



MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN İZLEM ve GÜVENLİK KILAVUZU

MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN
İLAÇLARIN İZLEM ve GÜVENLİK KILAVUZU

MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN İZLEM ve GÜVENLİK KILAVUZU

EDİTÖRLER _____

Doç. Dr. Bilge Piri Çınar
Prof. Dr. Aslı Tuncer
Prof. Dr. Hüsnü Efendi
Prof. Dr. Aksel Siva



TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ

Kızılırmak Mah. 1446 Cad. No: 12 / 7 (Alternatif Plaza) Çukurambar / ANKARA

Tel: +90 312 435 59 92 - Faks: +90 312 431 60 90

www.noroloji.org.tr





MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN İZLEM ve GÜVENLİK KILAVUZU

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Bilge Piri Çınar

Prof. Dr. Aslı Tuncer

Prof. Dr. Hüsnü Efendi

Prof. Dr. Aksel Siva

MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLARIN İZLEM ve GÜVENLİK KILAVUZU

Bu kitabın yayın hakkı ve telif hakkı Türk Nöroloji Derneği'ne aittir. Kitapta yayımlanan yazıların her türlü sorumluluğu (yasal, etik, bilimsel, şekiller) yazarına aittir. Telif hakları yasası uyarınca bu kitap kısmen ya da tamamen basılamaz, kopyalanamaz, mikrofilme çekilemez, dolaylı dahi olsa kullanılamaz; ticari amaçla teksir fotokopi veya başka teknikle çoğaltılamaz, bilgisayarda, dizgi makinelerinde işlenebilecek bir ortama aktarılamaz. İnternet sitelerinde kullanılamaz ve herhangi bir şekilde yayınlanamaz. Gerekğinde kaynak gösterilerek alıntı yapılabilir. Tüm görseller izne tabiidir. İzinsiz kullanılamaz.

Ankara - 2022

ISBN: 978-605-73097-0-9

DOI: 10.55697/MultiplSkleroz.2022

TÜRK NÖROLOJİ DERNEĞİ YAYINLARI - 6

1. Baskı



YAYINCI:

Baycınar Tıbbi Yayıncılık ve Reklam Hiz. Tic. Ltd. Şti.

Örnek Mah., Dr. Suphi Ezgi Sok., Saray Apt., No: 11, D: 6, 34704 Ataşehir, İstanbul

Tel: +90 216 317 41 14

e-posta (e-mail): info@baycinartibbiyayincilik.com

Yayıncı Sertifika No: 52284

BASKI:



Bahçekapı Mah., 2477 Sokak, No: 6, Etimesgut, Ankara

Tel : +90 312-278 82 00 - Faks: +90 312-278 82 30

Etimesgut V.D.: 3340992742

Sertifika no: 46753

Basım tarihi: Eylül 2022

Baskı adedi: 1500



Türk Nöroloji Derneği

Kızılırmak Mah. 1446 Cad. No: 12 / 7 (Alternatif Plaza) Çukurambar / ANKARA

Tel: +90 312 435 59 92 - Faks: +90 312 431 60 90

E-Posta: info@noroloji.org.tr

EDİTÖRLER

Doç. Dr. Bilge Piri Çınar

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi
Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

Prof. Dr. Aslı Tuncer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Ana Bilim Dalı

Prof. Dr. Hüsnü Efendi

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Dahili Bilimler Bölümü,
Nöroloji Ana Bilim Dalı

Prof. Dr. Aksel Siva

İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Nöroloji Ana Bilim Dalı

YAZARLAR

Dr. Alpay Azap

Dr. Aslı Tuncer

Dr. Berkay Yahşi

Dr. Bilge Piri Çınar

Dr. Birgül Mete

Dr. Cansu Göncüoğlu

Dr. Cavit Boz

Dr. Damla Çetinkaya Tezer

Dr. Eda Derle Çiftçi

Dr. Özlem Ethemoğlu

Dr. Pınar Acar Özen

Dr. Sedat Şen

Dr. Serkan Demir

Dr. Şermin Börekçi

Dr. Tuncay Gündüz

Dr. Uğur Uygunoğlu

Değerli katkılarından dolayı Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Farmakoloji Ana Bilim Dalından Prof. Dr. Emine Yılmaz Can'a çok teşekkür ederiz.

Multipl Skleroz ile ilgilenen klinisyenler için teorik bilgi birikiminin yanı sıra klinik deneyim ve gerçek yaşam verileri de önemlidir. Bütün bu birikimin günlük pratiğe yansımaları ile birlikte bazı zorluklarla karşılaşıldığı gerçeğinden yola çıkarak bu kitabı hazırlamaya karar verdik.

Multipl sklerozda kullanılan hastalık modifiye edici tedavilerin başlanması, değişimi, izlemi ve yan etkileri gibi zaman zaman klinisyenleri zorlayıcı konuların ele alındığı bu kitapta ön planda pratik yaklaşıma odaklanması amaçlanmıştır.

Multipl skleroz immünopatogenezinin daha iyi anlaşılması günümüzde yeni tedavi seçeneklerinin oluşmasına yol açmıştır. Bu tedavi seçenekleri farklı immün düzenleyici ve/veya baskılayıcı etkiler göstermektedir. Tıp sanatında tedavinin temel ilkesi, hastaya zarar vermeden en etkin tedavi seçeneğini uygulamaktır. Bu düşünce ışığında en doğru ve etkili tedavinin seçilmesi, etkinlik ve yan etki değerlendirilmesinin doğru şekilde yapılması, ortaya çıkabilecek yan etkilerde hızlı ve doğru davranılması gereklidir.

Bu rehber içeriğinde özellikle son dönemde kullanıma giren oral ve infüzyon tedavilerinin immün sistem birimleri üzerine seçici ya da genel etki mekanizmaları tartışılacaktır. Kullanım sırasında ortaya çıkabilecek sistemik yan etkiler, özellikle hepatit, tüberküloz, akciğer toksisitesi, progresif multifokal lökoensefalopati gelişimi bu konunun uzmanları tarafından özellikli noktalar ön plana alınarak tartışılmıştır.

Kitabın hazırlık ve yazım aşamasında emeği geçen tüm arkadaşlarımıza ve MS çalışma grubu üyelerine teşekkür ederiz. Bu kitabın konu ile ilgilenen tüm meslektaşlarımıza yararlı olmasını diler, saygılarımızı sunarız.

UYARI

Bu üründe yer alan bilgiler sadece lisanslı tıbbi çalışanlar için kaynak olarak sunulmuştur. Herhangi bir konuda profesyonel tıbbi danışmanlık veya tıbbi tanı amacıyla kullanılmamalıdır. Bu ürün profesyonel tıbbi kararların eşleniği veya yedeği değildir. Yazarları, katılımcıları, partnerleri ürün bilgilerine dayalı olarak yapılan bütün uygulamalardan doğan, insanlarda ve cihazlarda yaralanma ve/veya hasarlardan sorumlu değildir. İlaçların veya başka kimyasalların reçete edildiği durumlarda, tavsiye edilen dozunu, ilacın uygulanacak süresini, yöntemini ve kontrendikasyonlarını belirlemek için, okuyucuya üretici tarafından her ilaca dair sunulan güncel ürün bilgisini kontrol etmesi tavsiye edilmektedir. Tedavi eden hekimin hastaya dair bilgi ve tecrübelerine dayanak, dozu ve hasta için en uygun tedaviyi belirlemesi, hekimin kendi sorumluluğundadır.

	Sayfa
1. MS Tedavisinde Kullanılan Oral İlaçlar ve Etki Mekanizmaları	1
2. MS Tedavisinde Kullanılan İnfüzyon Tedavileri ve Etki Mekanizmaları	21
3. Multipl Skleroz ve Gebelik	31
4. İmmünsupresif Tedavi Altında Hepatit B Reaktivasyonu ve Önleme Stratejileri	45
5. Multipl Skleroz Tedavisinde Tüberküloz Riski Yönetimi	55
6. Multipl Skleroz Tedavisinde İlaça Bağlı Akciğer Toksisitesi	63
7. Anti CD20 Monoklonal Antikor Tedavileri ile Ortaya Çıkan Hipogammaglobulineminin Enfeksiyon Oluşumuna Etkisi	69
8. Multipl Sklerozda Hastalık Modifiye Edici Tedaviler ve PML Dışı Enfeksiyonlar	83
9. Progresif Multifokal Lökoensefalopati Riski ve Yönetimi	93
10. Multipl Skleroz Tedavilerine İkincil Otoimmün Komplikasyonlar	99
11. Hastalık Modifiye Edici Tedavilerin Kullanımı	107
12. Multipl Sklerozda İlaç Değişimi	141
13. Multipl Skleroz Tedavisinde Kullanılan İlaçlar İçin Başlama ve İzlem Şemaları	149

1

MS TEDAVİSİNDE KULLANILAN ORAL İLAÇLAR VE ETKİ MEKANİZMALARI

Dr. Berkay Yahşı

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

Dr. Aslı Tuncer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

1) DİMETİL FUMARAT

2013 yılında, iki klinik araştırma olan DEFINE ve CONFIRM'in sonuçlanmasının ardından dimetil fumarat (DMF) MS tedavisi için onaylanmıştır. Hem DEFINE hem de CONFIRM çalışmaları, plaseboya kıyasla DMF'nin hem nüks oranını hem de '*expanded disability status score*' (EDSS)'nu azaltarak MS klinik parametrelerini önemli ölçüde iyileştirebileceğini göstermiştir.

Dimetil Fumarat ve İmmün Sistem

Dimetil fumarat tedavisi verilen relaps ve remisyonlarla giden MS hastalarının (RRMS) periferik kanlarından elde edilen örneklerle yapılan bir çalışmada, 12 aylık DMF tedavisi sonucunda CD8+ T hücrelerinin, CD4+ T hücrelerinin, CD19+B hücrelerin ve eozinofillerin azaldığı not edilirken, diğer bağışıklık hücrelerinin sayısının etkilendiği belirtilmiştir. Aynı çalışmada lenfosit alt türlerinin farklı oranda DMF'den etkilenebileceği, ancak CD8+T hücrelerinin CD4+T hücrelerine göre daha çok etkilendiği gösterilmiştir.

Benzer şekilde, RRMS hastalarında yapılan başka bir takip çalışmasında, 12 aylık DMF tedavisinden sonra monositlerin, NK hücrelerin, naif T ve B hücrelerinin yüzdelerinin arttığı gösterilirken, efektör bellek T hücreleri, Th1 ve Th17 hücreleri, bellek B ve çift negatif (IgD-, CD27-) B hücreleri yüzdelerinin azaldığı not edilmiştir. Bu çalışmada ek olarak B hücrelerin üzerinde bulunan ve antijen sunumunda önemli rol oynayan MHC2 moleküllerinin azalması ve B hücrelerinin hayatta kalmasını arttıran B hücresi aktive edici faktör reseptörü (BAFFR)'nün azalmasının gösterilmesi, DMF'nin önemli bir etki mekanizmasının B hücreleri üzerinden olabileceğini düşündürmektedir.

Ayrı bir takip çalışması, DMF tedavisinin 12 aylık bir süre boyunca tüm lenfosit alt popülasyonlarını sayı bakımından azaltabileceğini gösterirken, sitotoksik ve efektör T hücrelerinin en belirgin şekilde etkilendiğini ortaya koymuştur. Ayrıca, kesitsel bir çalışmada, DMF ile tedavi edilen MS hastaları, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında dolaşımdaki CD8+T hücreleri, CD4+T hücreleri, CD56dim NK hücreleri, CD19+B hücreleri ve plazmasitoid dendritik hücreler (DC) sayıca önemli ölçüde daha az olarak saptanmış, Foxp3+ regülatör T hücrelerinin (Treg), CD56^{bright} NK hücrelerinin, CD14+ monositlerin ve miyeloid DC'lerin sayısının ise değişmediği ortaya konulmuştur.

Dimetil Fumarat ve Sinyal Sistemleri

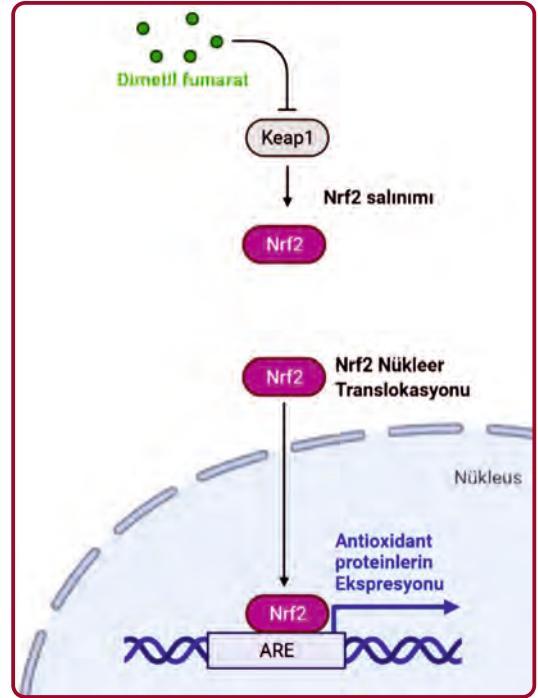
2011 yılında yapılan bir çalışmada Nrf2'nin DMF açısından önemli bir yolak olabileceği düşünülmüş ve bu ilişki çalışılmıştır. DMF'nin de dahil olduğu fumarik asit esterleri (FAE) elektrofil olup, Keap1 proteinin 151. amino asitinde yer alan sistein kalıntısı dahil makromoleküller üzerindeki bazı özel gruplara kovalent olarak bağlanabilirler. DMF gibi FAE'lerin Keap1'e konjugasyonu sonucu, Nrf2 serbest kalır ve nükleer translokasyona ve gen transkripsiyonunun başlatılmasına olanak sağlar (Şekil 1).

Schulze-Topphoff ve arkadaşları, çalışmalarında deneysel otoimmün ensefalomyelit (DOE) modelinde Nrf2 silinmiş ve yabancıl tip fareler kullanarak DMF'nin

Şekil 1. Dimetil Fumarat etki mekanizması.

Dimetil fumarat (DMF), antioksidant proteinlerin ekspresyonundan sorumlu olan nuclear factor (erythroid-derived 2) related factor 2 (Nrf2) transkripsiyon faktörünün aktivasyonunu sağlar. Nrf2, Keap1 adı verilen protein tarafından inhibe edilir ve Keap1 tarafından nükleer translokasyonu engellenir, DMF Keap1 proteinini inhibe ederek etkisini göstereceği nükleusa girmesine yardımcı olur ve Nrf2'nin aktivasyonu sağlar.

(BioRender.com aracılığıyla hazırlanmıştır.)



etkisini incelemiş, akut enflamatuvar deneysel otoimmün ensefalomyelitin (DOE) gelişmesinde iki tip farenin de benzer şekilde DMF etkisiyle korunduğunu, MS patogenezinde önemli rol oynayan Th1 ve Th17 hücrelerinin azalma miktarının da benzer şekilde olduğunu göstermişlerdir. Aynı zamanda bu çalışmada T hücreleri dışındaki hücreler de incelenmiş, DMF verilmesi sonucu CD11b+CD11c- monosit sayısının azalırken, anti-inflamatuvar etki gösterdiği bilinen 'myeloid derived suppressor cells' (MDSC) miktarının arttığı gözlenmiştir. CD11b+CD11c- monosit hücrelerinin DMF etkisi altındaki değişikliklerinin detaylı incelenmesi sonucunda; DMF'nin antijen sunumunda görev alan MHC2 proteininin azalmasını sağladığı ve bunun Nrf2 silinmiş ve yabancı farelerde benzer olduğu ortaya konulmuştur. T hücrelerinin aktivasyonu için gerekli olan ko-stimülasyonda görev alan CD86 ve CD80 moleküllerinin ise sadece yabancı farelerde anlamlı miktarda azaldığı gözlenmiş, Nrf2 silinmiş farelerde bu azalma görülmemiştir. Bu verilerin sonucunda, CD11b+CD11c- monosit hücrelerindeki MHC2 miktarındaki azalmanın Nrf2'den farklı bir yolakla, CD86 ve CD80 miktarındaki azalmanın ise Nrf2 bağımlı bir yolla olduğu gösterilmiştir. Ek olarak bu çalışmada, DMF'nin CD11b+CD11c- monosit hücrelerini anti-inflamatuvar özelliğe sahip olan M2 fenotipine indüklediği ve bu durumun Nrf2'den bağımsız olduğu gösterilmiştir.

Schulze-Topphoff ve arkadaşları, aynı zamanda bu çalışmalarında B hücrelerini de incelemiş, B hücre yüzde miktarında Nrf2 silinmiş ve yabancı grup arasında bir farklılık görülmemiş, iki fare grubunda da DMF etkisiyle B hücreleri üzerinde bulunan MHC2 molekül miktarı azalmış, buna karşın DMF etkisinde CD40 ve CD80 ko-stimülatör reseptör miktarı iki fare grubunda da değişmemiştir. Diğer bir ko-stimülatör molekül olan CD86 ise yabancı gruptaki farelerde anlamlı bir azalma gösterirken, Nrf2 nakavt

hücrede bu farklılık görülmemiştir. Bu bulgular, DMF'nin B hücreleri üzerinde Nrf2'den bağımsız şekilde MHC2 miktarını azaltırken, Nrf2 yolağı üzerinden CD86 molekülünün miktarını azalttığını ortaya koymuştur.

Nrf2 yolağının bazı moleküllerin değişimine etkisini açıklamada yetersiz kalması, başka bir yolağın ya da yolakların etkili olabileceği fikrini güçlendirmiştir. Monometil fumaratın, hidroksikarboksilik asit reseptörü 2'nin (HCAR2) güçlü bir agonisti olması, bu reseptör yolağının etkili olup olmayacağı sorusunu gündeme getirmiştir. Nitekim, HCAR2 eksikliğinin farelerde akut DOE'de DMF tedavisinin yararlı etkilerini önlediği de gözlenmiştir, bu da HCAR2'nin gerçekten de DOE'in DMF tedavisindeki ana hedef olabileceğini düşündürmüştür. Aynı zamanda bu çalışmada, DMF tedavisinin, DOE modelinde medulla spinalis yerleşimli nötrofil miktarını HCAR2 aracılı azaltıldığı gösterilmiş, bunun mekanizması da bir kemokin olan CXCL2 aracılı migrasyonun engellenmesi olarak açıklanmıştır. Bununla birlikte, DOE modelinde DMF tedavisinin immünolojik etkilerinin HCAR2 eksikliği tarafından tamamen inhibe edilememiş olması, HCAR2'nin DMF tedavisinin tek efektör yolağı olmadığını ortaya çıkarmıştır. DMF'nin HCAR2 bağımlı başka bir etkisi ise DOE modelinde, mikroglia aktivasyonunu inhibe etmesi sonucu nöroinflamasyonu baskıladığı şeklindedir.

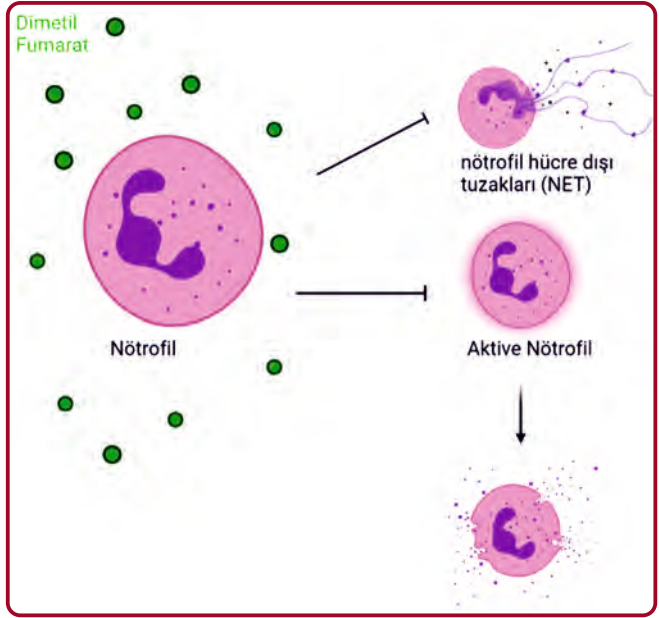
Aynı zamanda başka bir çalışma; DMF'nin NF- κ B yolağını inhibe ederek inflamatuvar sitokinlerin azalmasına, antijen sunan hücrelerin işlevinin değişmesine ve bir Th2 immün fenotipine sapmaya neden olabileceğini göstermiştir. Bunun paralelinde bir çalışmada ise DMF'nin hem NF- κ B, hem de ERK1 / 2-MSK1 sinyal yolaklarını baskılamasıyla, inflamatuvar sitokin üretimini (IL-12 ve IL-6), MHC sınıf II ekspresyonunu ve yardımcı uyarıcı moleküllerin CD80 ve CD86 ifadelerini azaltarak dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe ettiği gösterilmiştir.

Dimetil Fumaratın Etkisindeki Sinyal Sistemleri ve İmmün Hücreler

Ghoreschi ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada DMF'nin anti-inflamatuvar özellik gösterdiği bilinen tip 2 dendritik hücrelerin oluşmasını indüklediği, bunu da STAT1 proteininin fosforlanmasını engelleyerek ve böylece STAT1'in inaktive olmasına neden olarak sağladığı anlaşılmıştır. Bu durum IL-12p35 transkripsiyonunu azaltarak pro-inflamatuvar olan IL-12'nin azalmasına neden olmaktadır. Dendritik hücrelerden farklı olarak DMF'nin makrofajlar üzerine etkisi olduğu da gösterilmiştir. Han ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bu çalışmada, deneysel otoimmün nevitte Nrf2 yolağı üzerinden DMF'nin pro-inflamatuvar olduğu bilinen M1 makrofajların sayısını azaltırken, anti-inflamatuvar olduğu bilinen M2 tip makrofajların miktarını arttırdığı gösterilmiştir. Başka bir çalışmada ise DMF'nin nötrofillerin aktivasyonunu ve reaktif oksijen türleri (ROS) oluşumunu engellediği gösterilmiştir (Şekil 2). Bütün anlatılanlarla beraber, Treg hücrelerinin konvansiyonel T hücrelerine göre DMF aracılı apoptoza daha dirençli olmasının gösterilmesi de anti-inflamatuvar ortamının oluşmasında DMF'nin büyük bir etkisi olabileceğini düşündürmüştür.

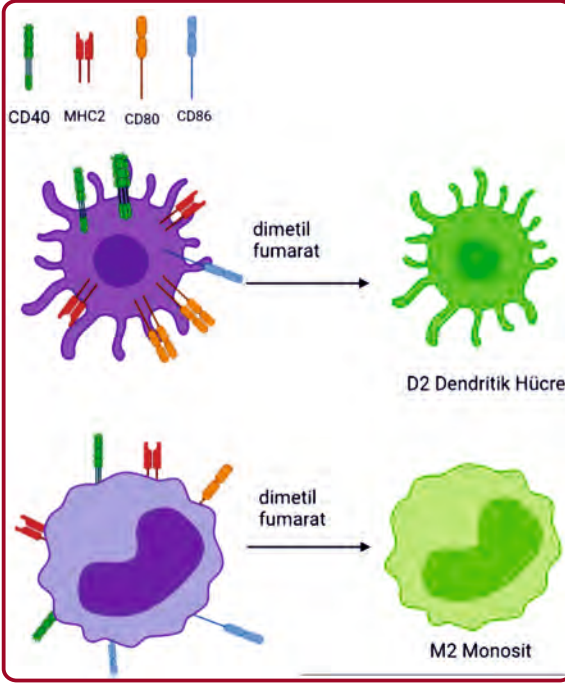
Dimetil fumaratın immün hücreler ve özellikle lenfositler üzerindeki seçici spesifik etkisini açıklamada önemli bir rol oynayabilecek diğer bir durum ise DMF'nin immün metabolizmaya olan etkisidir. Bir hasta takip çalışması olarak planlanan M. Diebold ve

Şekil 2. Dimetil fumaratın nötrofil hücrelerine etkisi. Dimetil fumarat (DMF)'nin nötrofillerin aktivasyonunu, Reaktif Oksijen Türleri (ROS) oluşumunu ve nötrofil hücre dışı tuzakları (NET) engellerken aynı zamanda nötrofil hücrelerinin apoptazunu indüklereyerek ölümüne neden olur. (BioRender.com aracılığıyla hazırlanmıştır.)



arkadaşlarının çalışmasında, DMF etkisi altında lenfosit sayı ve alt tiplerini kıyaslamının yanı sıra, hastaların bazal ve 3 ay DMF kullanımı sonrası glikoliz ve aerobik solunum özelliklerine de bakılmıştır. Bu çalışmada 3 aylık DMF kullanımı sonrasında CD3+ lenfositlerde, glikoliz düzeyinde önemli bir azalma olduğu görülmüştür. Bu çalışma DMF'nin immün metabolizma üzerinde önemli bir etki oluşturabileceğinin sinyalini vermiş olup, tam olarak mekanizması açıklanamamıştır. Fumaratın “süksinasyon” adı verilen reaksiyon ile proteinlerdeki sistein kalıntılarıyla etkileşime girerek S-(2-süksinil) sistein oluşturduğu gösterilmiştir. Bu perspektifte 2008 yılında Blatnik ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilmiş olan bir çalışmada, fumaratın bir glikoliz enzimi olan gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz (GAPDH) ile süksinasyon reaksiyonu da oluşturduğu gösterilmiştir. DMF'nin bu etkisinin olup olmayacağı sorusunun cevabı ise Kornberg ve arkadaşları tarafından 2018 yılında gerçekleştirdikleri çalışma ile ortaya konmuştur. Bu çalışmada DMF'nin, tıpkı endojen fumarat gibi GAPDH ile etkileşime girerek onu inhibe edebileceği not edilmiş, ek olarak glikolizdeki bu inhibisyonun anti-inflamatuvar etki gösterdiği ve IL-1beta miktarını azalttığı belirtilmiştir. DMF'nin neden dinlenmekte olan hücreleri, uyarılmış hücrelere göre daha az etkilediği de çalışılmış, LPS ile uyarılmayan fare peritoneal makrofajlarında glikolizde bir değişim olmazken, LPS ile uyarılmış makrofajlarda glikolizde inhibisyon kaydedilmiştir.

