bardin T, Schumacher HR, Bloch M, Gimona ve ark. Canakinumab for acute gouty arthritis in patients with limited treatment options: results from two randomised, multicentre, active-controlled, doubleblind trials and their initial extensions. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1839e48.
- 30) Schlesinger N, Mysler E, Lin H-Y, De Meulemeester M, Rovensky J, Arulmani ve ark. Canakinumab reduces the risk of acute gouty arthritis flares during initiation of allopurinol treatment: results of a double-blind, randomised study. *Ann Rheum Dis* 2011;70:1264e71.
- 31) Settas LD, Tsimirikas G, Vosvotekas G, Triantafyllidou E, Nicolaidis P: Reactivation of pulmonary tuberculosis in a patient with rheumatoid arthritis during treatment with IL-1 receptor antagonists (anakinra). *J Clin Rheumatol* 2007; 13: 219-20.

- 32) Migkos MP, Somarakis GA, Markatseli TA, Matthaïou M, Kosta P, Voulgari Pve ark.: Tuberculous pyomyositis in a rheumatoid arthritis patient treated with anakinra. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: 734-6.
- 33) Meinzer U, Quartier P, Alexandra JF, Hentgen V, Retornaz F, Koné-Paut I: Interleukin-1 targeting drugs in familial Mediterranean fever: a case series and a review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 265-71.
- 34) Akar S, Cetin P, Kalyoncu U, Karadag O, Sari I, Cinar M ve ark. A Nationwide Experience With The Off-label Use of Interleukin-1 Targeting Treatment in Familial Mediterranean Fever Patients. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2017 Oct 9. doi: 10.1002/acr.23446.
- 35) Laskari K, Boura P, Dalekos GN, Garyfallos A, Karokis D, Pikazis D ve ark. Longterm Beneficial Effect of Canakinumab in Colchicine-resistant Familial Mediterranean Fever. *J Rheumatol*. 2017 Jan;44(1):102-109. doi: 10.3899/jrheum.160518.
- 36) Ben-Zvi I, Kukuy O, Giat E, Pras E, Feld O, Kivity S ve ark. Anakinra for Colchicine-Resistant Familial Mediterranean Fever: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial.
- 37) Gül A, Ozdogan H, Erer B, Ugurlu S, Kasapcopur O, Davis N, Sevgi S. Efficacy and safety of canakinumab in adolescents and adults with colchicine-resistant familial Mediterranean fever. *Arthritis Res Ther*. 2015 Sep 4;17:243. doi: 10.1186/s13075-015-0765-4.
- 38) Cantarini L, Lopalco G, Caso F ve ark.: Effectiveness and tuberculosis-related safetyprofile of interleukin-1 blocking agents in the management of Behçet's disease. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 1-9.
- 39) Cantarini L, Vitale A, Scalini P ve ark.: Anakinra treatment in drug-resistant Behçet's disease: a case series. *Clin Rheumatol* 2015; 34: 1293-301.
- 40) Emmi G, Talarico R, Lopalco G ve ark.: Efficacy and safety profile of anti-interleukin-1 treatment in Behçet's disease: a multicenter retrospective study. *Clin Rheumatol* 2016;35(5):1281-6

- 41) Ozguler Y, Hatemi G, Ugurlu S, Seyahi E, Melikoglu M, Borekci S ve ark. Re-initiation of biologics after the development of tuberculosis under anti-TNF therapy. *Rheumatol Int.* 2016 Dec;36(12):1719-1725.
- 42) Schiff MH, Kremer JM, Jahreis A, Vernon E, Isaacs JD, van Vollenhoven RF. Integrated safety in tocilizumab clinical trials. *Arthritis Res Ther* 2011;13: R141.
- 43) Bykerk VP, Ostor AJ, Alvaro-Gracia J, Pavelka K, Ivorra JA, Graninger W, ve ark. Tocilizumab in patients with active rheumatoid arthritis and inadequate responses to DMARDs and/or TNF inhibitors: a large, open-label study close to clinical practice. *Ann Rheum Dis* 2012;71:1950e4.
- 44) Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, ve ark. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol* 2014;41:15e23.
- 45) Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD, ve ark. Risk of hospitalised infection in rheumatoid arthritis patients receiving biologics following a previous infection while on treatment with anti-TNF therapy. *Ann Rheum Dis* 2015;74:1065e71.
- 46) Xie F, Yun H, Bernatsky S, Curtis JR. Risk for gastrointestinal perforation among rheumatoid arthritis patients receiving tofacitinib, tocilizumab, or other biologics. *Arthritis Rheumatol* 2016;68:2612e7.
- 47) Yun H, Xie F, Delzell E, Chen L, Levitan EB, Lewis JD, et al. Risks of herpes zoster in patients with rheumatoid arthritis according to biologic disease modifying therapy. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2015;67:731e6.
- 48) Minozzi S, Bonovas S, Lytras T, Pecoraro V, González-Lorenzo M, Bastiampillai AJ ve ark. Risk of infections using anti-TNF agents in rheumatoid arthritis, psoriatic arthritis, and ankylosing spondylitis: a systematic review and meta-analysis. *Expert Opin Drug Saf.* 2016;15(sup1):11-34
- 49) Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Fu B, Ustianowski AP, ve ark. Anti-TNF therapy is associated with an increased risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis especially in the first 6 months of treatment: updated results from the British Society for Rheumatology Biologics Register with special emphasis on risks in the elderly. *Rheumatology (Oxford).* 2011;50(1):124–31.

- 50) van Darter SA, Fransen J, Kievit W, Flendrie M, den Broeder AA, Visser H, et al. Difference in the risk of serious infections in patients with rheumatoid arthritis treated with adalimumab, infliximab and etanercept: results from the Dutch Rheumatoid Arthritis Monitoring (DREAM) registry. *Ann Rheum Dis.* 2013;72(6):895–900.
- 51) Ramiro S, Sepriano A, Chatzidionysiou K, Nam JL, Smolen JS, van der Heijde D et al. Safety of synthetic and biological DMARDs: a systematic literature review informing the 2016 update of the EULAR recommendations for management of rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(6):1101-1136.



ÇALIŞMA FORMU

AD-SOYAD:

TCNO:

DOSYA NO:

TANI:

DOĞUM TARİHİ:

CİNSİYET:

QUANTİFERON:

TEL NO:

PPD:

BCG SKARI:

INH (EVETSE SÜRESİ) :

PAAG:

SİGARA:

1.BİYOLOJİK:

BAŞLANGIÇ TARİHİ:

BİTİŞ TARİHİ:

KESME NEDENİ:

2.BİYOLOJİK:

BAŞLANGIÇ TARİHİ:

BİTİŞ TARİHİ:

KESME NEDENİ:

3.BİYOLOJİK:

BAŞLANGIÇ TARİHİ:

BİTİŞ TARİHİ:

KESME NEDENİ:

4.BİYOLOJİK:

BAŞLANGIÇ TARİHİ:

BİTİŞ TARİHİ:

KESME NEDENİ:

SON VİZİT TARİHİ:

DİĞER ROMATOLOJİK İLAÇLAR:

DİĞER İLAÇLAR:

COMORBİD HASTALIKLAR:

ENFEKSİYON TÜRÜ:

ENFEKSİYON TARİHİ:

KÜLTÜR (VARSA):

ENFEKSİYON TEDAVİSİ:

ENFEKSİYON TEDAVİ SÜRESİ:

HOSPİTALİZASYON:

SONUÇ (İYİLEŞME/ÖLÜM/BİLİNMIYOR):