Özet olarak DMF; monosit, makrofaj, dendritik hücreler gibi doğal immün hücrelerin daha çok anti-inflamatuvar etki göstermesini indüklerken, bu hücrelerin ko-stimülatör, MHC2 gibi reseptörlerini de etkilemektedir (Şekil 3). Adaptif immünite içerisinde ise, B hücrelerinin hem sayısal anlamda azaldığı, hem de MHC2 ve bazı ko-stimülatör ifadelerinin inhibe edildiği not edilmiştir. T hücre grubunda ise, CD8+ hücrelerin CD4+ hücrelere göre daha çok etkilendiği, naif hücrelere göre efektör hücrelerin daha çok etkilendiği gösterilmiştir.



Şekil 3. Dimetil fumaratın dendritik hücrelere ve monositlere etkisi. Dimetil fumarat (DMF) dendritik hücrelerin ve monositlerin üzerindeki CD40, CD80, CD86 ve MHC2 molekülünün ekspresyonunu engeller. Böylece anti-inflamatuvar fenotipe sahip olan D2 ve M2 fenotiplerin oluşumunu indükler. (BioRender.com aracılığıyla hazırlanmıştır.)

Kaynaklar

- Alderson, N. L., Wang, Y., Blatnik, M., Frizzell, N., Walla, M. D., Lyons, T. J., Alt, N., Carson, J. A., Nagai, R., Thorpe, S. R., & Baynes, J. W. (2006). S-(2-Succinyl)cysteine: a novel chemical modification of tissue proteins by a Krebs cycle intermediate. Archives of Biochemistry and Biophysics, 450(1), 18. <https://doi.org/10.1016/j.abb.2006.03.005>
- Blatnik, M., Thorpe, S. R., & Baynes, J. W. (2008). Succination of proteins by fumarate: mechanism of inactivation of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in diabetes. Annals of the New York Academy of Sciences, 1126, 272-275. <https://doi.org/10.1196/annals.1433.047>
- Brennan, M. S., Matos, M. F., Li, B., Hronowski, X., Gao, B., Juhasz, P., Rhodes, K. J., & Scannevin, R. H. (2015). Dimethyl fumarate and monoethyl fumarate exhibit differential effects on KEAP1, NRF2 activation, and glutathione depletion in vitro. PloS One, 10(3), e0120254. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0120254>
- Chen, H., Assmann, J. C., Krenz, A., Rahman, M., Grimm, M., Karsten, C. M., Köhl, J., Offermanns, S., Wetschurack, N., & Schwaninger, M. (2014). Hydroxycarboxylic acid receptor 2 mediates dimethyl fumarate's protective effect in EAE. The Journal of Clinical Investigation, 124(5), 2188-2192. <https://doi.org/10.1172/JCI72151>
- Diebold, M., Sievers, C., Bantug, G., Sanderson, N., Kappos, L., Kuhle, J., Lindberg, R., & Derfuss, T. (2018). Dimethyl fumarate influences innate and adaptive immunity in multiple sclerosis. Journal of Autoimmunity, 86, 39-50. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.09.009>
- Fox, R. J., Miller, D. H., Phillips, J. T., Hutchinson, M., Havrdova, E., Kita, M., Yang, M., Raghupathi, K., Novas, M., Sweetser, M. T., Vigiotta, V., Dawson, K. T., & CONFIRM Study Investigators (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. The New England Journal of Medicine, 367(12), 1087-1097. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206328>
- Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. N Engl J Med 2012;367:1087-97. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 14(15), 2145-2156. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.826190>

- Ghadiri, M., Rezk, A., Li, R., Evans, A., Luessi, F., Zipp, F., Giacomini, P. S., Antel, J., & Bar-Or, A. (2017). Dimethyl fumarate-induced lymphopenia in MS due to differential T-cell subset apoptosis. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 4(3), e340. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000340>
- Ghoreschi, K., Brück, J., Kellerer, C., Deng, C., Peng, H., Rothfuss, O., Hussain, R. Z., Gocke, A. R., Respa, A., Glocova, I., Valtcheva, N., Alexander, E., Feil, S., Feil, R., Schulze-Osthoff, K., Rupec, R. A., Lovett-Racke, A. E., Dringen, R., Racke, M. K., & Röcken, M. (2011). Fumarates improve psoriasis and multiple sclerosis by inducing type II dendritic cells. *The Journal of Experimental Medicine*, 208(11), 2291-2303. <https://doi.org/10.1084/jem.20100977>
- Gillard, G. O., Collette, B., Anderson, J., Chao, J., Scannevin, R. H., Huss, D. J., & Fontenot, J. D. (2015). DMF, but not other fumarates, inhibits NF- κ B activity in vitro in an Nrf2-independent manner. *Journal of Neuroimmunology*, 283, 74-85. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.04.006>
- Han, R., Xiao, J., Zhai, H., & Hao, J. (2016). Dimethyl fumarate attenuates experimental autoimmune neuritis through the nuclear factor erythroid-derived 2-related factor 2/hemoxygenase-1 pathway by altering the balance of M1/M2 macrophages. *Journal of Neuroinflammation*, 13(1), 97. <https://doi.org/10.1186/s12974-016-0559-x>
- Gold, R., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., Tornatore, C., Sweetser, M. T., Yang, M., Sheikh, S. I., Dawson, K. T., & DEFINE Study Investigators (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 367(12), 1098-1107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114287>
- Itoh, K., Chiba, T., Takahashi, S., Ishii, T., Igarashi, K., Katoh, Y., Oyake, T., Hayashi, N., Satoh, K., Hatayama, I., Yamamoto, M., & Nabeshima, Y. (1997). An Nrf2/small Maf heterodimer mediates the induction of phase II detoxifying enzyme genes through antioxidant response elements. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 236(2), 313-322. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.6943>
- Itoh, K., Wakabayashi, N., Katoh, Y., Ishii, T., O'Connor, T., & Yamamoto, M. (2003). Keap1 regulates both cytoplasmic-nuclear shuttling and degradation of Nrf2 in response to electrophiles. *Genes to Cells: Devoted to Molecular & Cellular Mechanisms*, 8(4), 379-391. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2443.2003.00640.x>
- Kensler, T. W., Wakabayashi, N., & Biswal, S. (2007). Cell survival responses to environmental stresses via the Keap1-Nrf2-ARE pathway. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 47, 89116. <https://doi.org/10.1146/annurev.pharmtox.46.120604.141046>
- Kornberg, M. D., Bhargava, P., Kim, P. M., Putluri, V., Snowman, A. M., Putluri, N., Calabresi, P. A., & Snyder, S. H. (2018). Dimethyl fumarate targets GAPDH and aerobic glycolysis to modulate immunity. *Science (New York, N.Y.)*, 360(6387), 449-453. <https://doi.org/10.1126/science.aan4665>
- Liberti, M. V., Dai, Z., Wardell, S. E., Baccile, J. A., Liu, X., Gao, X., Baldi, R., Mehrmohamadi, M., Johnson, M. O., Madhukar, N. S., Shestov, A. A., Chio, I., Elemento, O., Rathmell, J. C., Schroeder, F. C., McDonnell, D. P., & Locasale, J. W. (2017). A Predictive Model for Selective Targeting of the Warburg Effect through GAPDH Inhibition with a Natural Product. *Cell Metabolism*, 26(4), 648-659.e8. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2017.08.017>
- Linker, R. A., Lee, D. H., Ryan, S., van Dam, A. M., Conrad, R., Bista, P., Zeng, W., Hronowsky, X., Buko, A., Chollate, S., Ellrichmann, G., Brück, W., Dawson, K., Goelz, S., Wiese, S., Scannevin, R. H., Lukashev, M., & Gold, R. (2011). Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain: a Journal of Neurology*, 134(Pt 3), 678-692. <https://doi.org/10.1093/brain/awq386>
- Longbrake, E. E., Cantoni, C., Chahin, S., Cignarella, F., Cross, A. H., & Piccio, L. (2018). Dimethyl fumarate induces changes in B- and T-lymphocyte function independent of the effects on absolute lymphocyte count. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(6), 728-738. <https://doi.org/10.1177/1352458517707069>

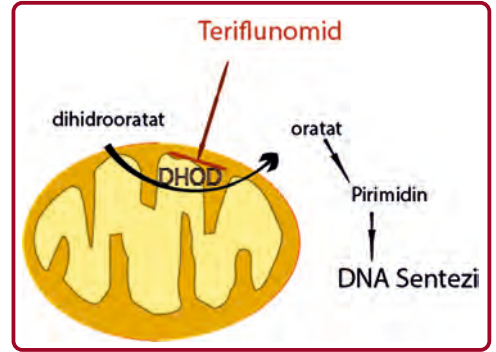
- Montes Diaz, G., Fraussen, J., Van Wijmeersch, B., Hupperts, R., & Somers, V. (2018). Dimethyl fumarate induces a persistent change in the composition of the innate and adaptive immune system in multiple sclerosis patients. *Scientific Reports*, 8(1), 81-94. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-26519-w>
- Müller, S., Behnen, M., Bieber, K., Möller, S., Hellberg, L., Witte, M., Hänsel, M., Zillikens, D., Solbach, W., Laskay, T., & Ludwig, R. J. (2016). Dimethylfumarate Impairs Neutrophil Functions. *The Journal of Investigative Dermatology*, 136(1), 117-126. <https://doi.org/10.1038/JID.2015.361>
- Nguyen, T., Sherratt, P. J., Nioi, P., Yang, C. S., & Pickett, C. B. (2005). Nrf2 controls constitutive and inducible expression of ARE-driven genes through a dynamic pathway involving nucleocytoplasmic shuttling by Keap1. *The Journal of Biological Chemistry*, 280(37), 32485-32492. <https://doi.org/10.1074/jbc.M503074200>
- Parodi, B., Rossi, S., Morando, S., Cordano, C., Bragoni, A., Motta, C., Usai, C., Wipke, B. T., Scannevin, R. H., Mancardi, G. L., Centonze, D., Kerlero de Rosbo, N., & Uccelli, A. (2015). Fumarates modulate microglia activation through a novel HCAR2 signaling pathway and rescue synaptic dysregulation in inflamed CNS. *Acta Neuropathologica*, 130(2), 279-295. <https://doi.org/10.1007/s00401-015-1422-3>
- Peng, H., Guerau-de-Arellano, M., Mehta, V. B., Yang, Y., Huss, D. J., Papenfuss, T. L., Lovett-Racke, A. E., & Racke, M. K. (2012). Dimethyl fumarate inhibits dendritic cell maturation via nuclear factor κ B (NF- κ B) and extracellular signal-regulated kinase 1 and 2 (ERK1/2) and mitogen stress-activated kinase 1 (MSK1) signaling. *The Journal of Biological Chemistry*, 287(33), 28017-28026. <https://doi.org/10.1074/jbc.M112.383380>
- Schulze-Topphoff, U., Varrin-Doyer, M., Pekarek, K., Spencer, C. M., Shetty, A., Sagan, S. A., Cree, B. A., Sobel, R. A., Wipke, B. T., Steinman, L., Scannevin, R. H., & Zamvil, S. S. (2016). Dimethyl fumarate treatment induces adaptive and innate immune modulation independent of Nrf2. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(17), 4777-4782. <https://doi.org/10.1073/pnas.1603907113>
- Shestov, A. A., Liu, X., Ser, Z., Cluntun, A. A., Hung, Y. P., Huang, L., Kim, D., Le, A., Yellen, G., Albeck, J. G., & Locasale, J. W. (2014). Quantitative determinants of aerobic glycolysis identify flux through the enzyme GAPDH as a limiting step. *eLife*, 3, e03342. <https://doi.org/10.7554/eLife.03342>
- Spencer, C. M., Crabtree-Hartman, E. C., Lehmann-Horn, K., Cree, B. A., & Zamvil, S. S. (2015). Reduction of CD8(+) T lymphocytes in multiple sclerosis patients treated with dimethyl fumarate. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 2(3), e76. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000076>
- Tang, H., Lu, J. Y., Zheng, X., Yang, Y., & Reagan, J. D. (2008). The psoriasis drug monomethylfumarate is a potent nicotinic acid receptor agonist. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 375(4), 562-565. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2008.08.041>
- Werdenberg, D., Joshi, R., Wolfram, S., Merkle, H. P., & Langguth, P. (2003). Presystemic metabolism and intestinal absorption of antipsoriatic fumaric acid esters. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 24(6), 259-273. <https://doi.org/10.1002/bdd.364>
- Yun, J., Mullarky, E., Lu, C., Bosch, K. N., Kavalier, A., Rivera, K., Roper, J., Chio, I. I., Giannopoulou, E. G., Rago, C., Muley, A., Asara, J. M., Paik, J., Elemento, O., Chen, Z., Pappin, D. J., Dow, L. E., Papadopoulos, N., Gross, S. S., & Cantley, L. C. (2015). Vitamin C selectively kills KRAS and BRAF mutant colorectal cancer cells by targeting GAPDH. *Science (New York, N.Y.)*, 350(6266), 1391-1396. <https://doi.org/10.1126/science.aaa5004>

II) TERİFLUNOMİD

Teriflunomidin MS tedavisindeki etkinliği TEMSO, TOWER ve Stephen L. Hauser ve grubunun ofatumumab ile karşılaştırmalı yaptıkları çalışmada gösterilmiştir. Teriflunomid de novo pirimidin sentezlenmesinde 4. aşama enzimi olan mitokondrial enzim dihidroorotat dehidrojenazı (DHODH) spesifik ve geri dönüşümlü bir şekilde inhibe eder (Şekil 4). Tam da bu ekseninde teriflunomid, MS patogeneğinde önemli rol oynayan adaptif immüitenin parçaları olan B ve T hücrelerinin S fazındaki bölünmesini kesintiye uğratarak sınırlandırır. Teriflunomidin bu etkisine bakıldığında genel bir inhibisyon olarak düşünülse de, aslında daha çok belirli lenfosit alt tiplerine spesifik etki yaptığı görülmektedir. Örneğin dinlenme halindeki lenfositler ihtiyacı olan pirimidini, pirimidin kurtarma yolu ile sağlarken, aktifleşmiş lenfositler hızlıca bölündükleri için, de novo pirimidin yolağını da kullanmaya ihtiyaç duyarlar. Bu fizyolojik farklılıktan dolayı dinlenme halindeki lenfositler teriflunomidin inhibisyon etkisinden çok fazla etkilenmezken, aktifleşmiş lenfositler bu inhibisyon etkisinden önemli ölçüde etkilenir. Bu perspektifte sağlıklı donörlerden elde edilen periferik kan mononükleer hücrelerinin primer kültür çalışmasında, teriflunomidin stimüle edilmiş B ve T hücrelerinin çoğalmasını inhibe ettiği ve bunun üridin ile engellenebildiği gösterilmiştir.

Şekil 4. Teriflunomidin etki mekanizması.

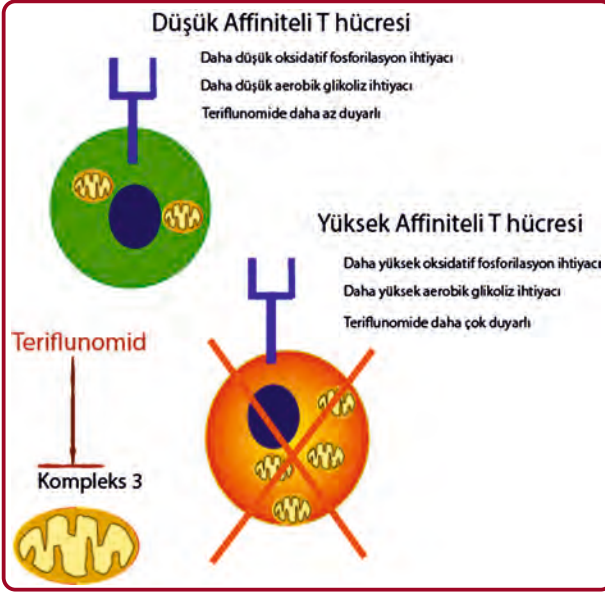
Teriflunomid de novo pirimidin sentezlenmesinde 4. aşama enzimi olan mitokondrial enzim dihidroorotat dehidrojenaz (DHODH)'ı inhibe eder. Böylece DNA sentezi için gerekli olacak olan pirimidinin de novo oluşumu engellenmiş olur.



Teriflunomidin etki mekanizması ve daha spesifik olarak hangi hücreleri etkilediği Klotz ve arkadaşları tarafından derinlemesine çalışılmıştır. Klotz ve arkadaşları yaptıkları gözlemlerde; teriflunomidin CD4+ T hücrelerinin alt tiplerinden biri olan Th1 hücrelerinin sayısal anlamda azalmasına neden olurken, Th2 ve Th17 gibi diğer alt tiplerinde bu sayısal değişikliğin görülmediğini göstermişlerdir. Aynı zamanda immüitenin baskılanmasında önemli rolleri olan regülatör T hücrelerinin (Treg) alt tipi olan indüklenmiş Treg'lerin (iTreg) sayısal anlamda farklılığı olmasa da yüzdesel anlamda teriflunomid etkisi altında arttığı gösterilmiştir.

Teriflunomidin başka bir mitokondriyal enzim olan kompleks 3'ün inhibisyonuna neden olduğu ve bunun sonucu olarak da oksidatif fosforilasyonu sekteye uğrattığı gösterilmiştir. Bununla birlikte dolaylı yoldan da aerobik glikoliz kapasitesini azalttığı, yeni aktifleşmiş hücrelerde ilk 24 saatte oksidatif fosforilasyonun kritik olmasından dolayı teriflunomide daha duyarlı oldukları ortaya konulmuştur. Yüksek afiniteli T

hücrelerinde daha çok oksidatif fosforilasyon ve aerobik glikoliz ihtiyacı olmasının, T hücre reseptörü sinyal iletimi sırasında yüksek afinitenin, c-Myc, mTOR, IFN düzenleyici faktör 4 gibi hücre metabolizmasında önemli rol oynayan transkripsiyon faktörlerini aktive etmesinin, bu durumun sebepleri olduğu düşünülmüştür. İn vitro deneylerden elde edilen bu veriler, DOE'de incelenmiş ve teriflunomidin öncüsü (leflunomid) verildiğinde, farelerde hastalık durumunun iyileştiği ve özellikle yüksek afiniteli CD4+T hücrelerinin etkilendiği bildirilmiştir (Şekil 5).



Şekil 5. Teriflunomidin T hücre hedef seçiciliği. T hücrelerinin antijen afinitelerine göre farklı metabolik ihtiyaçları mevcuttur. Yüksek afiniteli T hücreleri daha yüksek oksidatif fosforilasyona ve aerobik glikolize sahip olduğu için mitokondrial kompleks 3 blokajı yapan teriflunomide daha duyarlıdır. Bu da bu hücrelerin daha çok hedeflenip sınırlandırılması ile sonuçlanır.

İmmün hücrelerdeki metabolik farklılığın tedavi üzerindeki etkisinin ortaya çıkması ile araştırmacılar, sağlıklı bireyler ile otoimmün hastalığı olan bireylerde farklı koşullardaki T hücrelerinin metabolik aktivitelerini incelemiştir. Atak dönemi ve remisyonadaki MS hastalarından ve sağlıklı kontrollerden alınan örneklerde T hücre metabolizması değerlendirilmiştir. Bu incelemenin sonucunda, atak dönemindeki hastaların T hücrelerinin metabolik olarak daha aktif olduğu, daha çok oksidatif fosforilasyon ve aerobik glikozu kullandığı, teriflunomid verildiğinde ise bu farklılığın ortadan kalktığı gösterilmiştir.

Kaynaklar

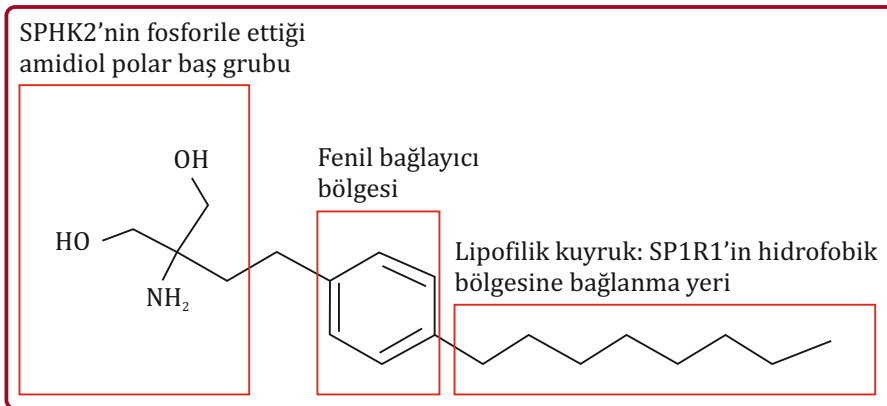
- Bruneau, J. M., Yea, C. M., Spinella-Jaegle, S., Fudali, C., Woodward, K., Robson, P. A., Sautès, C., Westwood, R., Kuo, E. A., Williamson, R. A., & Ruuth, E. (1998). Purification of human dihydro-orotate dehydrogenase and its inhibition by A77 1726, the active metabolite of leflunomide. *The Biochemical Journal*, 336 (Pt 2)(Pt 2), 299-303. <https://doi.org/10.1042/bj3360299>
- Cherwinski, H. M., Cohn, R. G., Cheung, P., Webster, D. J., Xu, Y. Z., Caulfield, J. P., Young, J. M., Nakano, G., & Ransom, J. T. (1995). The immunosuppressant leflunomide inhibits lymphocyte proliferation by inhibiting pyrimidine biosynthesis. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 275(2), 1043-1049.

- Confavreux, C., O'Connor, P., Comi, G., Freedman, M. S., Miller, A. E., Olsson, T. P., Wolinsky, J. S., Bagulho, T., Delhay, J. L., Dukovic, D., Truffinet, P., Kappos, L., & TOWER Trial Group (2014). Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Neurology*, 13(3), 247-256. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70308-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70308-9)
- Fairbanks, L. D., Bofill, M., Ruckemann, K., & Simmonds, H. A. (1995). Importance of ribonucleotide availability to proliferating T-lymphocytes from healthy humans. Disproportionate expansion of pyrimidine pools and contrasting effects of de novo synthesis inhibitors. *The Journal of Biological Chemistry*, 270(50), 29682-29689.
- Gold, R., & Wolinsky, J. S. (2011). Pathophysiology of multiple sclerosis and the place of teriflunomide. *Acta Neurologica Scandinavica*, 124(2), 75-84. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2010.01444.x>
- Hauser, S. L., Bar-Or, A., Cohen, J. A., Comi, G., Correale, J., Coyle, P. K., Cross, A. H., de Seze, J., Leppert, D., Montalban, X., Selmaj, K., Wiendl, H., Kerloeguen, C., Willi, R., Li, B., Kakarieka, A., Tomic, D., Goodyear, A., Pingili, R., Häring, D. A., ... ASCLEPIOS I and ASCLEPIOS II Trial Groups (2020). Ofatumumab versus Teriflunomide in Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 383(6), 546-557. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1917246>
- Jameson S. C. (2002). Maintaining the norm: T-cell homeostasis. *Nature Reviews. Immunology*, 2(8), 547-556. <https://doi.org/10.1038/nri853>
- Klotz, L., Eschborn, M., Lindner, M., Liebmann, M., Herold, M., Janoschka, C., Torres Garrido, B., Schulte-Mecklenbeck, A., Gross, C. C., Breuer, J., Hündehege, P., Posevitz, V., Pignolet, B., Nebel, G., Glander, S., Freise, N., Austermann, J., Wirth, T., Campbell, G. R., Schneider-Hohendorf, T., ... Wiendl, H. (2019). Teriflunomide treatment for multiple sclerosis modulates T cell mitochondrial respiration with affinity-dependent effects. *Science Translational Medicine*, 11(490), eaao5563. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aao5563>
- Li, L., Liu, J., Delohery, T., Zhang, D., Arendt, C., & Jones, C. (2013). The effects of teriflunomide on lymphocyte subpopulations in human peripheral blood mononuclear cells in vitro. *Journal of Neuroimmunology*, 265(1-2), 82-90. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2013.10.003>
- O'Connor, P., Wolinsky, J. S., Confavreux, C., Comi, G., Kappos, L., Olsson, T. P., Benzerdjeb, H., Truffinet, P., Wang, L., Miller, A., Freedman, M. S., & TEMSO Trial Group (2011). Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 365(14), 1293-1303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014656>
- Rückemann, K., Fairbanks, L. D., Carrey, E. A., Hawrylowicz, C. M., Richards, D. F., Kirschbaum, B., & Simmonds, H. A. (1998). Leflunomide inhibits pyrimidine de novo synthesis in mitogen-stimulated T-lymphocytes from healthy humans. *The Journal of Biological Chemistry*, 273(34), 21682-21691. <https://doi.org/10.1074/jbc.273.34.21682>
- Vermersch, P., Czlonkowska, A., Grimaldi, L. M., Confavreux, C., Comi, G., Kappos, L., Olsson, T. P., Benamor, M., Bauer, D., Truffinet, P., Church, M., Miller, A. E., Wolinsky, J. S., Freedman, M. S., O'Connor, P., & TENERE Trial Group (2014). Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(6), 705-716. <https://doi.org/10.1177/1352458513507821>

III) FINGOLIMOD

Fingolimodun hücre zarını oluşturan sfingomiyelinin bir metaboliti olan sfingozin ile yakın yapısal benzerliği, fingolimodun hücre içi sfingolipid metabolizmasını etkileyip etkilemediğinin araştırılmasına yol açmıştır. Bu araştırmaların sonucunda, fingolimodun sfingozin gibi sfingozin kinazların (SPHK) bir substratı olduğu ve bu şekilde üretilen fingolimod fosfatın (fingolimod-P), G proteini kenetli reseptörler (GPCR) ailesinin bir üyesi olan S1P reseptörleriyle (S1PR) etkileştiği anlaşılmıştır. Fingolimod-P, fingolimodun in vivo biyolojik olarak aktif formu olup, esas olarak SPHK2 tarafından fosforile edilir.

Fingolimodun temel yapısı, ilk olarak, SPHK2 tarafından fosforlanan aminodiol polar baş grubu; ikincisi, sağlam bir bağlayıcı grup olarak işlev gören bir 1,4 çift fenil halkası ve üçüncüsü S1P reseptörünün hidrofobik bağlanma bölgesi ile etkileşim için önemli olan lipofilik kuyruktan oluşmaktadır (Şekil 6). S1P'nin hücreler üzerindeki etkisi, S1PR1-S1PR5 olarak adlandırılan beş spesifik GPCR'lere bağlanarak gerçekleşir. Fingolimod-P, S1PR2 hariç diğer reseptörlere agonist olarak bağlansa da uzun süredeki asıl etkisini, bu reseptörlerin hücre yüzeyindeki miktarlarının azaltılmasını sağlayarak gerçekleştirmektedir. Tam da bu açıdan, MS'teki yararlı etkisi, lenfosit trafiği için kritik bir reseptör olan S1PR1'in geri dönüşümsüz inhibisyonunun indüklenmesinden kaynaklanmaktadır. Aktive edilmiş T hücrelerinde azalmış S1PR1 yüzey ekspresyonu, onların lenfoid dokulardan çıkışlarını ve oloreaktif lenfositlerin santral sinir sistemi (SSS)'ne sızmasını önler. Yani kısaca, fingolimodun temel etki mekanizması, S1P reseptörünün hücre zarından hücre içine internalizasyonuna neden olmasıdır.



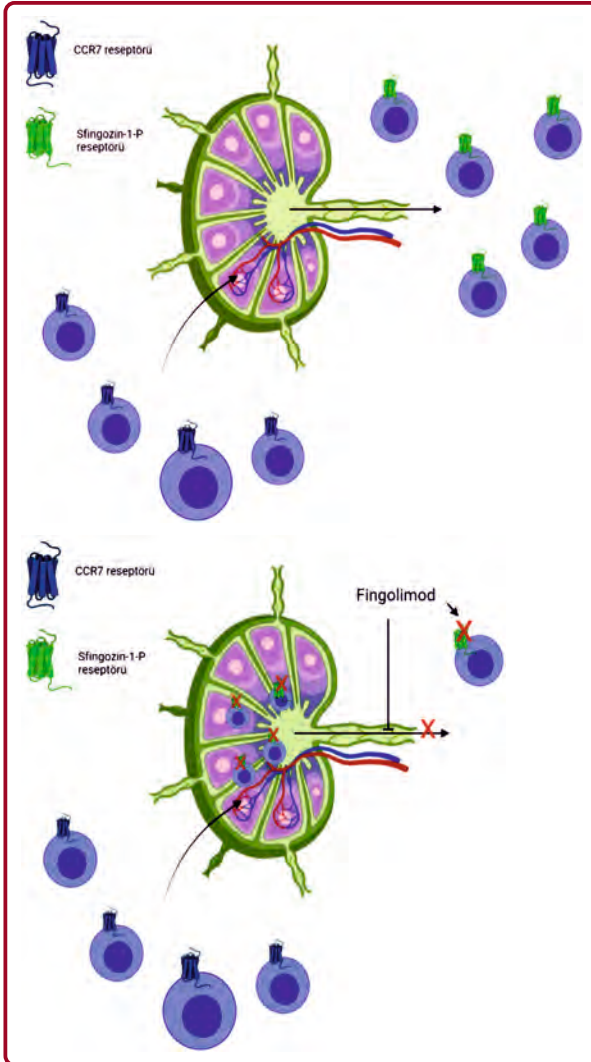
Şekil 6. Fingolimodun yapısı. Fingolimod sfingosin kinaz 2 (SPHK2) tarafından fosforlanan aminodiol polar baş grubu, bağlayıcı grup olarak fenil halkası ve sfingosin 1 fosfat reseptör 1 (SP1R1) ile etkileşiminde önemli olan lipofilik kuyruğa sahiptir.

CCR7 ve S1PR1

Hücre temelli çalışmalarda, fingolimodun S1P reseptörünü hücre zarlarından içselleşmesine neden olduğu gösterilmiştir. Bu durum, ilacın S1P aracılı göçü engellemek için bu reseptörlerde bir "fonksiyonel antagonist" olarak işlev gördüğü olasılığını artırmıştır. Yani Fingolimod-P, başlangıçta S1P reseptörlerinde bir agonist

olarak etki etmesine rağmen, uzun vadede S1P reseptör fonksiyonunu inhibe etmektedir. S1P1 reseptör aktivitesinin azalması, lenf düğümlerindeki lenfatik endotel bariyerlerinde lenfositlerin birikmesiyle ilişkilendirilmiş, bu da ilacın bu organlardan kortikal sinüslere ve eferent lenfoid dokulara lenfosit çıkışını engelleyebileceğini düşündürmüştür (Şekil 7).

Yapılan bir çalışmada, S1P1 reseptörünün internalizasyonu için önemli olan, ancak S1P1 reseptör sinyalleme bakımından vazgeçilebilir olan karboksi-terminal serin açısından zengin S1P1 motifinin mutasyona uğradığı nakavt fare (S1p1rS5A/S5A) kullanılmıştır. Bu çalışmada, mutant S1P1 reseptörünü eksprese eden T hücrelerinin, fingolimod tarafından lenf düğümlerinde tutulamadığı ve fingolimodun lenfosit çıkışını inhibe etmesi için S1P1 reseptörlerinin internalizasyona uğrayarak, fonksiyonel antagonistik görev almasının gerekli olduğu gösterilmiştir.



Şekil 7. Fingolimodin etki mekanizması. Fingolimod, sfingosin-1-fosfat reseptörü'nün hücre içselleştirmesini indükleyerek fonksiyonel antagonizasyon yapmaktadır. Bunun sonucu olarak lenfositlerin lenf nodunda kalarak dışına çıkmasını ve sistemik dolaşımında hedef organda yanıt oluşturmalarının engellendiği düşünülmektedir. (BioRender.com aracılığıyla hazırlanmıştır.)

Fingolimod, Santral Hafıza T Hücreleri ve İmmün Sistem

T hücre aktivasyonu "sinyal gücü modeline" göre; T hücresi reseptörü ve yardımcı uyarıcı reseptörler tarafından iletilen sinyallerin gücü ile, T hücrelerinin farklılaşma eşikleri doğrultusunda hiyerarşik olarak farklı fenotiplere yönlendirilir. Bu modele göre, insanlarda koruyucu immünolojik bellek, inflamasyon olan periferik dokulara kolayca göç eden ve hızlı efektör işlevi gösteren CCR7-CD45RA- efektör bellek T (TEM) hücrelerinin oluşumunu destekleyen, yüksek yoğunluklu bir antijenik stimülasyon gerektirir. Buna karşılık, düşük yoğunluklu ve/veya kısa süreli antijenik uyarılar, tercihen ikincil lenfoid organların T hücre alanlarına ev sahipliği yapan ve efektör işlevi çok az olan veya hiç olmayan, ancak yeniden antijenik uyarım ile çoğalan ve TEM hücrelerine farklılaşabilen CCR7+ CD45RA santral bellek T (TCM) hücrelerini indükler.

Fingolimod ile tedavi edilen farelerden, böbrek nakli sonrası hastalardan ve MS hastalarından alınan kan lenfositlerinin fenotipik ve fonksiyonel analizi yapılmıştır. Bu çalışmada; ilacın kandaki CCR7+ saf T hücrelerini ve TCM hücrelerini azalttığına, ancak CCR7-TEM hücrelerini koruduğuna dair kanıt sağlanmıştır.

Otoimmünite ile yüksek ilişkili olduğu gösterilen TH17 hücrelerinin, fingolimod ile kandaki miktarının önemli ölçüde azaldığı da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ek olarak yapılan bir çalışmada, S1PR1'in genetik olarak silindiği hayvan modeli ile deneyler yapılmıştır. Bu deneylerde TH17 grubu immün hücrelerin, bu reseptörü içermediği durumdaki DOE modelinde hastalığa direnç olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada S1PR1'in Treg üzerine etkisi de araştırılmış ve fare modellerinde otoimmün hastalık ortaya çıkarken, perifer organlardaki Treg miktarının azaldığı gözlemlenmiştir. Ek olarak farklı yöntemlerle S1P1 sinyali yolağı inhibe edildiğinde, santral Treg'in (cTreg) efektör Treg'e (eTreg) fenotipik dönüşümünün ortaya çıktığı gösterilmiştir. Bu durumun Treg homeostazını bozabileceği de düşünülmelidir. Ayrıca, Acar ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen çalışmada, fingolimodun doğal killer (NK) hücreleri üzerinde interferon beta alan gruba göre önemli farklılıklara neden olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda NK hücrelerinin bir alt tipi olan ve sitokin salınımı yapan CD56^{bright} NK hücrelerinin, fingolimod etkisi ile sayısal olarak azalması, fingolimodun NK hücreleri üzerinden de immün modülasyon yapabileceğini düşündürmüştür. Bunlara ek olarak Kürtüncü ve arkadaşları tarafından gerçekleştirilen bir çalışmada; 6 ay boyunca fingolimod kullanımına bağlı olarak MS hastalarında değişen immün hücreler ve sitokinlerin profilleri üçer ay aralıklarla periferik kan örnekleri üzerinden takip edilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; fingolimodun daha çok B hücreleri ve CD4+T hücrelerini sayısal anlamda azalttığı gösterilirken; CD8+T hücreleri, NKT hücreleri ve NK hücrelerinin fingolimod etkisiyle azalmadığı belirtilmiştir.

Kaynaklar

Acar, N. P., Tuncer, A., Ozkazanc, D., Ozbay, F. G., Karaosmanoglu, B., Goksen, S., Sayat, G., Taskiran, E. Z., Esendagli, G., & Karabudak, R. (2020). An immunological and transcriptomics approach on differential modulation of NK cells in multiple sclerosis patients under interferon-β1 and fingolimod therapy. *Journal of Neuroimmunology*, 347, 577353. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2020.577353>

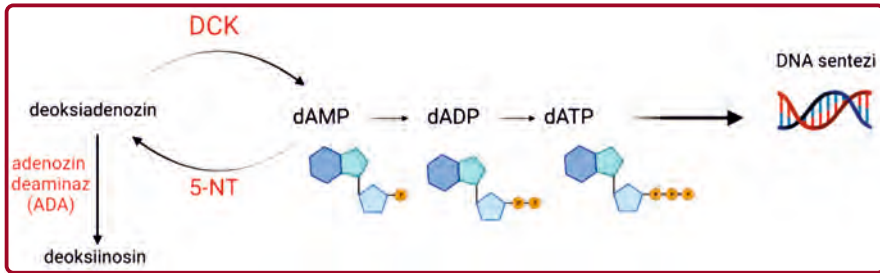
- Baer, A., Colon-Moran, W., & Bhattarai, N. (2018). Characterization of the effects of immunomodulatory drug fingolimod (FTY720) on human T cell receptor signaling pathways. *Scientific Reports*, 8(1), 10910. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-29355-0>
- Brinkmann V. (2009). FTY720 (fingolimod) in Multiple Sclerosis: therapeutic effects in the immune and the central nervous system. *British Journal of Pharmacology*, 158(5), 1173-1182. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2009.00451.x>
- Brinkmann, V., Cyster, J. G., & Hla, T. (2004). FTY720: sphingosine 1-phosphate receptor-1 in the control of lymphocyte egress and endothelial barrier function. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 4(7), 1019-1025. <https://doi.org/10.1111/j.1600-6143.2004.00476.x>
- Brinkmann, V., Davis, M. D., Heise, C. E., Albert, R., Cottens, S., Hof, R., Bruns, C., Prieschl, E., Baumruker, T., Hiestand, P., Foster, C. A., Zollinger, M., & Lynch, K. R. (2002). The immune modulator FTY720 targets sphingosine 1-phosphate receptors. *The Journal of Biological Chemistry*, 277(24), 21453-21457. <https://doi.org/10.1074/jbc.C200176200>
- Chiba, K., Yanagawa, Y., Masubuchi, Y., Kataoka, H., Kawaguchi, T., Ohtsuki, M., & Hoshino, Y. (1998). FTY720, a novel immunosuppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. I. FTY720 selectively decreases the number of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 160(10), 5037-5044.
- Deng, Q., Clemas, J. A., Chrebet, G., Fischer, P., Hale, J. J., Li, Z., Mills, S. G., Bergstrom, J., Mandala, S., Mosley, R., & Parent, S. A. (2007). Identification of Leu276 of the S1P1 receptor and Phe263 of the S1P3 receptor in interaction with receptor specific agonists by molecular modeling, site-directed mutagenesis, and affinity studies. *Molecular Pharmacology*, 71(3), 724-735. <https://doi.org/10.1124/mol.106.029223>
- Eken, A., Duhon, R., Singh, A. K., Fry, M., Buckner, J. H., Kita, M., Bettelli, E., & Oukka, M. (2017). S1P1 deletion differentially affects TH17 and Regulatory T cells. *Scientific Reports*, 7(1), 12905. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13376-2>
- Foster, C. A., Howard, L. M., Schweitzer, A., Persohn, E., Hiestand, P. C., Balatoni, B., Reuschel, R., Beerli, C., Schwartz, M., & Billich, A. (2007). Brain penetration of the oral immunomodulatory drug FTY720 and its phosphorylation in the central nervous system during experimental autoimmune encephalomyelitis: consequences for mode of action in multiple sclerosis. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 323(2), 469-475. <https://doi.org/10.1124/jpet.107.127183>
- Henning, G., Ohl, L., Junt, T., Reiterer, P., Brinkmann, V., Nakano, H., Hohenberger, W., Lipp, M., & Förster, R. (2001). CC chemokine receptor 7-dependent and -independent pathways for lymphocyte homing: modulation by FTY720. *The Journal of Experimental Medicine*, 194(12), 1875-1881. <https://doi.org/10.1084/jem.194.12.1875>
- Kataoka, H., Sugahara, K., Shimano, K., Teshima, K., Koyama, M., Fukunari, A., & Chiba, K. (2005). FTY720, sphingosine 1-phosphate receptor modulator, ameliorates experimental autoimmune encephalomyelitis by inhibition of T cell infiltration. *Cellular & Molecular Immunology*, 2(6), 439-448.
- Kürtüncü, M., Yılmaz, V., Akçay, H. İ., Türkoğlu, R., Altunrende, B., Çınar, S. A., Ulusoy, C., Gündüz, T., İçöz, S., Kasap, M., Çalışkan, Z., Ötünç, G., Eraksoy, M., & Tüzün, E. (2019). Impact of fingolimod on CD4+ T cell subset and cytokine profile of relapsing remitting multiple sclerosis patients. *Journal of Neuroimmunology*, 337, 577065. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.577065>
- Mandala, S., Hajdu, R., Bergstrom, J., Quackenbush, E., Xie, J., Milligan, J., Thornton, R., Shei, G. J., Card, D., Keohane, C., Rosenbach, M., Hale, J., Lynch, C. L., Rupprecht, K., Parsons, W., & Rosen, H. (2002). Alteration of lymphocyte trafficking by sphingosine-1-phosphate receptor agonists. *Science (New York, N.Y.)*, 296(5566), 346-349. <https://doi.org/10.1126/science.1070238>

- Masopust, D., Vezys, V., Marzo, A. L., & Lefrançois, L. (2001). Preferential localization of effector memory cells in nonlymphoid tissue. *Science (New York, N.Y.)*, 291(5512), 2413-2417. <https://doi.org/10.1126/science.1058867>
- Matloubian, M., Lo, C. G., Cinamon, G., Lesneski, M. J., Xu, Y., Brinkmann, V., Allende, M. L., Proia, R. L., & Cyster, J. G. (2004). Lymphocyte egress from thymus and peripheral lymphoid organs is dependent on S1P receptor 1. *Nature*, 427(6972), 355-360. <https://doi.org/10.1038/nature02284>
- Mehling, M., Lindberg, R., Raulf, F., Kuhle, J., Hess, C., Kappos, L., & Brinkmann, V. (2010). Th17 central memory T cells are reduced by FTY720 in patients with multiple sclerosis. *Neurology*, 75(5), 403-410. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ebdd64>
- Metzler, B., Gfeller, P., Wieczorek, G., Li, J., Nuesslein-Hildesheim, B., Katopodis, A., Mueller, M., & Brinkmann, V. (2008). Modulation of T cell homeostasis and alloreactivity under continuous FTY720 exposure. *International Immunology*, 20(5), 633-644. <https://doi.org/10.1093/intimm/dxn023>
- Morris, M. A., Gibb, D. R., Picard, F., Brinkmann, V., Straume, M., & Ley, K. (2005). Transient T cell accumulation in lymph nodes and sustained lymphopenia in mice treated with FTY720. *European Journal of Immunology*, 35(12), 3570-3580. <https://doi.org/10.1002/eji.200526218>
- Pham, T. H., Okada, T., Matloubian, M., Lo, C. G., & Cyster, J. G. (2008). S1P1 receptor signaling overrides retention mediated by G alpha i-coupled receptors to promote T cell egress. *Immunity*, 28(1), 122-133. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2007.11.017>
- Sallusto, F., Lenig, D., Förster, R., Lipp, M., & Lanzavecchia, A. (1999). Two subsets of memory T lymphocytes with distinct homing potentials and effector functions. *Nature*, 401(6754), 708-712. <https://doi.org/10.1038/44385>
- Suzuki, S., Li, X. K., Enosawa, S., & Shinomiya, T. (1996). A new immunosuppressant, FTY720, induces bcl-2-associated apoptotic cell death in human lymphocytes. *Immunology*, 89(4), 518-523. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2567.1996.d01-777.x>
- Thangada, S., Khanna, K. M., Blaho, V. A., Oo, M. L., Im, D. S., Guo, C., Lefrancois, L., & Hla, T. (2010). Cell-surface residence of sphingosine 1-phosphate receptor 1 on lymphocytes determines lymphocyte egress kinetics. *The Journal of Experimental Medicine*, 207(7), 1475-1483. <https://doi.org/10.1084/jem.20091343>
- Yanagawa, Y., Sugahara, K., Kataoka, H., Kawaguchi, T., Masubuchi, Y., & Chiba, K. (1998). FTY720, a novel immunosuppressant, induces sequestration of circulating mature lymphocytes by acceleration of lymphocyte homing in rats. II. FTY720 prolongs skin allograft survival by decreasing T cell infiltration into grafts but not cytokine production in vivo. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 160(11), 5493-5499.
- Zemann, B., Kinzel, B., Müller, M., Reuschel, R., Mechtcheriakova, D., Urtz, N., Bornancin, F., Baumruker, T., & Billich, A. (2006). Sphingosine kinase type 2 is essential for lymphopenia induced by the immunomodulatory drug FTY720. *Blood*, 107(4), 1454-1458. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2628>

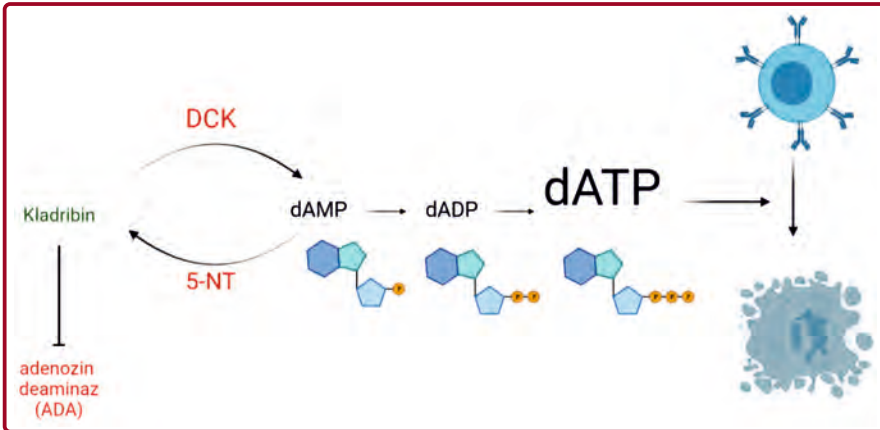
IV) KLADRİBİN

Kladribin bir deoksiadenozin analogudur. Pürin kurtarma yollarında inozin oluşturan adenozin deaminaz (ADA) aracılı deaminasyona dirençlidir (Şekil 8). Bu nedenle kladribin hücrelere girdikten sonra lenfositlerde birikir. Kladribinin kimyasal aktivasyonu, hız sınırlayıcı adım olan deoksisitidin kinaz (DCK) tarafından fosforilasyonun ardından başlar. Daha sonra trifosforile edilmiş kladribinin oluşması ile bölünen ve bölünmeyen lenfositler için sitotoksik bir yapı elde edilir (Şekil 9).

DCK'ya zıt çalışan 5' nükleotidaz (5NT) enzimleri ve ADA ekspresyonu farklılıkları nedeniyle hücre alt tipi seçici hale getirilir. Bu nedenle kladribin, SSS'deki bölünen ve bölünmeyen lenfositleri hedefleyebilmesi bakımından seçicilik göstermektedir.



Şekil 8. Fizyolojik durumda deoksiadenozinden DNA sentezi. Deoxycytidine kinase (DCK) deoksiribonükleotid öncü moleküllerin üretilmesinde önemli rol oynarak DNA sentezine yardımcı olur. Deoksiadenozin de DCK'nin substratlarından biri olup trifosforilasyonu ile dATP yapımını sağlar. Deoksiadenozinin birikimi lenfositler için toksik olup adenozin deaminaz (ADA) enzimi tarafından toksik olmayan deoksiinosine çevrilmesi sağlanır. (BioRender.com aracılığıyla hazırlanmıştır.)



Şekil 9. Kladribin etki mekanizması. Kladribin klorlu deoksiadenozin molekülü olarak adenozin deaminaz (ADA) enzimi tarafından yıkıma, fizyolojik olarak bulunun deoksiadenozine göre daha dayanıklıdır. Bu sayede bozulmadan hücrede kalabilir. Kladribinin Deoxycytidine kinase (DCK) tarafından fosforilasyonun ardından aktivasyonu başlatılır. Daha sonra trifosforile edilmiş kladribinin oluşması sonucu DNA sentezini inhibe ederek hücrelerin apoptoza gitmesini indükler. (BioRender.com aracılığıyla hazırlanmıştır.)

Kladribinin Seçici Etkisi ve İmmünite

Kladribinin yarı seçiciliği, büyük ölçüde farklı immün hücre alt kümeleri içinde purin kurtarma yolu enzimlerinin, özellikle DCK'nin farklı ekspresyonu ile açıklanabilir. Bu yolağın bir diğer önemli enzimi olan 5' nükleotidaz enziminin beş ana sınıfı (NT5C1, NT5C2 ve NT5C3, NT5E ve NT5M) mevcut olup, NT5C1A ve NT5C1B'yi metabolize etmesi daha olası durmaktadı. Bu durumda bu enzimlerin de farklı miktardaki ekspresyonunun bu yarı seçicilik üzerinde etkili olmaktadır.

Kladribin tabletleri (3,5 mg/kg) ile yapılan klinik deneylerde DCK ve NT5C1'in hücrel ifadesinin, hücre sayısındaki azalma ile iyi korele olduğu görülmüştür. Bu durum kladribinin; doğuştan gelen bağışıklık sistemi hücreleri, CD8+T hücreleri ve plazma hücreleri üzerinde sınırlı bir aktivitesi olduğunu düşündürür. Nitekim, kladribin ile mutlak monosit ve nötrofil sayılarının korunduğu, eozinofil ve bazofil seviyelerinde ise çok ilımlı etkilenme olduğu gözlenmiştir.

Deoksisitidin kinaz ekspresyon profillerine dayanarak, plazma hücreleri ve CD8+T hücrelerinin özellikle kladribin tarafından doğrudan hedeflenemeyeceği tahmin edilebilir. CD8+T hücre tükenmesinin, CD4+T hücrelerine (başlangıçtan %40-60 tükenme) kıyasla orta düzeyde olduğu (başlangıçtan %30-40 tükenme) ve CD8+T düzeylerinin büyük ölçüde normalin alt sınırları içinde kaldığı gösterilmiştir. Bununla birlikte, ikinci yılda tükenme derecesi artar ve CD8+T hücrelerinin mutlak sayısı taban çizgisinden %30-40 azalırken, CD4+T hücreleri %50-60 oranında azalır.

Potansiyel olarak viral reaktif hücreleri barındıracak olan bellek CD8+T hücre havuzunun daha az etkilenmesi, kladribinin viral enfeksiyonlara negatif etkisinin minimal düzeyde olabileceğini düşündürmektedir.

Deoksisitidin kinaz ekspresyon verileri, kladribinin özellikle yüksek seviyelerde DCK eksprese eden ve T hücrelerinden daha düşük ADA seviyeleri ifade eden B hücrelerini etkileyeceğini düşündürmektedir. Kladribin uygulamasını takiben, CD19+, CD27+, hafıza B hücrelerinin mutlak sayısında hızlı ve belirgin bir azalma yarattığı (>%80 azalma) görülmüştür.

Kladribinin hafıza B hücrelerine olan potent etkisi ve hafıza B hücrelerinin yüksek seviyelerde DCK ifade etmesi gözlemi, lenfoid dokularda hafıza B hücrelerinin ve plazma blastların oluşmasına öncülük eden germinal merkez hücrelerinin çok yüksek seviyelerde DCK eksprese ettiği gerçeğiyle tutarlıdır ve kladribinin hafıza B hücrelerinin etkisini engelleyebileceğini düşündürmektedir. Özellikle MS patogeneğinde etkisinin önemi artan B hücreleri ve hafıza B hücrelerinin Kladribin etkisi altında inhibe olmasının, klinik çalışmalarda görülen iyileşmenin sebebi olabileceğini düşündürmektedir.

Diğer önemli bir durum ise B hücrelerini hedef alan tedavilerde, ilacın etkisinden belli bir süre sonra B hücre sayısının yeniden belli bir değere ulaşması olarak tabir edilen B hücre repopülasyonudur. Repopülasyon sırasında, özellikle CD19+, CD24+, CD38+ geçiş B hücre alt kümesinde IL-10 üreten B hücrelerinde artma görülebilmektedir. Bazı

çalışmalarda, kladribin tedavisinde de artmış düzenleyici B hücre profili olduğu gösterilmiştir.

Özetle; kladribin, özellikle B hücrelerini de hedef alan bir ajandır. Hafıza B hücrelerini güçlü bir şekilde inhibe etmesinin, MS üzerindeki iyileştirici etkisinin sebebi olabileceği düşünülmektedir. T hücreleri açısından kladribin, CD4+ hücrelerini CD8+ hücrelere göre daha potent şekilde etkilemektedir. Bunların yanı sıra regülatör fonksiyon gösterebildiği düşünülen B hücre gruplarının da kladribin etkisiyle arttığı bazı çalışmalarda gösterilmiştir.

Kaynaklar

- Allison, A. C., Hovi, T., Watts, R. W., & Webster, A. D. (1977). The role of de novo purine synthesis in lymphocyte transformation. *Ciba Foundation Symposium*, (48), 207-224.
<https://doi.org/10.1002/9780470720301.ch13>
- Baker, D., Herrod, S. S., Alvarez-Gonzalez, C., Zalewski, L., Albor, C., & Schmierer, K. (2017). Both cladribine and alemtuzumab may effect MS via B-cell depletion. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 4(4), e360. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000360>
- Baker, D., Marta, M., Pryce, G., Giovannoni, G., & Schmierer, K. (2017). Memory B Cells are Major Targets for Effective Immunotherapy in Relapsing Multiple Sclerosis. *EBioMedicine*, 16, 41-50.
<https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2017.01.042>
- Bowen, J. D., Kraft, G. H., Wundes, A., Guan, Q., Maravilla, K. R., Gooley, T. A., McSweeney, P. A., Pavletic, S. Z., Openshaw, H., Storb, R., Wener, M., McLaughlin, B. A., Henstorf, G. R., & Nash, R. A. (2012). Autologous hematopoietic cell transplantation following high-dose immunosuppressive therapy for advanced multiple sclerosis: long-term results. *Bone Marrow Transplantation*, 47(7), 946-951.
<https://doi.org/10.1038/bmt.2011.208>
- Camici, M., Garcia-Gil, M., & Tozzi, M. G. (2018). The Inside Story of Adenosine. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 784. <https://doi.org/10.3390/ijms19030784>
- Carson, D. A., Wasson, D. B., Taetle, R., & Yu, A. (1983). Specific toxicity of 2-chlorodeoxyadenosine toward resting and proliferating human lymphocytes. *Blood*, 62(4), 737-743.
- Ceronie, B., Jacobs, B. M., Baker, D., Dubuisson, N., Mao, Z., Ammoscato, F., Lock, H., Longhurst, H. J., Giovannoni, G., & Schmierer, K. (2018). Cladribine treatment of multiple sclerosis is associated with depletion of memory B cells. *Journal of Neurology*, 265(5), 1199-1209.
<https://doi.org/10.1007/s00415-018-8830-y>
- Eriksson, S., Arnér, E., Spasokoukotskaja, T., Wang, L., Karlsson, A., Brosjö, O., Gunvén, P., Julusson, G., & Liliemark, J. (1994). Properties and levels of deoxynucleoside kinases in normal and tumor cells; implications for chemotherapy. *Advances in Enzyme Regulation*, 34, 13-25.
[https://doi.org/10.1016/0065-2571\(94\)90006-x](https://doi.org/10.1016/0065-2571(94)90006-x)
- Giovannoni G. (2017). Cladribine to Treat Relapsing Forms of Multiple Sclerosis. *Neurotherapeutics: the Journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*, 14(4), 874-887.
<https://doi.org/10.1007/s13311-017-0573-4>
- Giovannoni G. (2018). Disease-modifying treatments for early and advanced multiple sclerosis: a new treatment paradigm. *Current Opinion in Neurology*, 31(3), 233-243.
<https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000561>
- Hermann, R., Karlsson, M. O., Novakovic, A. M., Terranova, N., Fluck, M., & Munafo, A. (2019). The Clinical Pharmacology of Cladribine Tablets for the Treatment of Relapsing Multiple Sclerosis. *Clinical Pharmacokinetics*, 58(3), 283-297. <https://doi.org/10.1007/s40262-018-0695-9>

- Ikemiyagi, M., Hirai, T., Ishii, R., Miyairi, S., Okumi, M., & Tanabe, K. (2017). Transitional B Cells Predominantly Reconstituted After a Desensitization Therapy Using Rituximab Before Kidney Transplantation. *Therapeutic apheresis and dialysis : official peer-reviewed journal of the International Society for Apheresis, the Japanese Society for Apheresis, the Japanese Society for Dialysis Therapy*, 21(2), 139-149. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12508>
- Lambe, T., Duarte, R., Mahon, J., Nevitt, S., Greenhalgh, J., Boland, A., Beale, S., Kotas, E., McEntee, J., & Pomeroy, I. (2019). Cladribine Tablets for the First-Line Treatment of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis: An Evidence Review Group Perspective of a NICE Single Technology Appraisal. *PharmacoEconomics*, 37(3), 345-357. <https://doi.org/10.1007/s40273-018-0718-2>
- Leist, T. P., & Weissert, R. (2011). Cladribine: mode of action and implications for treatment of multiple sclerosis. *Clinical Neuropharmacology*, 34(1), 28-35. <https://doi.org/10.1097/WNF.0b013e318204cd90>
- Li, R., Rezk, A., Miyazaki, Y., Hilgenberg, E., Touil, H., Shen, P., Moore, C. S., Michel, L., Althekair, F., Rajasekharan, S., Gommerman, J. L., Prat, A., Fillatreau, S., Bar-Or, A., & Canadian B cells in MS Team (2015). Proinflammatory GM-CSF-producing B cells in multiple sclerosis and B cell depletion therapy. *Science Translational Medicine*, 7(310), 310ra166. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aab4176>
- Moser, T., Schwenker, K., Seiberl, M., Feige, J., Akgün, K., Haschke-Becher, E., Ziemssen, T., & Sellner, J. (2020). Long-term peripheral immune cell profiling reveals further targets of oral cladribine in MS. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 7(11), 2199-2212. <https://doi.org/10.1002/acn3.51206>
- Piccio, L., Naismith, R. T., Trinkaus, K., Klein, R. S., Parks, B. J., Lyons, J. A., & Cross, A. H. (2010). Changes in B- and T-lymphocyte and chemokine levels with rituximab treatment in multiple sclerosis. *Archives of Neurology*, 67(6), 707-714. <https://doi.org/10.1001/archneurol.2010.99>
- Seto, S., Carrera, C. J., Kubota, M., Wasson, D. B., & Carson, D. A. (1985). Mechanism of deoxyadenosine and 2-chlorodeoxyadenosine toxicity to nondividing human lymphocytes. *The Journal of Clinical Investigation*, 75(2), 377-383. <https://doi.org/10.1172/JCI111710>
- Soelberg-Sorensen, P., Dangond, F., Hicking, C., & Giovannoni, G. (2017). Long-term lymphocyte counts in patients with relapsing-remitting multiple sclerosis (RRMS) treated with cladribine tablets 3.5 mg/kg: total lymphocytes, B and T cell subsets. *Mult Scler J*, 23, 310.
- Stuve, O., Soelberg-Sorensen, P., Leist, T., Hyvert, Y., Damian, D., & Boschert, U. (2017, October). Effects of cladribine tablets on CD4+ T cell subsets in the ORACLE-MS study: results from an analysis of lymphocyte surface markers. In 7th JointECTRIMSACTRIMS Meeting, Paris, France (pp. 25-28).
- Tran, J. Q., Rana, J., Barkhof, F., Melamed, I., Gevorkyan, H., Wattjes, M. P., de Jong, R., Brosowsky, K., Ray, S., Xu, L., Zhao, J., Parr, E., & Cadavid, D. (2014). Randomized phase I trials of the safety/tolerability of anti-LINGO-1 monoclonal antibody BII033. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 1(2), e18. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000018>
- von Büdingen, H. C., Bischof, A., Eggers, E. L., Wang, S., Bevan, C. J., Cree, B. A., Henry, R. G., & Hauser, S. L. (2016). Onset of secondary progressive MS after long-term rituximab therapy - a case report. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 4(1), 46-52. <https://doi.org/10.1002/acn3.377>

2

MS TEDAVİSİNDE KULLANILAN İNFÜZYON TEDAVİLERİ VE ETKİ MEKANİZMALARI

Dr. Eda Derle Çiftçi

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

Dr. Serkan Demir, Dr. Damla Çetinkaya Tezer

Sancaktepe Şehit Prof. Dr. İlhan Varank Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Dr. Bilge Piri Çınar

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Ana Bilim Dalı

1) OKRELİZUMAB

Dr. Eda Derle Çiftçi

Okrelizumab; recombinant, humanize IgG1 yapısında monoklonal antikor olup seçici olarak CD20 ifadeleyen B hücrelerini hedef almaktadır. 2017'de FDA tarafından, 2018 yılında da EMA tarafından relapsing remitting ve progresif MS tedavileri için onay almıştır. OPERA I ve OPERA II isimli faz 3 çalışmalarında relapsing remitting multiple skleroz hastalarında 600 mg okrelizumab ile interferon beta-1a 44 µg dozları karşılaştırılmış ve okrelizumab'ın istatistiksel olarak yıllık atak oranlarını ve MRG'de lezyon sayısını azalttığı, progresyonuna yönelik parametrelerde anlamlı oranda düzelme sağladığı gösterilmiştir. ORATORİO ise primer progresif seyir gösteren hastalarda 600 mg okrelizumab ile plesebonun karşılaştırıldığı faz 3 çalışması olup, okrelizumab'ın plaseboya göre progresyon hızını azalttığını ortaya koymuştur. Çalışmaların uzatma fazlarında ve gerçek yaşam verilerinde de bu bulgular doğrulanmıştır.

Okrelizumab ve İmmün Sistem

CD 20, transmembran proteini olup kök hücre, pro-B hücreler ve matür plazma hücreleri dışındaki B hücrelerin üzerinde ve T hücrelerin küçük bir alt grubunda ifadenmektedir. Doğal bağışıklık hücrelerini ve total T hücre sayısını etkilememektedir. In vitro olarak okrelizumab'ın, hedef hücrelerin üzerindeki CD20'ye bağlanması ile antikor aracılı hücresel fagositozu, kompleman bağımlı sitotoksikite ve apoptoz gibi immün efektör mekanizmaları tetiklediği gösterilmiştir. Diğer bir CD20 monoklonal antikor olan rituximab ile karşılaştırıldığında, okrelizumab'ın antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksik etkisinin daha yüksek, kompleman bağımlı sitotoksik etkisinin ise daha düşük olduğu invitro olarak gösterilmiştir. Humanize monoklonal antikor olması nedeni ile özellikle tekrarlayan infüzyonlar sonrası ortaya çıkabilecek ilaca karşı antikor oluşumu oranlarının kimerik antikor olan rituksimab'a göre daha düşük olması beklenmektedir. Yapılan çalışmalarda hastaların >%1'inde antikor oluşumu saptanmıştır.

Okrelizumab standart dozu, başlangıçta 300 mg 15 gün ara ile iki doz halinde iv infüzyon ile verilmekte, idame dozları ise 6 ayda bir 600 mg olacak şekilde tek doz olarak uygulanmaktadır. Okrelizumab'ın uygulanması ardından bioyararlanımı %100'dür. Terminal yarı ömrü ise 26 gündür. Bazal B hücre sayılarının, cinsiyet ve ırkın ilacın farmokokinetiğine anlamlı bir etkisi yoktur. Vücut ağırlığı arttıkça ilacın klirensi ve dağılım hacmi artmaktadır ancak bu etki terminal yarı ömrü etkilememektedir. CD20 ve CD19 ifadenmesi pre B ile hafıza B hücreleri arasındaki B hücrelerinde birbiri ile örtüşmektedir. Tedaviyi takiben kanda anti-CD20 varlığı flow sitometri ile yapılan ölçümleri etkileyebilmektedir. Bu nedenle takipte periferik kandaki CD 19+ B hücrelerinin sayısı kullanılmaktadır. Okrelizumab uygulamasını takiben, periferik kan dolaşımında CD19+ B hücreler hızla düşmeye başlar ve 2. haftadan sonra ise minimum seviyeye iner, bu düzeyde devam eder. Yapılan çalışmalar, B hücrelerin repopülasyonu için geçen zamanın ortalama 72 hafta olduğunu göstermiştir. Buna ek olarak hastaların %90'ında, B hücrelerin bazal seviyeye dönmesi için geçen zaman ise yaklaşık 120

haftadır. B hücre düzeylerinin incelendiği çalışmalarda, idame dozun uygulandığı 6. ayda hastaların sadece %4'ünde repopülasyon başladığı gözlenmiştir. Bu verilere dayanarak 6 ayda bir uygulanan dozlarda hastalarda tama yakın bir B hücre deplesyonunun sağlandığı söylenebilir.

Anti CD20 tedavilerle birlikte görülebilecek nadir bir durum da geç nötropenidir. Literatürde daha çok rituksimab ile ilişkili olgu serileri şeklinde bildirilmiştir. Nedeni tam ortaya konulamamakla birlikte B lenfositlerin toparlanması sırasında granülosit hemostazının bozulması ya da nötrofillere karşı antikor oluşumu gibi mekanizmalar ortaya atılan hipotezler arasındadır.

Diğer bir görülebilecek durum immünglobulin seviyelerinde düşüklüktür. Özellikle uzun dönem tekrarlayan dozlarla birlikte rituksimab kullanan hastalarda IgA, IgM, IgG seviyelerinde düşüklük bildirilmiştir. Okrelizumab ile beraber ise IgG seviyelerinde düşüklük ve bununla birlikte artmış enfeksiyon riskine dair veriler mevcuttur.

Primer progresif MS hastalarında yapılan bir çalışmada okrelizumab'ın lökositler üzerine etkisi incelenmiş, 53 hastanın bazal ve infüzyon sonrası 6. ayda alınan örneklerinde yapılan değerlendirmelerde, beklendiği üzere CD19+ B hücrelerde ciddi bir düşüş gözlenmiştir. Özellikle naif ve bellek B hücre sayısında anlamlı bir düşüş gözlenmiş ancak plasmablastlarda anlamlı bir düşüş gözlenmemiştir. Özellikle geçiş B hücrelerinin ve plasmablastların, total CD19+ B hücrelere göre oranları anlamlı derecede artmıştır. B hücrelerin ürettikleri intrasellüler sitokinler incelendiğinde; IL-6, IL-10, GM-CSF ve TNF- α üreten hücrelerde istatistiksel olarak anlamlı azalma saptanmıştır. Total CD19+ B hücrelere göre TNF- α üreten B hücre sayısı azalırken, IL-10 üreten regülatuar B hücrelerde artış, ek olarak IL-10 ve GM-CSF üreten B hücreleri yüzdelerinde de artış gözlenmiştir. Aynı çalışmada okrelizumab'ın T hücreler üzerine etkisi de incelenmiş, total hücre sayısında değişiklik olmazken, T reg CD4+ hücrelerde artış olduğu saptanmıştır. CD4+ T hücrelerin alt gruplarında terminal farklılaşmış CD4+ T alt grubu düşerken, naif CD4+ T hücre alt grubunda artış olduğu gözlenmiştir. CD8+ T hücrelerde ise efektör hafıza CD8+ T hücrelerin oranı düşerken, naif CD8+ T hücre oranlarında artış olduğu izlenmiştir. CD20+ T hücrelerde ise anlamlı oranda bir düşüş saptanmıştır. CD4+ ve CD8+ T hücrelerin intrasellüler interlökin üretimine bakıldığında ise; IL10 üreten CD4+ hücrelerde artma eğilimi gözlenirken, IFN γ üreten CD4+ ve CD8+hücre oranlarında anlamlı bir azalma gözlenmiştir. Doğal immünite hücrelerinde ise CD56 bright NK hücre sayısında anlamlı bir azalma saptanırken, total monosit sayılarında anlamlı artış olduğu ve özellikle PD-L1 ifadeleyen monositlerde artışın daha belirgin olduğu gözlenmiştir. Serum immünglobulinler ölçümlerinde IgA ve IgG düzeyleri ise stabil seyretmiş, IgM düzeyinde düşüş saptanmış olsa da normal sınırlar arasında kaldığı saptanmıştır.

Kaynaklar

Abbadesa, G., Maida, E., Miele, G., Lavorgna, L., Marfia, G. A., Valentino, P., De Martino, A., Cavalla, P., & Bonavita, S. (2022). Lymphopenia in Multiple Sclerosis patients treated with Ocrelizumab is associated with an effect on CD8 T cells. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 60, 103740. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2022.103740>

- Edwards, J. C., Szczepanski, L., Szechinski, J., Filipowicz-Sosnowska, A., Emery, P., Close, D. R., Stevens, R. M., & Shaw, T. (2004). Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *The New England Journal of Medicine*, 350(25), 2572-2581. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa032534>
- Evertsson, B., Hoyt, T., Christensen, A., Nimer, F. A., Foley, J., & Piehl, F. (2020). A comparative study of tolerability and effects on immunoglobulin levels and CD19 cell counts with ocrelizumab vs low dose of rituximab in multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal - Experimental, Translational and Clinical*, 6(4), 2055217320964505. <https://doi.org/10.1177/2055217320964505>
- Fernández-Velasco, J. I., Kuhle, J., Monreal, E., Meca-Lallana, V., Meca-Lallana, J., Izquierdo, G., Gascón-Giménez, F., Sainz de la Maza, S., Walo-Delgado, P. E., Maceski, A., Rodríguez-Martín, E., Roldán, E., Villarrubia, N., Saiz, A., Blanco, Y., Sánchez, P., Carreón-Guarnizo, E., Aladro, Y., Brieva, L., Íñiguez, C., ... Villar, L. M. (2021). Effect of Ocrelizumab in Blood Leukocytes of Patients With Primary Progressive MS. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 8(2), e940. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000940>
- Gibiansky, E., Petry, C., Mercier, F., Günther, A., Herman, A., Kappos, L., Hauser, S., Yamamoto, Y., Wang, Q., Model, F., & Kletzl, H. (2021). Ocrelizumab in relapsing and primary progressive multiple sclerosis: Pharmacokinetic and pharmacodynamic analyses of OPERA I, OPERA II and ORATORIO. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 87(6), 2511-2520. <https://doi.org/10.1111/bcp.14658>
- Kappos, L., Li, D., Calabresi, P. A., O'Connor, P., Bar-Or, A., Barkhof, F., Yin, M., Leppert, D., Glanzman, R., Tinbergen, J., & Hauser, S. L. (2011). Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)*, 378(9805), 1779-1787. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61649-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61649-8)
- Lamb Y. N. (2022). Ocrelizumab: A Review in Multiple Sclerosis. *Drugs*, 82(3), 323-334. <https://doi.org/10.1007/s40265-022-01672-9>
- Mancinelli, C. R., Rossi, N., & Capra, R. (2021). Ocrelizumab for the Treatment of Multiple Sclerosis: Safety, Efficacy, and Pharmacology. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 17, 765-776. <https://doi.org/10.2147/TCRM.S28239>
- Monaco, W. E., Jones, J. D., & Rigby, W. F. (2016). Rituximab associated late-onset neutropenia-a rheumatology case series and review of the literature. *Clinical Rheumatology*, 35(10), 2457-2462. <https://doi.org/10.1007/s10067-016-3313-y>
- Mulero, P., Midaglia, L., & Montalban, X. (2018). Ocrelizumab: a new milestone in multiple sclerosis therapy. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 11, 1756286418773025. <https://doi.org/10.1177/1756286418773025>
- Palanichamy, A., Jahn, S., Nickles, D., Derstine, M., Abounasr, A., Hauser, S. L., Baranzini, S. E., Leppert, D., & von Büdingen, H. C. (2014). Rituximab efficiently depletes increased CD20-expressing T cells in multiple sclerosis patients. *Journal of Immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 193(2), 580-586. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400118>
- Sorensen, P. S., & Blinkenberg, M. (2016). The potential role for ocrelizumab in the treatment of multiple sclerosis: current evidence and future prospects. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 9(1), 44-52. <https://doi.org/10.1177/1756285615601933>



II) ALEMTUZUMAB

**Dr. Serkan Demir,
Dr. Damla Çetinkaya Tezer**

Doğal ve edinsel bağışıklık hücrelerinin yüzey antijeni olan CD52 molekülüne karşı rekombinant humanize IgG1 kappa monoklonal antikoru olan alemtuzumab, ilk olarak B hücreli lenfositik lösemilerin tedavisinde kullanılmıştır. 2013'te EMA ve 2014'te de FDA tarafından MS tedavisi için onaylanmıştır. CARE-MS I ve CARE-MS II olmak üzere iki tane faz III çalışmasında yüksek doz interferon-beta 1a ile karşılaştırıldığında; hem atak sıklığı hem de 2. yılda ataksızlık oranında belirgin azalma gösterilmiştir.

Alemtuzumab ve İmmün Sistem

CD52, B ve T lenfositlerde yüksek seviyelerde ifade edilirken; monosit, makrofaj ve eozinofiller gibi doğal bağışıklık hücrelerinde daha düşük oranda ifade edilen bir yüzey antijenidir. Matür “natural killer” (NK) hücreleri, plazma hücreleri, nötrofiller ve hematolojik kök hücrelerde ise hemen hemen bulunmazlar. CD52 molekülünün işlevi net olarak tanımlanamamış olsa da, T hücrelerinin ko-stimulasyonu ve migrasyonu ile ilişkili olabileceğine yönelik kanıtlar da mevcuttur.

Alemtuzumab, infüzyonundan birkaç dakika sonra “antikora bağlı hücre aracılı sitoliz” (ADCC) ve “komplemana bağımlı sitoliz” (CDC) yoluyla CD52 pozitif hücrelerin tükenmesine yol açar. İnsan lenfositleri, ADCC ve CDC'ye duyarlıdır. İlacın yarı ömrü MS hastalarında sadece dört ile beş gün arasında değişmesine rağmen, lenfosit tükenmesinden sonra hematopoietik öncü hücrelerden kaynaklanan çok yavaş bir repopülasyon başlar. Monositler üç ay sonra bazal seviyelere ulaşır; B hücre sayıları 3 ayda bazale döner ve 12 ayda başlangıç düzeylerinin %124-165'i kadar artış gösterebilir. CD8+ T lenfositleri ortalama 30 ay sonra restore edilirken, CD4+ T lenfositlerin tam repopülasyon için yaklaşık 60 aya ihtiyacı vardır. Sürekli yüksek apoptoz seviyeleri, hematolojik öncüleri etkilememiş olmasına rağmen uzamış T hücre lenfopenisinin nedeni olarak gösterilmektedir.

Alemtuzumab ve T Hücreler

Lenfoid organlarda bulunan (timus, dalak, kemik iliği ve lenf nodları) lenfoid hücrelerdeki tükenmenin periferik kandaki lizise oranla daha az olduğu gösterilmiştir. Naif CD4+ ve CD8+ T lenfositlerin, dalaktaki merkezi ve efektör T lenfositler ile regülatör T lenfositlere göre daha fazla deplesyona uğradığı da gösterilmiştir.

Anti CD52 ile indüklenen regülatör T hücre yanıtları, sitokinden bağımsız, hücre aracılı şekilde gerçekleşir. Bununla birlikte, “CD52high” CD4+ regülatör T hücrelerin baskılayıcı işlevi, fosfolipaz C tarafından salınan soluble CD52 aracılığı ile gerçekleşir. Soluble CD52 molekülü, Siglec-10'a bağlanarak, T hücre reseptör ilişkili kinazlar olan Lck ve Zap70'in fosforilasyonunu bozar.

Tip 1 diyabetes mellitus hastalarında, “CD52high” CD4+ T hücrelerinin GAD-65 molekülüne karşı fonksiyonunun azalmış olduğu gösterilmiştir. Alemtuzumab tedavisi alan hastaların yaklaşık üçte birinde görülen otoimmün hastalıkların temeli, ilaç sonrasında “CD52high” CD4+ T hücrelerinin uzun süreli deplesyonu ile açıklanır. Ek olarak, B hücrelerindeki hiper repopülasyonun da otoimmünite gelişiminde rolü olduğu düşünülmektedir.

Transgenik farelerde alemtuzumab uygulaması sonrası, T ve B hücrelerinin repopülasyonunun insanda meydana gelen değişiklikler ile çok benzer olduğu gözlenmiştir. B lenfositler, tedaviden 7-10 hafta sonra başlangıç seviyelerine dönerken, CD4+ ve CD8+ T hücrelerinin 25. haftada, daha yavaş toparlandığı ve hala başlangıç seviyelerinin altında olduğu görülmüştür. Bu durum, alemtuzumabın kemik iliği üzerinde etkisinin olmaması nedeni ile B lenfositlerin hızla yeniden çoğalabilmesi, timus üzerinde ise kısmi bir etkinin olması nedeni ile T lenfositlerin daha yavaş ve tam olmayan repopülasyonu ile açıklanmaktadır.

Alemtuzumab uygulaması sonrasında, CD4+ CD25+ ve düşük oranda CD127+ regülatör T hücrelerinde daha belirgin bir artış gözlenir ve 1.ayın sonunda maksimum seviyelerine ulaşır. TGF- β 1, IL-10 ve IL-4 üreten CD4+ hücrelerin (Th2 fenotipi) yüzdesindeki artış, 3. ayda daha yüksek seviyeye ulaşırken, Th1 ve Th17 hücrelerinin daha yavaş artış gösterdiği ve 12 ay gibi daha uzun sürede normale döndüğü gösterilmiştir. Bununla birlikte, başlangıç değerlerine kıyasla 12. ve 24. aylarda Th1 ve Th17 hücrelerinin oranlarının hala anlamlı oranda düşük kaldığı bildirilmektedir. Tedavinin ardından, serum IL-7 ve IL-4 düzeylerinde artış ve IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22 ve IFN-gama düzeylerinde düşüş gösterilmiştir. In vitro çalışmalar; IL-7'nin, CD4+ CD25+ ve düşük oranda CD127+ regülatör T hücrelerin genişlemesini ve Th17 ve Th1 hücre yüzdelерinde azalmayı indüklediğini göstermektedir.

Alemtuzumab ve Doğal Bağışıklık

Alemtuzumabın doğal bağışıklık hücreleri üzerinde etkisinin araştırıldığı bir çalışmada; NK hücre aktivitesi korunurken, dendritik hücre yanıtlarının kısıtlandığı gösterilmiştir. Bu durum, alemtuzumab alan hastalarda T ve B hücrelerindeki baskılanmaya rağmen, ciddi bir enfeksiyonun olmaması ve immünkompetansa katkı ile ilişkilendirilmektedir.

Monositlerin (naif CD14+), yüksek düzeyde CD52 ifade etmesine rağmen, sitolize dirençli olduğu gösterilmiştir. Yüksek oranda bulunan inhibitör kompleman proteinlerin, monositleri sitolizden koruduğu düşünülmektedir. Naif monositler, aktive olarak makrofajlara dönüşür ve immünolojik çevreye bağlı olarak, klasik veya alternatif aktivasyona uğrayabilirler. Klasik olarak aktive edilmiş M1 makrofajları, pro-inflamatuvar yanıtta katkıda bulunurken, alternatif olarak aktive edilmiş M2 hücreleri, anti-inflamatuvar özellikler sergiler. Monosit aktivasyon profilinin dengesizliği, MS relapslarına katkıda bulunan zararlı bir faktör olarak kabul edilmektedir. Yapılan son çalışmalar alemtuzumabın, monositleri CD83+, CD163+ ve CD23+ M2 anti-inflamatuvar özellikte makrofajlara dönüştürerek, modülatör bir etkiye sahip olduğunu göstermiş ve bu etkinin RRMS grubunda daha belirgin olduğunu ortaya koymuştur.

Kaynaklar

Coles, A. J., Cox, A., Le Page, E., Jones, J., Trip, S. A., Deans, J., Seaman, S., Miller, D. H., Hale, G., Waldmann, H., & Compston, D. A. (2006). The window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis: evidence from monoclonal antibody therapy. *Journal of Neurology*, 253(1), 98-108. <https://doi.org/10.1007/s00415-005-0934-5>

- Coles, A. J., Twyman, C. L., Arnold, D. L., Cohen, J. A., Confavreux, C., Fox, E. J., Hartung, H. P., Havrdova, E., Selmaj, K. W., Weiner, H. L., Miller, T., Fisher, E., Sandbrink, R., Lake, S. L., Margolin, D. H., Oyuela, P., Panzara, M. A., Compston, D. A., & CARE-MS II investigators (2012). Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England), 380(9856), 1829-1839. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1)
- Fox E. J. (2010). Alemtuzumab in the treatment of relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Review of Neurotherapeutics*, 10(12), 1789-1797. <https://doi.org/10.1586/ern.10.135>
- Freedman, M. S., Kaplan, J. M., & Markovic-Plese, S. (2013). Insights into the Mechanisms of the Therapeutic Efficacy of Alemtuzumab in Multiple Sclerosis. *Journal of Clinical & Cellular Immunology*, 4(4), 1000152.
- Gallo, P., Centonze, D., & Marrosu, M. G. (2017). Alemtuzumab for multiple sclerosis: the new concept of immunomodulation. *Multiple Sclerosis and Demyelinating Disorders*, 2(1), 1-11.
- Gross, C. C., Ahmetzspahic, D., Ruck, T., Schulte-Mecklenbeck, A., Schwarte, K., Jörgens, S., Scheu, S., Windhagen, S., Graefe, B., Melzer, N., Klotz, L., Arolt, V., Wiendl, H., Meuth, S. G., & Alferink, J. (2016). Alemtuzumab treatment alters circulating innate immune cells in multiple sclerosis. *Neurology(R) Neuroimmunology & neuroinflammation*, 3(6), e289. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000289>
- Nosher, S., Fuad, S., Mishra, N., Alrashid, Z. A., Rathod, B., Mohan, D., Basavanagowda, D. M., Kaur, A., & Heindl, S. E. (2021). Role of Monoclonal Antibody "Alemtuzumab" in the Treatment of Multiple Sclerosis. *Cureus*, 13(2), e13246. <https://doi.org/10.7759/cureus.13246>
- Remez, L., Ganelin-Cohen, E., Safina, D., Hellmann, M. A., Lotan, I., Bosak, N., Buxbaum, C., Vaknin, A., Shifrin, A., & Rozenberg, A. (2021). Alemtuzumab mediates the CD39+ T-regulatory cell response via CD23+ macrophages. *Immunology and Cell Biology*, 99(5), 521-531. <https://doi.org/10.1111/imcb.12431>
- Rommer, P. S., Milo, R., Han, M. H., Satyanarayan, S., Sellner, J., Hauer, L., Illes, Z., Warnke, C., Laurent, S., Weber, M. S., Zhang, Y., & Stuve, O. (2019). Immunological Aspects of Approved MS Therapeutics. *Frontiers in Immunology*, 10, 1564. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01564>
- Ruck, T., Bittner, S., Wiendl, H., & Meuth, S. G. (2015). Alemtuzumab in Multiple Sclerosis: Mechanism of Action and Beyond. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(7), 16414-16439. <https://doi.org/10.3390/ijms160716414>
- Turner, M. J., Lamorte, M. J., Chretien, N., Havari, E., Roberts, B. L., Kaplan, J. M., & Siders, W. M. (2013). Immune status following alemtuzumab treatment in human CD52 transgenic mice. *Journal of Neuroimmunology*, 261(1-2), 29-36. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2013.04.018>
- von Kutzleben, S., Pryce, G., Giovannoni, G., & Baker, D. (2017). Depletion of CD52-positive cells inhibits the development of central nervous system autoimmune disease, but deletes an immune-tolerance promoting CD8 T-cell population. Implications for secondary autoimmunity of alemtuzumab in multiple sclerosis. *Immunology*, 150(4), 444-455. <https://doi.org/10.1111/imm.12696>

III) NATALİZUMAB

Dr. Bilge Piri Çınar

Natalizumab, hücre adezyon molekülü olan $\alpha 4\beta 1$ -integrini bloke ederek, B hücreleri de dahil olmak üzere lenfositlerin kan-beyin bariyerini geçerek santral sinir sistemine (SSS) geçişini engellemektedir. Natalizumab etkisini, lökosit yüzeyindeki VLA-4 ile endotel hücreleri üzerindeki ilgili ligandı (VCAM-1) arasındaki etkileşimi engelleyerek göstermektedir. Ayrıca $\alpha 4$ -pozitif lökositlerin fibronektin ve osteopontin ile bağlanmasını inhibe ederek hücrel göçü bloke edebilir ve/veya infiltre hücrelerin birikimini azaltabilir.

Natalizumab ve İmmün Sistem

Multipl skleroz'da doku metalloproteinaz (MMP) inhibitörlerinin (TIMP) ekspresyonunda bir azalmanın eşlik ettiği MMP aktivitesinde artış olduğu gösterilmiştir. MMP'ler, kan-beyin bariyerini bozarak, SSS'ye artan lökosit göçüne yardım etmektedir. Deneysel otoimmün ensefalomyelit (DOE) modeli ile yapılan çalışmalarda; MMP-9 eksikliği olan hayvanların DOE'ye daha dirençli olduğu ve doku inhibitörü nakavt farelerde daha şiddetli hastalık olduğu gösterilmiştir. MMP-9, MMP-2'den daha ciddi aksonal hasara neden olmaktadır. Yapılan bir çalışmada; anti-VLA-4 monoklonal antikorların yalnızca $\alpha 4\beta 1$ integrin bağımlı bağışıklık hücrelerinin vasküler duvardan geçişini engellemekle kalmayıp, aynı zamanda MMP-2 ve MMP-9'u inhibe ederek ve ayrıca TIMP-1'i artırarak etki ettiğini gösterilmiştir.

Natalizumab ve Doğal Bağışıklık Sistemi

Natalizumab tedavisi ile SSS'e migrasyon kapasitesindeki azalma ile ilişkili olarak dolaşımdaki natural killer (NK) hücrelerde artış olduğu gösterilmiştir. Multipl skleroz'da (MS) kullanılan hastalık modifiye edici tedavilerin (DMD) immün hücreler üzerindeki etkisinin araştırıldığı çalışmalarda; natalizumab ile tedavi edilen hastalarda, DMD kullanmayan MS hastalarına kıyasla yüksek eozinofil ve bazofil sayıları gösterilmiştir. Miller ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada tedavi sırasında 9. ayda eozinofil ve bazofil değerlerinin bazal seviyeye döndüğü gösterilmekle birlikte başka bir çalışmada; bu etkinin devam ettiği gösterilmiştir.

Natalizumab ve Adaptif Bağışıklık Sistemi

Natalizumab ve B hücreler

Natalizumab ile tedavi edilen MS hastalarında total B hücresi ve bellek B hücresi sayılarında istatistiksel anlamlılığa yol açmayan yükselme izlenmiştir. Natalizumab ile tedavi edilen MS hastalarında toplam B hücrelerinin ve bellek B hücrelerinin yüzdesi ve mutlak sayısının yükseldiği iyi bilinmektedir. Artmış toplam B hücrelerinin etkisi büyük olasılıkla natalizumabın etki mekanizmasından kaynaklanmaktadır. Lenfositlerin kan-beyin bariyeri üzerinden geçişinin bozulmasına ve periferik kanda B hücreleri de dahil olmak üzere lenfositlerin tutulmasına yol açar. Bellek B hücrelerinin artan oranı, dalağın marjinal bölgesine fizyolojik $\alpha 4$ integrin aracılı yapışmanın bloke edilmesi yoluyla marjinal bölge bellek B hücrelerinin salınmasıyla açıklanabilir. Bellek B hücreleri ile ilgili olarak, CD49d ($\alpha 4$ integrin) ekspresyonunun, naif B hücrelerine kıyasla bellek

hücrelerinde önemli ölçüde daha yüksek olduğu da gösterilebilir. Bu durum, natalizumab tedavisinden naif B hücre alt kümesinin daha az etkilenmesini açıklamaktadır. Ayrıca, mutlak naif B hücre sayısının sabit kalması ve büyük olasılıkla bellek B hücresi yüzdelерinin artması da naif B hücrelerinin yüzdelерinin azalmasının diğer sebebi olarak düşünülmektedir. Plazmablast sayıları, yalnızca natalizumab ile tedavi edilen hastalarda, DMD kullanmayan MS hastalarına kıyasla önemli ölçüde düşük olarak değerlendirilmiştir. Bu etki periferik kandaki bellek B hücrelerinin artan oranına bağlanabilmekle birlikte henüz altta yatan olası diğer mekanizmalar açıklığa kavuşmamıştır.

Natalizumab ve T hücreler

Natalizumabın, lökosit göçü üzerindeki etkilerinin yanı sıra, T hücre fonksiyonu üzerinde doğrudan etkileri bulunmaktadır. Natalizumabın terapötik hedefi, çift yönlü sinyal molekülleri olarak kabul edilen geniş bir integrin grubudur. VLA-4, immünolojik sinapsın önemli bir parçasını oluşturur ve VLA-4'ün ligasyonunun, T hücrelerine kostimülatör sinyaller sağladığı gösterilmiştir. Natalizumab, lenfosit ekstrasvazasyonunu tek tip olarak bloke etmeden hücresel hedeflerinin seçici modülasyonu yoluyla hareket etmektedir. VLA-4 yüzey seviyelerinin spesifik immün hücre alt grupları arasında önemli ölçüde farklılık gösterdiği gösterilmiştir ve natalizumab ile tedavi edilen hastalarda beyin omurilik sıvısında natalizumabın CD4+ ekstrasvazasyonunu, CD8+ T hücrelerine göre daha fazla bloke ettiği gösterilmiştir. Natalizumabın spesifik immün hücre alt grupları üzerindeki farklı etkisi, fırsatçı SSS enfeksiyonlarının patogenezi için ipuçları sağlayabilmektedir.

Timustan üretilen Foxp3+ Treg'ler, bağışıklık toleransının korunmasında ve otoimmün adaptif yanıtın oluşmasında çok önemli olan bir bağışıklık hücre popülasyonudur. İnflamasyon sırasında Foxp3+ Treg'lerin, SSS'ye göç edebildiği ve efektör hücrelerin işlevini aktif olarak modüle edebildiği gösterilmiştir. Natalizumabın, Treg'ler üzerinde bulunan hedef molekülün (alfa-4 integrin) daha düşük ekspresyonu nedeniyle, tercihen T efektör hücrelere bağlandığı gösterilmiştir. Ayrıca, natalizumab tarafından VLA-4 blokajı ile T efektör hücrelerinin SSS'ye göçü etkili biçimde inhibe edilmektedir.

Natalizumab tedavisi, tüm T hücre alt gruplarında belirgin bir alfa-4 integrin (CD49d) immünoreaktivite kaybıyla ilişkilendirilmiştir. Fonksiyonel alfa-4 integrindeki azalmanın, Foxp3-T hücrelerine kıyasla Treg'lerde daha az belirgin olması, natalizumabın tercihen T efektör hücrelerinin göçünü bloke edebileceğini düşündürmektedir. Natalizumabın immün hücre alt kümeleri üzerindeki farklı etkilerini belirleyen faktörün, mutlak alfa-4 integrin seviyeleri yerine, fonksiyonel VLA-4 kaybı olduğu düşünülmektedir.

Kaynaklar

Boziki, M., & Grigoriadis, N. (2018). An Update on the Role of Matrix Metalloproteinases in the Pathogenesis of Multiple Sclerosis. Medicinal Chemistry (Shariqah (United Arab Emirates)), 14(2), 155-169. <https://doi.org/10.2174/1573406413666170906122803>

- Candelario-Jalil, E., Thompson, J., Taheri, S., Grossetete, M., Adair, J. C., Edmonds, E., Prestopnik, J., Wills, J., & Rosenberg, G. A. (2011). Matrix metalloproteinases are associated with increased blood-brain barrier opening in vascular cognitive impairment. *Stroke*, 42(5), 1345-1350. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.110.600825>
- Dubois, B., Masure, S., Hurtenbach, U., Paemen, L., Heremans, H., van den Oord, J., Sciot, R., Meinhardt, T., Hämmerling, G., Opdenakker, G., & Arnold, B. (1999). Resistance of young gelatinase B-deficient mice to experimental autoimmune encephalomyelitis and necrotizing tail lesions. *The Journal of Clinical Investigation*, 104(11), 1507-1515. <https://doi.org/10.1172/JCI6886>
- Kaufmann, M., Haase, R., Proschmann, U., Ziemssen, T., & Akgün, K. (2018). Real-World Lab Data in Natalizumab Treated Multiple Sclerosis Patients Up to 6 Years Long-Term Follow Up. *Frontiers in Neurology*, 9, 1071. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.01071>
- Lu, T. T., & Cyster, J. G. (2002). Integrin-mediated long-term B cell retention in the splenic marginal zone. *Science (New York, N.Y.)*, 297(5580), 409-412. <https://doi.org/10.1126/science.1071632>
- Miller, D. H., Khan, O. A., Sheremata, W. A., Blumhardt, L. D., Rice, G. P., Libonati, M. A., Willmer-Hulme, A. J., Dalton, C. M., Miszkiel, K. A., O'Connor, P. W., & International Natalizumab Multiple Sclerosis Trial Group (2003). A controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 348(1), 15-23. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020696>
- Mills, E. A., & Mao-Draayer, Y. (2018). Aging and lymphocyte changes by immunomodulatory therapies impact PML risk in multiple sclerosis patients. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(8), 1014-1022. <https://doi.org/10.1177/1352458518775550>
- Mimpen, M., Smolders, J., Hupperts, R., & Damoiseaux, J. (2020). Natural killer cells in multiple sclerosis: A review. *Immunology Letters*, 222, 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2020.02.012>
- Newman, T. A., Woolley, S. T., Hughes, P. M., Sibson, N. R., Anthony, D. C., & Perry, V. H. (2001). T-cell- and macrophage-mediated axon damage in the absence of a CNS-specific immune response: involvement of metalloproteinases. *Brain: a Journal of Neurology*, 124(Pt 11), 2203-2214. <https://doi.org/10.1093/brain/124.11.2203>
- Ozenci, V., Rinaldi, L., Teleshova, N., Matusiewicz, D., Kivisäkk, P., Kouwenhoven, M., & Link, H. (1999). Metalloproteinases and their tissue inhibitors in multiple sclerosis. *Journal of Autoimmunity*, 12(4), 297-303. <https://doi.org/10.1006/jaut.1999.0285>
- Planas, R., Jelčić, I., Schippling, S., Martin, R., & Sospedra, M. (2012). Natalizumab treatment perturbs memory- and marginal zone-like B-cell homing in secondary lymphoid organs in multiple sclerosis. *European Journal of Immunology*, 42(3), 790-798. <https://doi.org/10.1002/eji.201142108>
- Pyka-Fosciak, G., Lis, G. J., & Litwin, J. A. (2020). Effect of natalizumab treatment on metalloproteinases and their inhibitors in a mouse model of multiple sclerosis. *Journal of Physiology and Pharmacology: an Official Journal of the Polish Physiological Society*, 71(2), 10.26402/jpp.2020.2.11. <https://doi.org/10.26402/jpp.2020.2.11>
- Thomas, S., & Baumgart, D. C. (2012). Targeting leukocyte migration and adhesion in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammopharmacology*, 20(1), 1-18. <https://doi.org/10.1007/s10787-011-0104-6>
- Thorne, M., Moore, C. S., & Robertson, G. S. (2009). Lack of TIMP-1 increases severity of experimental autoimmune encephalomyelitis: Effects of darbepoetin alfa on TIMP-1 null and wild-type mice. *Journal of Neuroimmunology*, 211(1-2), 92-100. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2009.04.003>
- Traub, J. W., Pellkofer, H. L., Grondey, K., Seeger, I., Rowold, C., Brück, W., Hussein, L., Häusser-Kinzel, S., & Weber, M. S. (2019). Natalizumab promotes activation and pro-inflammatory differentiation of peripheral B cells in multiple sclerosis patients. *Journal of Neuroinflammation*, 16(1), 228. <https://doi.org/10.1186/s12974-019-1593-2>

3

MULTİPL SKLEROZ VE GEBELİK

Dr. Cavit Boz

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Ana Bilim Dalı

MULTİPL SKLERÖZ VE GEBELİK

Multipl skleroz (MS) kadınlarda erkeklerden daha sıktır ve en yaygın olarak da doğurganlık çağındaki kadınlarda görülür. Birçok hasta tanı sonrası çocuk yapma planı içinde olabilmektedir. Diğer taraftan MS'te uzun vadeli engelliliğin önlenmesinde erken tedavinin önemi konusunda artan bir fikir birliği vardır. Bu nedenle, aile planlaması ve hamileliği, doğurganlık çağındaki tüm MS hastalarında dikkate almak ve tartışmak; tedavi planını da buna göre yapmak önemlidir. Özellikle de ilaç tedavisi gören veya başlanması planlanan hastalar için düzenli aralıklarla (en az yılda bir kez) çocuk sahibi olma konusu gündeme getirilmelidir. ■

İnterferon- β (IFN β) veya Glatiramer asetat'ın (GA) gebelik ve emzirme sırasında kullanılabileceği yönünde kanıtlar vardır. Natalizumabın da ilk iki trimesterde uzatılmış aralıklarla kullanılma eğilimi vardır.

Genel öneriler

- MS'li tüm kadınlar MS alanında deneyimli bir merkezde takip edilmeli, gebelik planı disiplinler arası yaklaşım ile yapılmalıdır.
- Doğurganlık çağındaki MS hastalarına tedavi başlanırken, gebelik planı başlangıçta dikkate alınmalıdır.

Multipl Skleroz-Fertilite

Multipl skleroz hastalığının kendisi doğurganlığı, fertilitayı ve düşük yapma riskini etkilemez. Bununla birlikte, çocuksuz kadınların oranı, MS'li kadınlarda daha yüksektir. MS'in kendisi veya tedavide kullanılan ilaçlar, libido kaybı, vajinal kuruluk, orgazma ulaşmada zorluk gibi cinsel fonksiyon bozukluklarına neden olabilir.

Hamilelik için indüksiyon tedavileri ayrı ayrı değerlendirildiğinde; gonadotropin releasing hormon (GnRH) agonisti ilaçların MS klinik atağını ve radyolojik aktiviteyi arttırabileceği gösterilmiştir. Bu ilaçlar, proinflatuvar etkiye sahip olabilmektedirler. Bu nedenle MS'li bireylerde indüksiyon tedavisi planlanacaksa GnRH antagonistlerinin tercih edilmesi önerilir.

MS ve Fetal Gelişim

Sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında MS, fetal gelişim üzerinde ek bir olumsuz etki göstermemektedir. Bazı çalışmalar, MS'li kadınların, sağlıklı kadınlara kıyasla daha düşük doğum ağırlıklı bebek doğurduklarını öne sürmüştür. Şimdiye kadar hiçbir uzun vadeli olumsuz pediatrik sonuç bildirilmemiştir.

Hamile kalan kadınlarda hastalık modifiye edici ilaçların güvenliği ile ilgili mevcut kanıtlar artarken, IFN β ve GA'nın hamilelik sırasında kullanım için güvenli olduğu düşünülmektedir. Hamilelikte ilaca devam etme kararı, hastalığın ciddiyetine ve söz konusu ilaca bağlıdır.

Genel öneri

- Genel kabul gören düşünce MS'nin fetal gelişim üzerinde etkisinin olmadığıdır.

Doğurganlık Çağındaki MS'li Kadınlar

Genel olarak hamilelik, uzun vadeli dizabilitede kötüleşme riskini artırmaz. Hamilelik hastalık aktivitesinin olmadığı dönemde tercih edilmelidir. Hamilelik planlarken katkı maddesi içeren gıdalardan uzak durma, güneşten alınamıyor ise D vitamini takviyesi alınması önerilir.

Gebeliğin özellikle üçüncü trimesterinde, atak oranlarının azaldığı ancak gebelik sonrası postpartum dönemde arttığı ortaya konmuştur. Daha sonrası atak sıklığı, gebelik öncesi hastalık aktivite düzeyine döner. Hamilelik öncesi hastalık aktivitesi yüksek olan ve yüksek etkili hastalık modifiye edici tedavi kullanan hastalarda, gebelikle birlikte ilaç kesilmesinin ardından hamilelik döneminde relaps artışı olabilmektedir.

Postpartum dönemindeki atak sıklığı; gebelik öncesi son bir yıl ve gebelik dönemindeki atak sıklığı ile gebelik başlangıcındaki yüksek dizabilite düzeyi ile ilişkilidir. Gebelik genel olarak hastalığın seyrinde uzun dönemde özürüllülüğü arttırmamaktadır.

Yardımcı üreme teknikleri ile gebe kalma için GnRH agonisti ilaçlar, MS klinik atağı ve radyolojik aktiviteyi arttırabilmektedir. Çok sayıda yumurta elde etmek için kullanılan işlem sırasında gebelik gerçekleşene kadar hamilelikte güvenli tedavi olarak düşünülen bir tedavi (IFN/GA) kullanılabilir.

Birçok kadında hamilelik sırasında MS semptomlarının düzeldiği görülürken, özellikle hamileliğin sonraki aşamalarında yorgunluk, denge ve mesane semptomları gibi bazı semptomlar kötüleşebilir.

MS'in Gebelik Üzerine Etkisi

Sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında MS'li kadınlar, ektopik gebelik, plasental anormallikler, spontan düşükler, antepartum kanamalar, preeklampsi, ölü doğum, erken doğum veya konjenital malformasyon gibi gebelik komplikasyonları açısından daha yüksek risk altında değildir.

Öneri

- *MS'in kendisinin hamilelik sonuçları üzerinde olumsuz etkisi bulunmamaktadır.*

Gebeliğin MS Üzerine Etkisi

Multipl Sklerozda Gebelik çalışması (PRIMS), gebeliğin MS üzerindeki kısa vadeli etkisini analiz eden ilk prospektif çalışmadır. Çalışmaya doğumdan sonra bir yıl süreyle izlenen 254 MS'li kadın (269 gebelik) dahil edilmiştir. Bu çalışmada gebelik sırasında yıllık relaps oranının gebeliğin özellikle üçüncü trimesterinde düştüğü, postpartum ilk 3 ayda hastaların yaklaşık %30'unun relaps yaşadığı daha sonra da gebelik öncesi döneme benzediği bildirilmiştir. Gebelikten önceki dönemde 0.7 olan yıllık relaps oranı, üçüncü trimesterde 0,2'ye düşerek postpartum ilk 3 ayda 1,2'ye yükselmiştir. Postpartum dönemde hastaların yaklaşık % 30'u relaps yaşamıştır. Bu süreden sonra relaps oranı stabilize olurken, gebelik öncesi döneme benzer relaps oranları saptanmıştır. Sonraki çalışmalar benzer bulgular bildirmektedir. Çalışma süresi boyunca dizabilitenin ilerlemesinde herhangi bir değişiklik gözlenmemiştir. Son zamanlardaki biriken veriler,

hamileliğin uzun vadeli hastalık ilerlemesini olumsuz yönde etkilemediğini göstermektedir.

Hamilelikte MS Hastalık Yönetimi

Multipl sklerozlu kadınlara, tüm hamile kadınlar için standart tavsiyelere uymaları, özellikle sigara içmemeye, pelvik taban egzersizlerini yapmaya özen göstermeleri tavsiye edilmelidir.

Bir kadında MS olduğu için ek obstetrik taramaya ve ek izleme gerek yoktur. Hamilelik sırasında daha az yaygın olsa da relaps görülebilir. İdrar yolu enfeksiyonu gibi altta yatan bir enfeksiyon dışlandıktan sonra, rutin kullanılan doz ve sürede intravenöz metilprednizolon ile tedavi edilebilir. Gerek görüldüğünde intravenöz immünglobulin verilebilir. Relapsın şiddetine göre hamilelik sırasında plazmaferez de yapılabilir.

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), hamilelik sırasında hiçbir zaman kontrendike değildir. Bununla birlikte, kontrast madde verilmesinden mümkün olduğunca kaçınılmalıdır.

Öneri

- *Gebelik sırasında relaps olması durumunda gerekiyor ise MRG yapılabilir. Relaps tedavi gerektiriyor ise intravenöz metilprednizolon verilebilir, şiddetli relapslar için plazma değişimi yapılabilir.*

Doğum ve Anestezi

Multipl skleroz, obstetri yönetimini etkilememektedir. Bununla birlikte spinal anesteziye kaçınılmalıdır. MS'e bağlı özellikle alt ekstremitelerde yerleşimli belirgin dizabilite yok ise epidural veya spontan vajinal doğum yapılabilir. Ancak önemli spastisite ve kuvvet kaybı gibi dizabilitesi olan kadınlar için sezaryen ile doğum tercih edilebilir. Doğum sırasında artan spastisite, benzodiazepinler ve/veya epidural anestezi kullanılarak kontrol edilebilir.

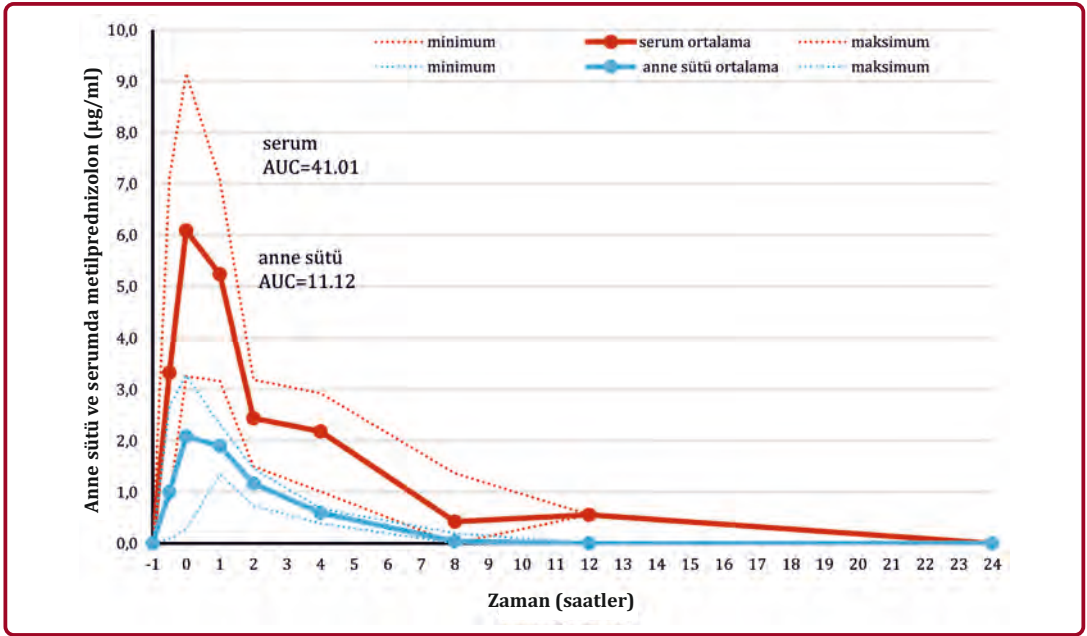
Öneri

- *MS'li kadınlarda doğum şekli spinal anesteziye kaçınma dışında MS'li olmayanlar gibi planlanmalıdır.*

Doğum Sonrası İzlem

Postpartum dönemde hastalığın radyolojik aktivitesini değerlendirmek için MRG incelemesi gerekebilir. Gadolinium anne sütüne çok az miktarda geçer ve bebeğin anne sütünden alacağı gadolinium miktarı, verilen miktarın %1'inden daha azdır. "American College of Obstetrics and Gynecologists" kılavuzuna göre maruziyet azaltılmak isteniyor ise 24 saat anne sütü sağılıp atılarak önceden sağılan süt bebeğe verilebilir.

Postpartum relapsı tedavi etmek için metilprednizolon gerekmesi durumunda emzirmeyi durdurmaya gerek yoktur. Pulse metilprednizolon tedavisinden sonra anne sütüne geçen miktar çok az olduğu için, steroidden 2-4 saat sonra emzirmek güvenlidir.



Grafik: İntravenöz metilprednizolon tedavisinin serum ve anne sütüne geçiş ve kalma miktarları

Relapsları önlemek için doğum sonrası dönemde, düzenli metilprednizolon ya da immünglobulin kullanımını destekleyen hiçbir kanıt yoktur. MS'li kadınlar D vitamini almaya devam etmeli ve bebeklerine standart tavsiyeler doğrultusunda D vitamini verilmelidir.

Öneri

- Emzirme sırasında gerektiği durumlarda MRG yapılabilir, relapslar intravenöz metilprednizolon ile tedavi edilebilir. Bebeğin anne sütünden geçebilecek steroide maruziyetini azaltmak için 2-4 saat beklenmesi uygundur.

Emzirme

Kadınlar doğum sonrası dönemde artmış relaps riski altındadır, ancak MS'li kadınlar emzirmeye teşvik edilmelidir. Emzirmenin doğum sonrası hastalık aktivitesini azalttığı veya değişmediği yönünde çalışmalar olsa da verilerde tutarlılık bulunmamaktadır.

Hamilelik sırasında veya doğum sonrası bir relaps meydana gelirse veya radyolojik aktivite ortaya çıkarsa, doğumdan sonra MS tedavisine devam edilmesi değerlendirilmelidir.

IFN β ve GA, emzirme sırasında yarar risk değerlendirmesine göre kullanılabilir. ABD kılavuzları, teriflunomid ve kladribin tabletleri için kontrendikasyonlar dışında, yararları ve riskleri göz önüne alarak emzirme döneminde kullanmayı değerlendirmeyi tavsiye etmektedir.

Öneri

- MS'li kadınlar, emzirmeye teşvik edilmelidir. Postpartum hastalık aktivitesi riskinden kaçınmak için, MS ilaçlarının erken yeniden başlatılması önerilebilir.

Gebelik ve MS İlaçları

Tablo: EMA ve FDA-MS ilaçları gebelik kullanım önerileri

	Durum	EMA	FDA
Glatiramer Asetat	Gebelik	Kategori 2 Klinik gerekli ise kullanılabilir	Gebelik kategorisi B, kullanılabilir
	Emzirme	Kullanılabilir	Kullanılabilir
İnterferon β	Gebelik	Klinik gerekli ise kullanılabilir	Fetus ve anneye yarar risk değerlendirmesine göre kullanılabilir
	Emzirme	Bebeğe zarar beklenmez, kullanılabilir	IFNB'nın süte geçişi ile ilgili bilgi yok, dikkatle uygulanabilir
Teriflunomid	Gebelik	Kontrendike	Kontrendike, hızlı eliminasyon
	Emzirme	Kontrendike	Kontrendike
Fingolimod Siponimod	Gebelik	Kontrendike	Kontrendike, ilaç kesildikten 2 ay sonra hamile kalınmalı
	Emzirme	Kontrendike	Bebek ve anneye yarar risk değerlendirmesine göre kullanılabilir
Dimetil Fumarat	Gebelik	Tavsiye edilmez ama başka seçenek yok ise yarar-risk değerlendirmesine göre kullanılabilir	Hayvan verilerine göre fetüse zarar verebilir
	Emzirme	Bebek ve anneye yarar risk değerlendirmesine göre kullanılabilir	Bebek ve anneye yarar risk değerlendirmesine göre kullanılabilir
Kladribin	Gebelik	Kontrendike Son dozdan 6 ay sonra hamile kalınabilir	Kontrendike Son dozdan 6 ay sonra hamile kalınabilir
	Emzirme	Kontrendike Son dozdan bir hafta sonra emzirebilir	Kontrendike Son dozdan 10 gün sonra emzirebilir
Natalizumab	Gebelik	Tedavi altında gebelik olmuşsa Natalizumabın kesilmesi düşünülmeli, tedavi devam edilirse bebek hematolojik olarak takip edilmeli	Hayvan deneylerine göre bebeğe zarar verebilir
	Emzirme	Kontrendike	Bebek ve anneye yarar risk değerlendirmesine göre kullanılabilir

Alemtuzumab	Gebelik	Son dozdan 4 ay sonra hamile kalınabilir	Son dozdan 4 ay sonra hamile kalınabilir
	Emzirme	Son dozdan 4 ay sonra emzirebilir	Bebek ve anneye yarar risk değerlendirmesine göre kullanılabilir
Okrelizumab	Gebelik	Yarar risk durumu ağır basmadıkça gebelikten kaçınılmalı	Son dozdan 6 ay sonra hamile kalınabilir
	Emzirme	Emzirmenin kesilmesi tavsiye edilmeli	Bebek ve anneye yarar risk değerlendirmesine göre kullanılabilir

IFN β ve GA

- Gebelik planı yoksa ilaçla birlikte doğum kontrol yöntemleri uygulanabilir. Ağızdan alınan oral kontraseptif ilaçlarla etkileşmez.
- Erkeklerde veya kadınlarda doğurganlığın azaldığına veya IFN β ve GA ile ilişkili artmış konjenital malformasyon veya düşük oranına ilişkin kanıt yoktur.
- IFN β ve GA alırken planlanmamış gebelik meydana gelirse, sonlandırmayı düşünmeye gerek olduğuna dair bir kanıt yoktur.
- IFN β ile ilişkili artmış spontan düşük oranına ilişkin önceki küçük çalışma verileri, daha büyük kayıt çalışmaları ile desteklenmemiştir.
- Şu anda sadece GA hamilelikte kullanım ruhsatına sahip olmasına rağmen, IFN β tedavisini de en azından gebe kalana kadar sürdürmenin güvenli olduğu düşünülmektedir.
- Son zamanlarda EMA tarafından, IFN β 'nin etiketi güncellenmiş ve klinik olarak gerekliyse hamilelik ve emzirme döneminde kullanıma izin verilmiştir. Bu nedenle, IFN β tedavisinin devam ettirilmesi, anneye sağlanan yararın fetusun potansiyel riskinden daha ağır basması durumunda düşünülebilir. Hamilelik sürecinde hastalık aktivitesinin azalmasına bağlı olarak bazı kadınlarda IFN β ile tedaviye devam edilmesi gerekli olmayabilir. Ancak hamilelikten önceki hastalık aktivitesi yüksek ise IFN β ile tedaviye devam edilebilir. IFN β ile tedaviye devam etmenin fetüse zarar vereceğine dair bir kanıt yoktur.
- Hamilelik sırasında atak oranı düştüğü için, hamilelik boyunca IFN-B / GA ile tedaviye devam etmek bazı kadınlar için gereksiz olabilir. Bununla birlikte, hamilelik boyunca tedaviye ihtiyaç duyan kadınlar için, bunun fetüse zarar vereceğine dair hiçbir kanıt yoktur. Bu yaklaşımın faydaları, doğum sonrası atakların sıklığında ve şiddetinde olası bir azalmayı içerir, ancak bunların kimlerde meydana geleceğini tahmin etmek zordur. Gebelik boyunca devam eden tedavinin artıları ve eksileri hasta ile tartışılmalıdır.
- Kılavuzlar GA'nın yararının, potansiyel riskten daha fazla olduğu düşünüldüğü durumlarda emzirme döneminde kullanılabileceğini belirtmekle birlikte

hekimler arasında IFN β ve GA ile emzirme döneminde bir risk olmayacağı görüşü hakimdir. Emzirmenin devam etmesi teşvik edilmelidir.

Öneri

- *IFN β ve GA'nın hamile kalınana kadar kullanılması tavsiye edilmektedir. Hastalık aktivitesine göre hamilelik sürecinde ve emzirme sırasında da kullanılabilirler.*

Teriflunomid

- Teriflunomidin ortalama plazma yarı ömrü 15-18 gündür. Bununla birlikte, ilacın kesilmesinin ardından, serum konsantrasyonunun <0,02 mcg /ml'ye düşmesi yaklaşık 3 yıl sürebilir.
- Teriflunomid oral kontrasepsiyon ile etkileşmez.
- Erkeklerde teriflunomidin sperm sayısını azaltabileceği bildirilmiştir. Ancak fertilitayı etkilediğine dair kanıt yoktur.
- Hayvan çalışmalarında teratojenite ile ilgili tüm endişelere rağmen, klinik çalışmalarda ve gözlem çalışmaları teratojenik sinyal ortaya çıkarmamıştır. Buna rağmen, çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlara, hızlandırılmış eliminasyon prosedürü kullanılmadıkça, teriflunomid ile tedavi edilirken ve ilacı bıraktıktan sonra 2 yıl boyunca etkili bir kontrasepsiyon kullanmaları tavsiye edilmektedir.
- Teriflunomidin hayvan çalışmalarında teratojen olduğu gösterilmiştir.
- Teriflunomidin çok uzun bir enterohepatik dolaşıma sahip olması nedeniyle hamilelik durumunda veya planında hızlandırılmış eliminasyon yapılmalı, serum ilaç konsantrasyonunun 0,02 mcg/ml'nin altında olması sağlanmalıdır. Hızlandırılmış eliminasyon prosedürü yapılmayacak ise ilaç bırakıldıktan sonra 2 yıl boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanılmalıdır.
- Emzirirken teriflunomid kullanılmamalıdır.
- Özetle teriflunomid hamilelik ve emzirme döneminde önerilmemektedir. Teriflunomid tedavisi sırasında gebe kalma veya planlanmamış gebelik durumunda, hızlandırılmış arındırma prosedürünün (kolestiramin veya aktif kömür) kullanılması gereklidir.

Hızlı arındırma prosedürü

Teriflunomid için hızlandırılmış eliminasyon prosedürü ile ilaç seviyesinin 0,02 μ g/mL'nin altına indirilmesi önerilir.

- Kolestiramin 8 gr günde 3 kez oral 11 gün (intolerans durumunda 4 gr da kullanılabilir)
- Aktif kömür 50 gr günde iki kez oral 11 gün

Öneri

- *Teriflunomid hamilelik ve emzirme sırasında kullanılmamalıdır.*

Dimetil Fumarat

- Dimetil fumarat (DMF), yarı ömrü 1 saat olan küçük bir moleküldür.
- Dimetil fumarat oral kontrasepsiyon ile etkileşmez, erkek ve kadınlarda fertilitiyi etkilemez.
- Doğumsal malformasyonu veya düşük oranlarını artırdığına dair kanıt yoktur.
- Gebelikte DMF'nin güvenliği hakkında sınırlı veri vardır ve MS'li kadınların bu tedaviyi alırken etkili doğum kontrolü kullanmaları önerilir. Gebelik durumunda tedaviye, ancak ilaca ait potansiyel yarar, fetüsün potansiyel riskinin önüne geçecek ise devam edilebilir.
- Dimetil fumarat veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği ve bebeğe olası zararı bilinmemektedir. Bu nedenle DMF, emzirirken kullanılmamalıdır.

Öneri

- *Dimetil fumarat hamilelik ve emzirme sırasında önerilmemektedir. Hamilelik için arınma süresi gerekmez.*

Fingolimod

- Fingolimod, plasentayı geçebilen oral bir sfingozin-1-fosfat (S1P) agonistidir. Embriyoda S1P reseptörü, kan damarlarının ve kalbin organogenezinde rol oynar. Hayvan çalışmalarında fingolimod, ventriküler septal defekt, inatçı trunkus arteriosus gibi embriyoletal ve teratojenik etkiler ile ilişkilendirilmiştir.
- Fingolimod, karaciğer fonksiyonlarını etkilemekle birlikte, oral kontraseptifler ile etkileşime girdiğine dair veri bulunmamaktadır.
- Fingolimodun, gebelik kategorisi FDA'de C, EMA'ya göre ise kategori 2'dir. Bu nedenle hamilelik sırasında kaçınılmalıdır. Gebe kalmadan en az 2 ay önce fingolimodun kesilmesi önerilmektedir. Planlanmamış gebelik durumunda fingolimod derhal kesilmeli ve bunlar yüksek riskli gebelikler olduğundan yakın fetüs takibi önerilmektedir.
- Fingolimodun kesilmesini takiben şiddetli relapslar görülebilmektedir.
- Fingolimod, anne sütünde tespit edilebilir ve dolayısıyla emzirme kontrendikedir.
- Fingolimoda maruz kalan erkeklerde azalan fertiliteye ilişkin kesinleşmiş veri yoktur.

Öneri

- *Hamilelik ve emzirme döneminde fingolimoddan kaçınılmalıdır. Fingolimod tedavisi sırasında etkili bir doğum kontrolü ve gebe kalmadan önce 2 aylık bir arınma dönemi önerilir.*

Kladribin

- Kladribin, DNA sentezini ve onarımını inhibe eder. Deneysel modellerde embriyoletal ve teratojeniktir.
- Oral kontrasepsiyon kullanan kadınların, kladribin tedavisi sırasında son dozdan en az 4 hafta sonraya kadar bir bariyer kontrasepsiyon yöntemi de kullanmaları önerilmektedir. Kadınlara, bir kladribin kürünü takiben en az 6 ay hamile kalmamaları tavsiye edilmelidir.
- Oral kontraseptif ilaçlarla etkileşmez.
- Kladribinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirilen bebeklerde ciddi yan etki potansiyeli göz önüne alındığında, emzirme, kladribin tedavisi sırasında ve son dozdan sonraki 1 hafta boyunca kontrendikedir.

Öneri

- *Hamilelik ve emzirme döneminde kladribinden kaçınılmalıdır. Kadınlara, bir kladribin kürünü takiben en az 6 ay hamile kalmamaları tavsiye edilmelidir.*
- *Kladribin alan erkekler tedavisi sırasında ve son dozdan en az 6 ay sonra çocuk sahibi olma açısından korunmaya devam etmelidirler.*

Natalizumab

- MS'li erkek ve kadınlarda, fertilitiyi azalttığına veya konjenital malformasyonlara neden olduğuna dair kanıt yoktur.
- Gebelik sırasında natalizumab ile tedaviye devam etmenin artıları ve eksileri değerlendirilmelidir. Natalizumabın kesilmesiyle relaps aktivitesinde artış ve rebound görülebilir. Rebound normalde tedavinin kesilmesinden 1216 hafta sonra ortaya çıkar.
- Veriler sınırlı olsa da natalizumabın bugüne kadar hamilelik sırasında teratojenik olduğunu düşündürecek kanıt yoktur. Son kanıtlar, natalizumab tedavisi ile ilişkili olası bir düşük riskinde artış olduğunu düşündürmektedir. Ancak bu risk, kontrol popülasyonundan istatistiksel olarak anlamlı derecede farklı değildir.
- Natalizumab plasentayı ilk trimesterde geçmezken ikinci ve üçüncü trimesterde geçer. Gebeliğin geç döneminde maruziyet ile bebeklerde kendini sınırlayan hematolojik anormallikler bildirmiştir. Maruziyeti azaltmak için natalizumab infüzyonlarının sıklığı, hamilelik süresince 6-8 haftada bire düşürülebilir (uzatılmış aralıklı uygulama).
- Oral kontraseptif ilaçlarla etkileşmez.
- Progresif multifokal lökoensefalopati için rutin beyin MRG, gerektiği şekilde hamilelik sırasında yapılmalıdır.
- Natalizumab anne sütüne geçer ve miktarı kullandığı sürece zamanla artar. 19 natalizumab prospektüs bilgisi, emzirme sırasında kesilmesi gerektiğini yazmaktadır. Ancak oral biyoyararlanımın ihmal edilebilir düzeyde olması nedeni ile tedavi sırasında emzirmeye yarar-zarar oranına göre karar verilmelidir.

Öneri

- *Natalizumab ile tedavi edilmekte olan kadınların genellikle yüksek hastalık aktivitesine sahip oldukları düşünülerek hamile kalana kadar natalizumaba devam edilmesi, hamilelikten sonra 6-8 haftada bir uygulama ile 32-34. haftaya kadar infüzyonlara devam edilmesi tercih edilebilir. Bebek ve anneye yarar risk değerlendirmesine göre natalizumaba emzirme sırasında dikkatle devam edilebilir. Bebek hematolojik yönden taranmalıdır.*

Okrelizumab

- Okrelizumab oral kontrasepsiyon ile etkileşmez, erkek ve kadınlarda fertilitiyi etkilemez.
- Kılavuzlar, okrelizumab alırken ve son infüzyondan sonra 6-12 ay süreyle etkin kontrasepsiyon kullanılmasını önermektedir.
- Okrelizumab, humanize bir monoklonal IgG antikorudur; immünglobulinlerin plasentayı geçtiği bilinmektedir, bu nedenle ilaç hamilelik sırasında verilirse fetal maruziyet olasıdır. Okrelizumabın gebelikte kullanımına ilişkin sınırlı veri vardır. Spesifik olarak, okrelizumaba maruz kalan bebeklerde B hücre sayısı azalabilir. Hamilelik sırasında diğer anti-CD20 monoklonal antikorlara (özellikle Rituksimab) maruz kalan annelerden doğan bebeklerde geçici periferik B hücre azalması ve lenfopeni bildirilmiştir; aynı durumun Okrelizumab için de geçerli olabileceği düşünülebilir.
- Gebelik sırasında okrelizumaba maruz kalan annelerin bebekleri potansiyel B hücre sayısındaki azalma açısından izlenmelidir. Canlı ve zayıflatılmış aşılar, bebeğin B hücre sayısı düzelene kadar ertelenmelidir.
- Okrelizumab veya metabolitlerinin anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Hayvan verileri, okrelizumabın süte geçtiğini göstermiştir.

Öneri

- *Okrelizumab infüzyonundan gebelik sırasında kaçınılmalıdır. Bununla birlikte hastalık aktivitesi yüksek kadın hastalarda, yarar risk değerlendirmesine göre okrelizumab gebelik sırasında da kullanılabilir. Kadınlara son infüzyondan sonra 6 ay hamile kalmamaları tavsiye edilmelidir. Bununla birlikte son infüzyondan 2 ay sonra gerçekleşen gebeliklerde fetüsün zarar görme olasılığı teorik olarak oldukça düşüktür. Hamilelik veya emzirme sırasında okrelizumaba mazur kalınmış ise bebek aşılardan önce B hücre sayısı açısından tetkik edilmelidir.*

Alemtuzumab

- Oral kontraseptif ilaçlarla etkileşmez.
- Alemtuzumabın serum konsantrasyonları düşüktür ve tedaviden yaklaşık 30 gün sonra tespit edilemez seviyeye iner. Alemtuzumab tedavisini takiben 4 ay boyunca etkili bir doğum kontrol yöntemi kullanması tavsiye edilmektedir.
- MS'li kadınlar, hamilelik veya emzirme döneminde alemtuzumab ile tedavi edilmemelidir.

Tedavi altındaki MS Hastasında Planlanmamış Gebelik

Dünya genelindeki tüm gebeliklerin yaklaşık yarısı plansızdır. MS hastalarında plansız hamilelik durumunda, MS ilaçlarının kesilmesi düşünülmelidir. Klinik gerekli ise IFN β ve GA tedavisine devam edilebilir. Hastalık aktivitesi yüksek ise yarar-zarar durumuna göre natalizumab tedavisine 6-8 haftada bir uygulama aralığı ile devam edilebilir. MS hastalarında plansız hamilelik durumunda küretaj gerekli olmasa da, gerekli obstetrik ve jinekolojik incelemeler ile yakın takip yapılmalıdır.

MS ve Babalık

Mevcut kanıtlar, babadaki MS'in doğurganlığı veya doğum sonuçlarını etkilediğini göstermemektedir. Ancak, spermin kalitesi bazı MS ilaçlarından etkilenebilmektedir. MS'li erkek bebek sahibi olduğunda; bebeklerin olası seyri ve sonuçları hakkında sınırlı veri bulunmaktadır. MS'li babanın bebeklerinin değerlendirildiği ve gebelik süresince IFN β veya GA kullanılmış olan popülasyon temelli bir çalışmada, MS'i olmayan babalara kıyasla, MS'li babaların bebeklerinde ortalama doğum ağırlığı ve gebelik yaşı açısından bir fark bulunmamıştır. Ayrıca, babaya ait MS ve MS ile ilişkili klinik faktörler ile doğum sonuçları arasında anlamlı ilişki gösterilmemiştir. Hastalık modifiye edici tedavilerin, erkek fertilitesi üzerindeki etkisine ilişkin veriler hala eksiktir. Bununla birlikte kladribin tedavisini başlarken erkeklere etkin korunma önerilirken, diğer MS ilaçları ile tedavi edilen erkeklerin baba olmasını engellemeye yönünde eğilim vardır.

MS'te Genetik Risk

Multipl skleroz, kalıtsal bir hastalık değildir ancak genetik yatkınlık bulunmaktadır. MS etiyopatogenezi muhtemelen genetik faktörler ve çevresel tetikleyiciler arasındaki karmaşık etkileşime dayanmaktadır. En güçlü genetik ilişki HLA DRB1 * 15 ile gösterilmiştir. Genel popülasyonda MS riski %0,1 civarında iken, MS ile birinci derece akraba olduğunda risk %2-4'e yükselmektedir. Tüm MS hastalarının yaklaşık %15'inin MS'li bir akrabası bulunmaktadır. Ancak riskteki bu artışa, coğrafi bölgenin ve akraba evliliklerinin de katkısı olabileceği düşünülmektedir.

Bazı MS'li bireylerde, çocuklarında MS gelişeceği düşüncesi olabilmektedir. Genetik yatkınlık olsa da MS'in herediter geçişli bir hastalık olmadığı hastalara anlatılmalıdır.

Kaynaklar

- Boz, C., Terzi, M., Zengin Karahan, S., Sen, S., Sarac, Y., & Emrah Mavis, M. (2018). Safety of IV pulse methylprednisolone therapy during breastfeeding in patients with multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(9), 1205-1211. <https://doi.org/10.1177/1352458517717806>
- Ciplea, A. I., Langer-Gould, A., Stahl, A., Thiel, S., Queisser-Wahrendorf, A., Gold, R., & Hellwig, K. (2020). Safety of potential breast milk exposure to IFN- β or glatiramer acetate: One-year infant outcomes. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 7(4), e757. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000757>

- Comi, G., Radaelli, M., & Soelberg Sørensen, P. (2017). Evolving concepts in the treatment of relapsing multiple sclerosis. *Lancet* (London, England), 389(10076), 1347-1356. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)32388-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)32388-1)
- Confavreux, C., Hutchinson, M., Hours, M. M., Cortinovis-Tourniaire, P., & Moreau, T. (1998). Rate of pregnancy-related relapse in multiple sclerosis. *Pregnancy in Multiple Sclerosis Group. The New England Journal of Medicine*, 339(5), 285-291. <https://doi.org/10.1056/NEJM19980730339050>
- Coyle P. K. (2014). Multiple sclerosis in pregnancy. *Continuum* (Minneapolis, Minn.), 20(1 Neurology of Pregnancy), 42-59. <https://doi.org/10.1212/01.CON.0000443836.18131.c9>
- Coyle, P. K., Oh, J., Magyari, M., Oreja-Guevara, C., & Houtchens, M. (2019). Management strategies for female patients of reproductive potential with multiple sclerosis: An evidence-based review. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 32, 54-63. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.04.003>
- D'Aleo, G., Rifichi, C., Donato, A., Corallo, F., Di Cara, M., Bramanti, P., & Sessa, E. (2020). Twin pregnancy outcome following teriflunomide treatment in a relapsing-remitting multiple sclerosis patient: A case report. *Medicine*, 99(28), e21212. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000021212>
- Dobson, R., Dassan, P., Roberts, M., Giovannoni, G., Nelson-Piercy, C., & Brex, P. A. (2019). UK consensus on pregnancy in multiple sclerosis: 'Association of British Neurologists' guidelines. *Practical Neurology*, 19(2), 106-114. <https://doi.org/10.1136/practneurol-2018-002060>
- Dobson, R., Jokubaitis, V. G., & Giovannoni, G. (2020). Change in pregnancy-associated multiple sclerosis relapse rates over time: a meta-analysis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 44, 102241. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102241>
- Ebers, G. C., Yee, I. M., Sadovnick, A. D., & Duquette, P. (2000). Conjugal multiple sclerosis: population-based prevalence and recurrence risks in offspring. *Canadian Collaborative Study Group. Annals of Neurology*, 48(6), 927-931.
- Fabian, M. (2016). Pregnancy in the Setting of Multiple Sclerosis. *Continuum* (Minneapolis, Minn.), 22(3), 837-850. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000328>
- Franklin, G. M., & Tremlett, H. (2009). Multiple sclerosis and pregnancy: what should we be telling our patients? *Neurology*, 73(22), 1820-1822. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181c3f2aa>
- Freedman, M. S., Devonshire, V., Duquette, P., Giacomini, P. S., Giuliani, F., Levin, M. C., Montalban, X., Morrow, S. A., Oh, J., Rotstein, D., Yeh, E. A., & Canadian MS Working Group (2020). Treatment Optimization in Multiple Sclerosis: Canadian MS Working Group Recommendations. *The Canadian journal of neurological sciences. Le Journal Canadien des Sciences Neurologiques*, 47(4), 437-455. <https://doi.org/10.1017/cjn.2020.66>
- Ghezzi, A., Annovazzi, P., Portaccio, E., Cesari, E., & Amato, M. P. (2013). Current recommendations for multiple sclerosis treatment in pregnancy and puerperium. *Expert Review of Clinical Immunology*, 9(7), 683-692. <https://doi.org/10.1586/1744666X.2013.81104>
- Giovannoni, G., Galazka, A., Schick, R., Leist, T., Comi, G., Montalban, X., Damian, D., Dangond, F., & Cook, S. (2020). Pregnancy Outcomes During the Clinical Development Program of Cladribine in Multiple Sclerosis: An Integrated Analysis of Safety. *Drug Safety*, 43(7), 635-643. <https://doi.org/10.1007/s40264-020-00948-x>
- Guger, M., Traxler, G., Drabauer, M., Leitner-Pohn, D., Enzinger, C., Leutmezer, F., Oel, D., Di Pauli, F., Berger, T., & Ransmayr, G. (2020). Pregnancy Outcomes in Patients With Multiple Sclerosis Exposed to Natalizumab-A Retrospective Analysis From the Austrian Multiple Sclerosis Treatment Registry. *Frontiers in Neurology*, 11, 676. <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00676>
- Hellwig, K. (2014). Pregnancy in multiple sclerosis. *European Neurology*, 72 Suppl 1, 39-42. <https://doi.org/10.1159/000367640>
- Langer-Gould A. M. (2019). Pregnancy and Family Planning in Multiple Sclerosis. *Continuum* (Minneapolis, Minn.), 25(3), 773-792. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000745>

- Langer-Gould, A., Smith, J. B., Albers, K. B., Xiang, A. H., Wu, J., Kerezi, E. H., McClearn, K., Gonzales, E. G., Leimpeter, A. D., & Van Den Eeden, S. K. (2020). Pregnancy-related relapses and breastfeeding in a contemporary multiple sclerosis cohort. *Neurology*, 94(18), e1939-e1949. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009374>
- Liguori, N. F., Alonso, R., Pinheiro, A. A., Balbuena, M. E., Barboza, A., Bestoso, S., Burgos, M., Cáceres, F., Carnero Contentti, E., Carrá, A., Cristiano, E., Curbelo, M. C., Deri, N., Fiol, M., Gaitán, M. I., Garcea, O., Halfon, M., Hryb, J., Jacobo, M., José, G., ... Patrucco, L. (2020). Consensus recommendations for family planning and pregnancy in multiple sclerosis in argentina. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 43, 102147. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102147>
- MacDonald, S. C., McElrath, T. F., & Hernández-Díaz, S. (2019). Pregnancy Outcomes in Women With Multiple Sclerosis. *American Journal of Epidemiology*, 188(1), 57-66. <https://doi.org/10.1093/aje/kwy197>
- Peng, A., Qiu, X., Zhang, L., Zhu, X., He, S., Lai, W., & Chen, L. (2019). Natalizumab exposure during pregnancy in multiple sclerosis: a systematic review. *Journal of the Neurological Sciences*, 396, 202-205. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2018.11.026>
- Rolfes, M., Rutatangwa, A., Waubant, E., & Krysko, K. M. (2020). Ocrelizumab exposure in the second trimester of pregnancy without neonatal B-cell depletion. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 45, 102398. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.102398>
- Tintoré, M., Perez-Hoyos, S., & Otero-Romero, S. (2020). Author response: Menarche, pregnancies, and breastfeeding do not modify long-term prognosis in multiple sclerosis. *Neurology*, 94(10), 456-457. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000009065>
- Triplett, J. D., Vijayan, S., Rajanayagam, S., Tuch, P., & Kermode, A. G. (2020). Pregnancy outcomes amongst multiple sclerosis females with third trimester natalizumab use. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 40, 101961. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2020.101961>
- Van Der Walt, A., Nguyen, A. L., & Jokubaitis, V. (2019). Family planning, antenatal and post partum care in multiple sclerosis: a review and update. *The Medical Journal of Australia*, 211(5), 230-236. <https://doi.org/10.5694/mja2.50113>
- Varytė, G., Zakarevičienė, J., Ramašauskaitė, D., Laužikienė, D., & Arlauskienė, A. (2020). Pregnancy and Multiple Sclerosis: An Update on the Disease Modifying Treatment Strategy and a Review of Pregnancy's Impact on Disease Activity. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 56(2), 49. <https://doi.org/10.3390/medicina56020049>
- Vukusic, S., Michel, L., Leguy, S., & Lebrun-Frenay, C. (2021). Pregnancy with multiple sclerosis. *Revue Neurologique*, 177(3), 180-194. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2020.05.005>

4

İMMÜNSUPRESSİF TEDAVİ ALTINDA HEPATİT B REAKTİVASYONU VE ÖNLEME STRATEJİLERİ

Dr. Birgül Mete

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bölümleri Bölümü,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE HEPATİT B RİSKİ VE ÖNLEME STRATEJİLERİ

Epidemiyoloji

Hepatit B virüsü (HBV) enfeksiyonu, ülkemizde orta düzeyde endemik görülen bir enfeksiyondur. 2009-2010 yılları arasında 23 ilde Türk Karaciğer Araştırmaları Derneği tarafından yapılan çalışmada 5460 kişi taranmış ve yetişkin bireylerde (≥ 18 yaş), %4 hepatit B yüzey antijeni (HBsAg) pozitifliği, %30,6 hepatit B kor antikor (anti-HBc IgG) pozitifliği ve %31,9 hepatit B yüzey antikor (anti-HBs) pozitifliği tespit edilmiştir (Tozun N, ve ark. 2015). Bu ve diğer çalışmalar sonucunda ülkemizde 18 yaş üstü her üç kişiden birinin HBV ile karşılaşmış durumda olduğu, erişkin yaş grubunda 2 milyondan fazla HBsAg pozitifliği olduğu ve bu kişilerin ancak %12'sinin durumun farkında olduğu görülmüştür (Aygen B, ve ark. 2018).

HBV Serolojisi

HBV enfeksiyonu tanısında, virüse ait birkaç antijen ve antikor serolojik belirteç olarak kullanılmaktadır. Enfeksiyonun farklı aşamaları, bu antijenlerin ve antikorların kombinasyonlarından faydalanılarak teşhis edilebilir (Aygen B, ve ark. 2018).

HBV'nin üç ana antijeni vardır:

- **HBsAg:** Hepatit B yüzey antijeni
- **HBeAg:** Hepatit B e antijeni
- **HBcAg:** Hepatit B kor antijeni (bu antijen kanda yoktur ve hepatositlerde bulunur)

HBV'ye karşı oluşan üç ana antikor vardır:

- **Anti-HBs:** HBsAg'ye karşı antikor
- **Anti-HBe:** HBeAg'ye karşı antikor
- **Anti-HBcIgG:** HBcAg'ye karşı antikor

Serolojik Belirteçlere Göre HBV Durumu

Yukarıda belirtilen serolojik belirteçler kullanılarak bir kişinin HBV enfeksiyon durumu belirlenir.

Hepatit B enfeksiyonu açısından birey taşıyıcı mı, aktif kronik enfeksiyonu var mı, enfeksiyon geçirilip bağışıklık kazanılmış mı ya da aşılanmış olup olmadığı belirlenebilir.

Serolojik belirteçlere göre bireyin Hepatit B durumu aşağıda özetlenmektedir:

HBsAg (-) Anti HBc IgG (-) Anti HBs (-)	➔	HBV ile karşılaşmamış birey
HBsAg (-) Anti HBc IgG (+) Anti HBs (+)	➔	Hepatit B enfeksiyonu geçirmiş ve bağışıklık gelişmiş kişi
HBsAg (-) Anti HBc IgG (-) Anti HBs (+)	➔	Aşılı kişi
HBsAg (+) Anti HBc IgG (+) Anti HBs (-)	➔	İnaktif hepatit B taşıyıcısı --- HBV DNA < 2000 IU/ml Kronik hepatit B hastası --- HBV DNA > 2000 IU/ml
HBsAg (-) Anti HBc IgG (+) Anti HBs (-)	➔	İzole Anti HBc IgG pozitifliği

Hepatit B Reaktivasyonu / Alevlenme

HBV enfeksiyonu inaktif olan veya iyileşmiş veya kronik hepatit B tanılı hastalarda immünsupresif tedaviler sonrasında viral replikasyonda artışla birlikte nekroenflamatuvar karaciğer tutulumu, hepatit B reaktivasyonu/alevlenme olarak tanımlanır (Lok ASF ve Bonis PAL, 2020). Reaktivasyon ve/veya alevlenme tanısı koyulurken HBV DNA ve karaciğer enzim düzeylerindeki yükselmeler temel alınır.

Reaktivasyon

İmmünsupresif tedavi başladıktan sonraki günler içerisinde HBV DNA'da yükselme görülebilir. Bu döneme reaktivasyon dönemi denir. Hastalar genellikle asemptomatiktir. Serolojik durum ve HBV DNA düzeylerine göre belirlenen kriterler doğrultusunda reaktivasyon tanınır:

HBsAg (+) ve Anti HBc IgG (+) kişide;

Daha önce saptanamaz değerlerde iken HBV DNA > 3 log (1000) IU/mL ise veya daha önceki değerler bilinmiyorsa HBV DNA > 4 log (10.000) IU/mL ise veya bazal düzeye göre HBV DNA düzeyinde 2log₁₀ IU (ya da 10x) yükselme saptanırsa reaktivasyon düşünülmelidir.

HBsAg (-) ve Anti HBc IgG (+) kişide

Daha önce saptanamaz değerlerde iken HBV DNA saptanabilir düzeyde ise veya ters serokonversiyon (HBsAg negatif iken pozitifleşme) gelişmiş ise reaktivasyon tanısı koyulur (Lok ASF ve Bonis PAL, 2020; Terrault NA, ve ark. 2018).

Alevlenme

Reaktivasyondan günler ya da haftalar sonrasında karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir. Bu dönemde hasta asemptomatik olabileceği gibi semptomatik de (halsizlik, bulantı, kusma, sağ üst kadrın ağrısı, sarılık) olabilir. Karaciğer enzim değerlerinde bazal düzeylerin veya sınır değerlerin 3-5 kat üstünde değerler alevlenme olarak tanımlanır. Ağır alevlenmelerde sarılık, hepatik dekompanasyon görülebilir; hatta hasta kaybedilebilir. Sirotik hastalarda prognoz daha kötü seyirlidir (Lok ASF ve Bonis PAL, 2020; Terrault NA, ve ark. 2018).

Reaktivasyon gelişen hastaların yaklaşık %25-50'sinde ağır hepatit ve/veya karaciğer yetmezliği gelişebilir. Hematolojik malignensili ve/veya rituksimab temelli tedaviler alan hastalarda bu risk daha fazla olarak görülmektedir (Lok ASF ve Bonis PAL, 2020).

Reaktivasyon ve/veya alevlenmenin klinik seyrini altta yatan risk faktörleri belirlemektedir (Lok ASF ve Bonis PAL, 2020; Loomba R ve Liang TJ, 2017).

Risk Faktörleri

Konak ve virüsün durumuna; immüsupresyonun türü ve derecesine göre belirlenmiş risk faktörleri vardır:

Konağa ait risk faktörleri arasında erkek cinsiyet, ileri yaş (>65), siroz varlığı, immüsupresyon gerektiren altta yatan hastalığın tipi yer alırken bazal HBV DNA düzeyi yüksekliği, e antijeni pozitifliği ve fibrozun derecesi virüse ait risk faktörleri olarak sıralanabilir (Lok ASF ve Bonis PAL, 2020; Loomba R ve Liang TJ, 2017).

Reaktivasyon Riski

Kemoterapi gibi ciddi immüsupresif tedaviler uygulanan HBsAg (+) bireylerde reaktivasyon riski %4-70 (genellikle >%10), HBsAg (-), anti HBcIgG (+) kişilerde ise %0,3-9 dolaylarında saptanmaktadır. Serokonversiyon gelişen yani anti-HBs (+) olanlarda ise risk düşük olmakla birlikte reaktivasyon görülebileceği unutulmamalıdır (Terrault NA, ve ark. 2018).

İmmüsupresif Tedavi Öncesinde Tarama Testleri

İmmüsupresif tedavi ya da kemoterapi başlanmadan önce tüm bireyler HBV açısından taranmalıdır. Ülkemiz gibi orta ve yüksek düzeyde endemik bölgelerde kişinin HBV durumunu belirlemek için 3 tarama testi gereklidir (Terrault NA, ve ark. 2018; European Association for the Study of the Liver, 2017): **HBsAg - Anti HBcIgG - Anti HBs**

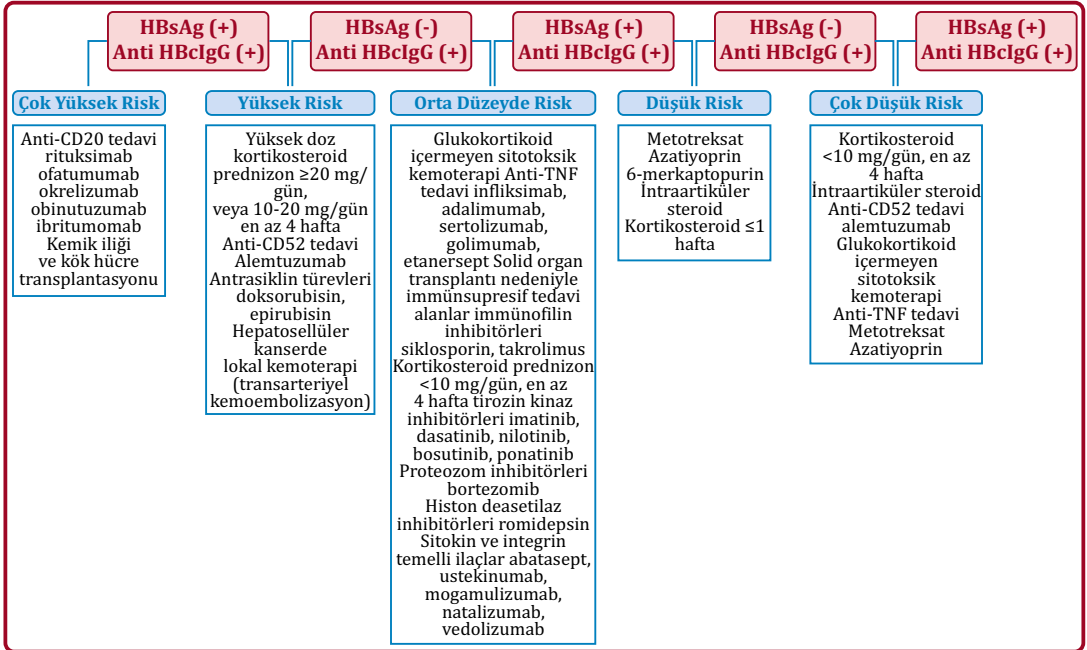
HBV dışında bu hasta grubundan anti-HCV ve anti-HIV testleri de istenmelidir. Anti-HCV pozitifliği durumunda hasta, Enfeksiyon Hastalıkları ya da Gastroenteroloji uzmanlarına, anti-HIV pozitif olarak saptandığında ise Enfeksiyon Hastalıkları uzmanlarına yönlendirilmelidir.

Risk Grupları

Serolojik testler ve immünsupresif tedavinin HBV reaktivasyonuna yol açma riski birlikte değerlendirilerek reaktivasyon/alevlenme açısından risk grupları belirlenir. Bu kriterlere göre 5 risk grubu tanımlanabilir (Lok ASF ve Bonis PAL, 2020; Loomba R ve Liang TJ, 2017):

- Çok yüksek risk (>%20)
- Yüksek risk (%11-20)
- Orta düzeyde risk (%1-10)
- Düşük risk (<%1)
- Çok düşük risk

Risk grubuna göre serolojik durumlar ve immünsupresif tedaviler Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1: Immünsupresif tedavilerin reaktivasyon riskleri

Şekil 1'de belirtilmeyen risk grubunda olabilecek diğer ilaçlar arasında brentuksimab, vedotin, tosilizumab, siltuksumab, ipilimumab, tremelimumab, efalizumab, nivolumab, pembrolizumab, atezolizumab, fingolimod, kladiribin, ruksolitinib, tofasitinib, barisitinib, sirolimus, everolimus, temsirolimus, blinatumomab, inebilizumab sayılabilir (Drgona L, ve ark. 2018; Winthrop KL, ve ark. 2018; Redelman-Sidi G, ve ark. 2018; Reinwald M, ve ark. 2018; Mikulska M, ve ark. 2018; Busuttill DP, ve ark. 1996). Gün geçtikçe yeni biyolojik ajanlar kullanıma girdiği için bu listede olmayan ancak yeni kullanıma giren ilaçlar da HBV reaktivasyon riski açısından mutlaka değerlendirilmelidir.

Reaktivasyon Zamanı

Reaktivasyon zamanı, konak, altta yatan hastalık ve immünsupresif tedavi faktörlerine bağlı olarak değişir. En erken 2 hafta içinde, en geç immünsupresif tedavi kesildikten 1 yıl sonra gelişir. Ancak rituksimab tedavisi kesildikten sonra nadiren 2 yıl sonra da reaktivasyon olguları bildirilmiştir (Loomba R ve Liang TJ, 2017).

Reaktivasyon sonrası başlanan antiviral tedavi alevlenmeyi engellemeyebilir, bu nedenle immünsupresif tedavi başlanacak hastalar tedavi öncesinde Hepatit B açısından taramalı, hastanın serolojik durumu ve kullanılacak immünsupresif tedaviler göz önünde bulundurularak reaktivasyon riski belirlenmeli ve reaktivasyonu önlemeye yönelik adımlar atılmalıdır (Hsu C, ve ark. 2014).

Önleme Stratejileri

Antiviral profilaksi: Serolojik durumlara göre değişmekle birlikte reaktivasyon riski orta veya yüksek olan bireylere oral antiviral profilaksi başlanır (Aygen B, ve ark. 2018; Lok ASF ve Bonis PAL, 2020; Terrault NA, ve ark. 2018; Loomba R ve Liang TJ, 2017; European Association for the Study of the Liver, 2017). Antiviral profilaksi ile reaktivasyonun %90 oranında azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (Paul S, ve ark. 2016). Antiviral profilaksi immünsupresif tedaviden 2-4 hafta önce başlanmalı eğer başlanmadıysa immünsupresif tedavi ile birlikte başlanmalıdır. Antiviral profilaksiye immünsupresif tedavi kesildikten sonra 6-12 aya kadar devam edilmeli, bu süre rituksimab temelli tedaviler alacak hastalarda 18 aya uzatılmalıdır (Lok ASF ve Bonis PAL, 2020; Terrault NA, ve ark. 2018; Loomba R ve Liang TJ, 2017; European Association for the Study of the Liver, 2017). Yüksek riskli bir tedavi rejiminden düşük riskli bir tedaviye geçildiğinde antiviral profilaksi kesme politikası yüksek riskli tedavi kriterlerine göre düzenlenir ve sonrasında hasta düşük riskli tedavi kriterleri doğrultusunda takibe alınır.

Preemptif yaklaşım: Reaktivasyon riski düşük ya da bazı özel durumlarda [HBsAg (-), Anti HBcIgG (+)] orta riskli olan ilaçların kullanımı söz konusu olduğunda hasta 1-3 ay aralıklarla HBV DNA ve karaciğer enzimleri ile takip edilir, değerlerde yükselme durumunda oral antiviral başlanabilir (Aygen B, ve ark. 2018; Lok ASF ve Bonis PAL, 2020; Terrault NA, ve ark. 2018; Loomba R ve Liang TJ, 2017; European Association for the Study of the Liver, 2017).

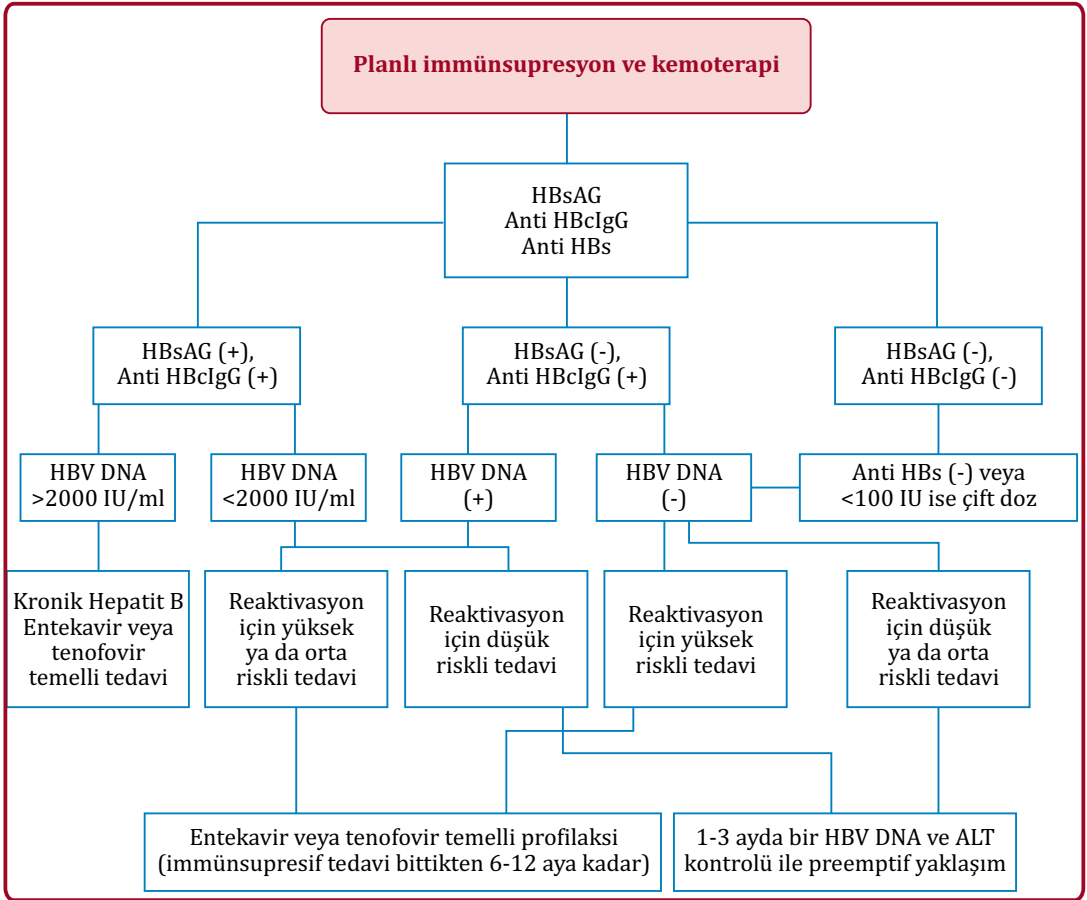
İmmünsupresif tedavi başlanacak hastalarda HBV reaktivasyonunu önlemeye yönelik izlenmesi gereken algoritma Şekil 2'de özetlenmiştir. Ayrıca MS tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlar, HBV reaktivasyon riskleri ve önlem stratejileri Tablo 1'de özetlenmiştir (Epstein DJ, ve ark. 2018).

Takip

Hastaların karaciğer fonksiyon testleri ve HBV DNA düzeyleri profilaksi aldıkları süre boyunca her 3-6 ayda bir ve oral antiviral bırakıldıktan sonra en az 12 ay boyunca takip edilmelidir (Terrault NA, ve ark. 2018; European Association for the Study of the Liver, 2017).

Öneriler

- İmmüsupresif tedavi ya da kemoterapi başlanacak tüm hastalar **HBsAg, Anti HBcIgG ve Anti HBs testleri ile HBV açısından taranmalıdır.**
- Her 3 test sonucu da negatif olan kişi çift doz aşı ile aşılanmak üzere Aşı Polikliniklerine ya da Sağlık Ocaklarına yönlendirilmelidir.
- HBsAg, Anti HBcIgG ve Anti HBs testlerinden herhangi biri pozitif olan hasta ise Enfeksiyon Hastalıkları ya da Gastroenteroloji uzmanlarına yönlendirilmeli ve onların önerileri doğrultusunda takipleri yapılırken immüsupresif tedavileri başlanmalıdır.



Şekil 2: İmmüsupresif tedavi alacak hastalarda HBV reaktivasyonunu önlemeye yönelik izlenecek algoritma (Aygen B, ve ark. 2018'den uyarlanmıştır).

Tablo 1: MS tedavisinde en yaygın kullanılan ilaçlar, HBV reaktivasyon riskleri ve önlem stratejileri (Epstein DJ, ve ark. 2018'den uyarlanmıştır).

	Risk	HBsAG (+)	HBsAG (-) Anti HBc IgG (+)	Tedavi Süresi
Okrelizumab	Çok yüksek	Profilaksi	Profilaksi	Tedavi süresince ve kesildikten 18 ay sonrasına kadar
Alemtuzumab	Yüksek	Profilaksi	Profilaksi veya preemtif	Tedavi süresince ve kesildikten 12 ay sonrasına kadar
Natalizumab	Orta	Profilaksi	Profilaksi veya preemtif	Tedavi süresince ve kesildikten 6-12 ay sonrasına kadar
Mitoksantron	Orta	Profilaksi	Profilaksi veya preemtif	Tedavi süresince ve kesildikten 6-12 ay sonrasına kadar
Kladribin	Orta	Profilaksi	Profilaksi veya preemtif	Tedavi süresinde ve kesildikten 6-12 ay sonrasına kadar
Fingolimod	Düşük	Profilaksi veya preemtif	Preemtif veya periyodik karaciğer enzim takibi	Tedavi süresince ve kesildikten 6 ay sonrasına kadar
Teriflunomid	Düşük	Profilaksi veya preemtif	Preemtif veya periyodik karaciğer enzim takibi	Tedavi süresince ve kesildikten 6 ay sonrasına kadar
Dimetil fumarat	Düşük	Profilaksi veya preemtif	Preemtif veya periyodik karaciğer enzim takibi	Tedavi süresince ve kesildikten 6 ay sonrasına kadar

Kaynaklar

- Aygen, B., Demir, A. M., Gümüş, M., Karabay, O., Kaymakoglu, S., Köksal, A. Ş., Köksal, İ., Örmeci, N., & Tabak, F. (2018). Immunosuppressive therapy and the risk of hepatitis B reactivation: Consensus report. The Turkish Journal of Gastroenterology: the Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology, 29(3), 259-269. <https://doi.org/10.5152/tjg.2018.18263>
- Busuttil, D. P., Chasty, R. C., Fraser, M., Copplestone, J. A., & Prentice, A. G. (1996). Delayed reactivation of hepatitis B infection after cladribine. Lancet (London, England), 348(9020), 129. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(05\)64642-9](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(05)64642-9)
- Drgona L, Gudiol C, Lanini S, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid or myeloid cells surface antigens [II]: CD22, CD30, CD33, CD38, CD40, SLAMF-7 and CCR4). Clin Microbiol Infect. 2018 Jun;24 Suppl 2:S83-S94. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.03.022>
- Epstein, D. J., Dunn, J., & Deresinski, S. (2018). Infectious Complications of Multiple Sclerosis Therapies: Implications for Screening, Prophylaxis, and Management. Open Forum Infectious Diseases, 5(8), ofy174. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy174>
- Hsu, C., Tsou, H. H., Lin, S. J., Wang, M. C., Yao, M., Hwang, W. L., Kao, W. Y., Chiu, C. F., Lin, S. F., Lin, J., Chang, C. S., Tien, H. F., Liu, T. W., Chen, P. J., Cheng, A. L., & Taiwan Cooperative Oncology Group (2014). Chemotherapy-induced hepatitis B reactivation in lymphoma patients with resolved HBV infection: a prospective study. Hepatology (Baltimore, Md.), 59(6), 2092-2100. <https://doi.org/10.1002/hep.26718>
- https://www.aasld.org/sites/default/files/201906/HBVGuidance_Terrault_et_al-2018-Hepatology.pdf

- Lok A, Bonis P, Esteban R. Hepatitis B virus reactivation associated with immunosuppressive therapy. Up To Date. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/hepatitis-b-virus-reactivation-associated-with-immunosuppressive-therapy>.
- Loomba, R., & Liang, T. J. (2017). Hepatitis B Reactivation Associated With Immune Suppressive and Biological Modifier Therapies: Current Concepts, Management Strategies, and Future Directions. *Gastroenterology*, 152(6), 1297-1309. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2017.02.009>
- Mikulska M, Lanini S, Gudiol C, et al. ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Agents targeting lymphoid cells surface antigens [I]: CD19, CD20 and CD52). *Clin Microbiol Infect*. 2018 Jun;24 Suppl 2:S71-S82. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.003>
- Paul, S., Saxena, A., Terrin, N., Viveiros, K., Balk, E. M., & Wong, J. B. (2016). Hepatitis B Virus Reactivation and Prophylaxis During Solid Tumor Chemotherapy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Annals of Internal Medicine*, 164(1), 30-40. <https://doi.org/10.7326/M15-1121>
- Redelman-Sidi, G., Michielin, O., Cervera, C., Ribí, C., Aguado, J. M., Fernández-Ruiz, M., & Manuel, O. (2018). ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Immune checkpoint inhibitors, cell adhesion inhibitors, sphingosine-1-phosphate receptor modulators and proteasome inhibitors). *Clinical Microbiology and Infection*, 24, S95-S107. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.01.030>
- Reinwald, M., Silva, J. T., Mueller, N. J., Fortún, J., Garzoni, C., de Fijter, J. W., ... & Aguado, J. M. (2018). ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Intracellular signaling pathways: tyrosine kinase and mTOR inhibitors). *Clinical Microbiology and Infection*, 24, S53-S70. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.009>
- Tozun, N., Ozdogan, O., Cakaloglu, Y., Idilman, R., Karasu, Z., Akarca, U., Kaymakoglu, S., & Ergonul, O. (2015). Seroprevalence of hepatitis B and C virus infections and risk factors in Turkey: a fieldwork TURHEP study. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*, 21(11), 1020-1026. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2015.06.028>
- Winthrop, K. L., Mariette, X., Silva, J. T., Benamu, E., Calabrese, L. H., Dumusc, A., ... & Fernández-Ruiz, M. (2018). ESCMID Study Group for Infections in Compromised Hosts (ESGICH) Consensus Document on the safety of targeted and biological therapies: an infectious diseases perspective (Soluble immune effector molecules [II]: agents targeting interleukins, immunoglobulins and complement factors). *Clinical Microbiology and Infection*, 24, S21-S40. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2018.02.002>

5

MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE TÜBERKÜLOZ RİSKİ YÖNETİMİ

Dr. Şermin Börekçi

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE TÜBERKÜLOZ RİSKİ YÖNETİMİ

Dünyada her 3 kişiden biri tüberküloz (TB) basili ile enfektidir. Yetişkinlerde aktif TB, sıklıkla daha önceden yeterli immün yanıt ile kontrol altına alınmış latent bir TB odağının reaktivasyonu ile (Reaktif TB), nadiren de yeni bir TB basili ile karşılaşma sonrası (Reenfeksiyon) gelişebilir. Multiple Skleroz (MS) tedavisinde kullanılan ilaçların çoğu humoral ya da hücrel bağışıklık sistemi üzerinde farklı basamaklarda etki gösterir. TB aktivasyonu veya progresyonu açısından, özellikle hücrel bağışıklık sistemini hedef alan tedaviler daha riskli iken, anti-CD20 gibi sadece humoral immüniteyi hedef alan tedaviler için risk daha düşüktür (Epstein DJ, ve ark. 2018). TB riski nedeniyle, bu tedavileri alacak ya da almış olan MS hastalarının, Latent TB enfeksiyonu (LTBE) ve aktif TB hastalığı açısından takip edilmesi önerilir.

Latent TB enfeksiyonu tanısında altın standart bir test olmamakla birlikte şu an için tüberkülin deri testi (TDT) ve İnterferon gama salınım testi (İGST) kullanılmaktadır. TDT ve İGST arasında belirgin bir fark yoktur, olanaklara göre iki testten biri tercih edilebilir. Her iki test de aktif TB'de ve LTBE'de pozitifdir. Bu nedenle, her iki testle de aktif TB ile LTBE ayrımı yapılamaz (Sağlık Bakanlığı, 2019). Ülkemizde öncelikle TDT yapılması önerilmektedir. TDT değerlendirmesinde, 5 mm ve üzeri pozitif kabul edilir. İlk testi negatif çıkan hastalarda 1-4 hafta sonra ikinci bir TDT yapılır ve ikinci test sonucu esas alınır. Erişkinlerde bağışıklık yanıtının sönmesi söz konusu olabilir. Sönmüş olan bağışıklık yanıtının tekrar hatırlanması, bu ikinci testin güçlendirici (booster) etki yapması ile mümkün olabilmektedir (Sağlık Bakanlığı, 2019). T.C. Sağlık Bakanlığı 2019 TB tanı ve Tedavi Rehberinde, başlangıç testi olarak TDT seçildiğinde, bazı durumlarda ek test olarak İGST kullanılabileceği belirtilmiş; "TDT sonucu negatif olmasına rağmen hekimin kuvvetle TB enfeksiyonu düşündüğü, immünsupresif bir tedavi başlanacak hastalarda LTBE tanısı için İGST yapılabilir. Yine TDT pozitif, LTBE tedavisi düşünülen ve beraberinde immünsupresif tedavi alacak hastalarda LTBE tedavisi başlama kararında da İGST testine başvurulabilir" şeklinde yorum yapılmıştır (Sağlık Bakanlığı, 2019).

Başlangıçta klinik ve radyolojik olarak aktif TB hastalığı dışlanmış, LTBE düşünülmeyen ve immünsupresif MS tedavisi başlanan hastalar, yakınmaları olmasa dahi aktif TB açısından 6 ayda bir değerlendirilmelidir. İmmünsupresif tedavilerin akciğer TB'i kadar, akciğer dışı TB riskini de arttırdığı göz önüne alınarak, tüm sistem sorgulaması dikkatli yapılmalıdır.

Latent TB enfeksiyonu tanısı konularak, LTBE tedavisi (koruma tedavisi) kararı alınan hastalarda, 9 ay izoniazid (5 mg/kg/gün, maksimum 300 mg/gün), izoniazid tedavisinin kullanılamadığı durumlarda 4 ay rifampisin (10 mg/kg/gün, maksimum 600 mg/gün) tedavisi önerilir (Epstein DJ, ve ark. 2016). İzoniazid ve rifampisin'in birlikte kullanıldığı 3 aylık daha kısa tedavi rejimleri de mevcuttur. Mümkünse koruyucu tedavi başladıktan 1 ay sonra immünsupresif tedavilerin başlanması önerilir. LTBE koruma tedavisi başlanmadan önce, kişide aktif TB olmadığından emin olunmalıdır. Bunun için hasta, öykü, fizik muayene, akciğer grafisi ile değerlendirilmeli, TB hastalığı düşünülüyor ise bakteriyolojik inceleme yapılmalıdır. TB hastalığı varsa ve saptanamazsa, koruyucu tedavi ilaç direnci gelişimine neden olabilir (Sağlık Bakanlığı, 2019). Koruyu tedavinin koruyuculuğu %100

Tablo 1: Ülkemizde tüberkülin deri testi (TDT) reaksiyonunu değerlendirme kriterleri

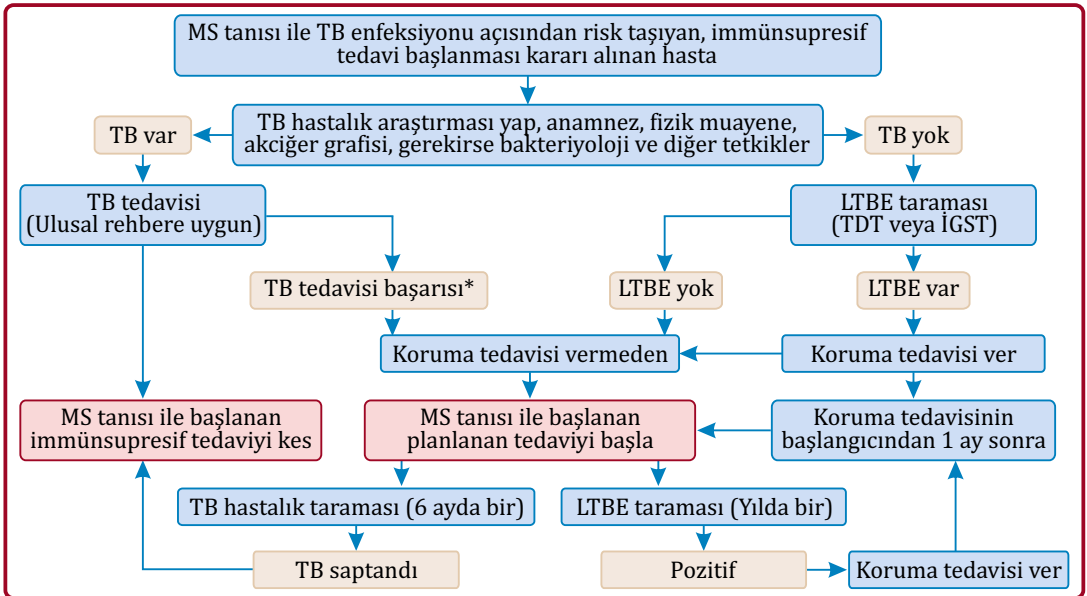
BCG'lilerde	0-5 mm*	Negatif kabul edilir.
	6-14 mm*	BCG'ye ya da TDM'lere bağlı olabilir.
	15 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir.
BCG'sizlerde	0-5 mm*	Negatif kabul edilir.
	6-9 mm*	TDM'lere bağlı olabilir.
	10 mm ve üzeri	Pozitif kabul edilir

Bağıışıklığı baskılanmış kişilerde 5mm ve üzeri pozitif kabul edilir.**

*Erişkin kişilerde bağışıklık yanıtın sönmesi söz konusu olabileceğinden TDT yanıtı BCG'lilerde 1-14, BCG'sizlerde 1-9 mm arasında olan kişilere 1-4 hafta içinde test tekrarlanır; çıkan değer tabloya değerlendirilir. Booster etki olarak adlandırılan bu uygulama **temaslı muayenesinde kullanılmaz.**

****Bağıışıklığı baskılanmış kişiler;** HIV pozitifliği, AIDS, kronik böbrek yetmezliği, uzun süre yüksek doz kortikosteroid almış, 2-4 hafta süreyle, günde 15 mg ve üstü prednizon dozuna eşdeğer steroid dozları yeterli yüksek doz kabul edilmektedir ve bağışıklığı baskılayan tedavi verilen diğer durumlar, retiküloendotelial sistem malignitesi olanlardır.

olmadığı için, bu hastaların da TB olabileceği unutulmamalıdır. Daha önce herhangi bir nedenle koruyucu tedavi almış kişilerde, bir TB hastası ile yakın temas öyküsü olduğunda, doktor görüşü ile yeniden koruyucu tedavi verilebilir (Sağlık Bakanlığı, 2019). Bu hastalar için takip şeması Sağlık Bakanlığı, 2016'dan uyarlanarak Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil: Takip Şeması (Sağlık Bakanlığı, Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi, 2016).

*İstisnai durumlarda hastanın tedaviden beklenen yarar ve olası riskleri değerlendirilerek TB tedavisinin başlangıç dönemi sonunda, MS tedavisinin başlanmasına karar verilebilir.

**Ciddi organ tutulumu veya hayatı tehdit eden durumlarda, her iki tedavi eş zamanlı olarak başlanabilir.

Aktif TB tanılı hastalara immünsupresif tedavi başlanmaz, ulusal rehberlere göre standart TB tedavisi verilir. Takipler sırasında aktif TB hastalığı gelişen hastalarda kullanmakta olduğu immünsupresif tedavi kesilerek, ulusal rehberlere göre aktif TB tedavisi başlanır.

Bu bölümde TB riski açısından aşağıda belirtilen 8 immünsupresif tedavi ayrı ayrı değerlendirilecektir.

Monoklonal Antikorlar: Natalizumab, Alemtuzumab, Okrelizumab

Kemoterapötik İlaçlar: Mitoksantron

Oral Küçük Moleküller: Fingolimod, Dimetilfumarat, Teriflunomid, Kladribin

Natalizumab, bir alfa4-Beta1 integrin antagonistidir. Lökosit ve lenfositlerin yüzeyinde bulunan alfa4-Beta1 integrin proteinine bağlanarak bu hücrelerin inflamasyon alanındaki vasküler endotel hücrelerinden salgılanan vasküler-endotel hücrelerinden salgılanan vasküler-hücre-adhezyon molekülü-1 (VCAM) ve mukozal-hücre-adhezyon-molekülü-1 (MAdCAM) ile iletişimini önleyerek, inflamasyon alanına hücre göçünü engeller. MS hastalarında santral sinir sistemindeki (SSS) inflamasyon bölgesine hücre yönelimini engellemek için kullanılır. Bu molekülün geliştirilme döneminde yapılan klinik çalışmalarda ve kullanıma girdiği 2004 yılından itibaren Natalizumab kullanımına bağlı TB olgusu bildirilmemiştir (Polman CH, 2006; Mulero P, ve ark. 2012). Her ne kadar şimdiye kadar aktif TB hastası bildirilmese de etki mekanizması nedeniyle, TB enfeksiyonu açısından yüksek riskli bölgelerde yaşayan hastalar, LTBE ve aktif TB açısından sorgulanabilir.

Alemtuzumab, sadece adaptif değil, doğal immün sistem hücrelerinin yüzeyinde de bulunan CD52 yüzey belirteciye bağlanarak bu hücrelerin de yıkımına yol açar. Bu durum, nispeten T ve B hücrelerinin seçici yıkımına neden olduğundan bu tedaviyi alan hastalarda TB riskinin artması beklenir (Türk Nöroloji Derneği, 2018). Alemtuzumab kullanacak hastalarda tedavi öncesi aktif TB ve LTBE taraması yapılmalı, LTBE saptanan hastalara koruyucu tedavi verilmeli ve takipler sırasında da aktif TB hastalığı açısından dikkatli olunmalıdır.

Okrelizumab, spesifik olarak B hücrelerinin birçok alt grubunda bulunan CD20 proteinine bağlanarak, hücre aracılı immüniteyi etkilemeden B hücre yıkımına yol açar. Bu nedenle TB riskini artırması beklenmez. Okrelizumab kullanan hastalarda yapılan 3 büyük klinik çalışmada, LTBE taraması yapılmamasına rağmen, hiç TB olgusu bildirilmemiştir (Hauser SL, ve ark. 2017; Montalban X, ve ark. 2017). Bu nedenle Okrelizumab tedavisi başlamadan önce LTBE taraması rutin olarak önerilmez. Okrelizumab gibi Rituksimab için de LTBE taraması rutin olarak önerilmez (Liao TL, ve ark. 2016).

Mitoksantron, MS tedavisinde de kullanılabilen topoizomeras inhibitörü bir kemoterapötik ajandır. Faz III klinik çalışmasında hiç TB hastası bildirilmese de,

immünsupresif etkisi ve güvenlik çalışma verilerinin yeterli olmaması nedeniyle LTBE açısından tarama yapılması önerilir (Epstein DJ, ve ark. 2018; Hartung HP, ve ark. 2002).

Fingolimod, lenfositler üzerindeki Sfingozin-1-Fosfat-1 reseptörlerinin modülasyonu yoluyla T-hücrelerinin lenf dokularından ayrılmasını engeller ve bu nedenle TB reaktivasyon riskini artırabilir (Epstein DJ, ve ark. 2018; Türk Nöroloji Derneği, 2018). Fingolimod klinik çalışmalarında şimdiye kadar TB olgusu bildirilmese de, TB enfeksiyonu açısından yüksek riskli bölgelerde yaşayan hastalar, LTBE ve aktif TB açısından sorgulanabilir (Epstein DJ, ve ark. 2018).

Dimetilfumarat, anti-enflamatuvar, nöroprotektif ve antioksidan etkileri vardır. Lenfopeni yapabilmesine bağlı olarak TB riskini artırabileceği düşünülse de, klinik çalışmalarda hiç TB olgusu bildirilmemiştir (Fox RJ, ve ark. 2012; Gold R, ve ark. 2012). Etki mekanizması nedeniyle, TB enfeksiyonu açısından yüksek riskli bölgelerde yaşayan hastalar, LTBE ve aktif TB açısından sorgulanabilir (Epstein DJ, ve ark. 2018).

Teriflunomid, mitokondriyal bir enzim olan dihidroorotat dehidrogenazı geri dönüşür şekilde inhibe ederek, de novo pirimidin sentezini bozmaktadır. Bu sayede hızlı proliferen olan T ve B lenfositlerinin depleksyonunu sağlar. T lenfositler üzerindeki baskılayıcı etkisinden dolayı TB riskini arttırabilir. 2000'den fazla hastanın takip edildiği 4 büyük çalışmada 3 TB olgusu saptanmıştır (Epstein DJ, ve ark. 2018). Bunun dışında bildirilmiş TB olgusu yoktur, bu nedenle TB enfeksiyonu açısından yüksek riskli bölgelerde yaşayan hastalar, LTBE ve aktif TB açısından sorgulanabilir.

Kladribin, adenoazin deaminazı inhibe ederek etki eden sentetik bir pürin analogudur. En etkin olduğu hücre grubu bellek B hücreleri olmakla birlikte CD4 ve CD8 pozitif T hücre sayısını da azaltır (Türk Nöroloji Derneği, 2018; Jacobs BM, ve ark. 2018). Klinik çalışmalarda hiç TB olgusu bildirilmemiştir (Türk Nöroloji Derneği, 2018; Jacobs BM, ve ark. 2018). Sadece saçlı hücreli lösemi tanısı ile kladribin tedavisi alan bir olguda serebral tüberküloz gelişimi bildirilmiştir. Ancak bu olguda gelişen tüberkülozların mevcut lösemi hastalığına mı, kladribin tedavisine mi yoksa her iki durumun birlikteliğine mi bağlı olduğu ayrımı yapılamamıştır (Fonseca SB, ve ark. 2016). Ancak mevcut etki mekanizmasında T hücrelerini de et lemesi nedeniyle TB riskini artırabileceği düşünülebilir. TB enfeksiyonu açısından yüksek riskli bölgelerde yaşayan hastalar, LTBE ve aktif TB açısından sorgulanabilir.

Yukarıda belirtilen ilaçlardan Natalizumab ve Alemtuzumab kullanımına bağlı tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyonu gelişebileceğini bildiren olgu sunumları mevcut olup, bu tedavileri alan hasta gruplarında tüberküloz dışı mikobakteri enfeksiyon riski de akılda bulundurulmalıdır (de Masson A, ve ark. 2014; Hazara AM, ve ark. 2014; Saadeh CE ve Srkalovic G, 2008; Abad S, ve ark. 2003).

Tablo 2'de hangi ilaç grubunda LTBE taraması yapılması ve aktif TB açısından takip gerektiği özetlenmiştir.

Tablo 2: LTBE taraması yapılması ve aktif TB açısından takip gerektiren durumlar

	Etki mekanizması	TB Patogenezi üzerine etki	TB ile ilişkisini gösteren yayın	LTBE taraması ve aktif TB riski açısından takip
Monoklonal Antikorlar				
Natalizumab	Alfa-4 integrin antagonisti; inflamasyon bölgesine lökosit ve lenfosit göçünü engeller	OLASI	YOK	TB enfeksiyonu açısından yüksek riskli bölgelerde ÖNERİLİR*
Alentuzumab	CD52 yüzey belirteciye bağlanarak T ve B hücrelerinin selektif yıkımı	VAR	Kim SJ, ve ark.	ÖNERİLİR
Okrelizumab	CD20 proteinine bağlanarak hücre aracılı immüniteyi etkilemeden B hücre yıkımı	YOK	YOK	ÖNERİLMEZ [®]
Rituksimab	CD20 proteinine bağlanarak hücre aracılı immüniteyi etkilemeden B hücre yıkımı	YOK	YOK	ÖNERİLMEZ [®]
Kemoterapötik Ajanlar				
Mitoksantron	Topoizomeraaz inhibitörü; immünsupresif etkili	İmmünsupresif etkisi nedeniyle VAR	YOK	ÖNERİLİR**
Küçük Moleküllü Oral Tedaviler				
Fingolimod	Sfingozin-1-fosfat-1 reseptörlerinin modülasyonu; T hücrelerinin lenf dokusundan ayrılmasını engeller	OLASI	YOK	TB enfeksiyonu açısından yüksek riskli bölgelerde ÖNERİLİR*
Dimetil fumarat	Bilinmeyen bir mekanizma ile lenfositopenik, anti-inflamatuvar, nöroprotektif ve antioksidan etkili	OLASI	YOK	TB enfeksiyonu açısından yüksek riskli bölgelerde ÖNERİLİR*
Teriflunomid	Dihidroorotat dehidrogenaz inhibisyonu; T ve B lenfosit fonksiyonlarını baskılar	OLASI	David JE, ve ark.	TB enfeksiyonu açısından yüksek riskli bölgelerde ÖNERİLİR*

Kladribin	Adenozin deaminaz inhibisyonu; öncelikle B hücrelerini ve daha az olarak CD4 ve CD8 pozitif T hücre sayısını azaltır	OLASI	Fonseca SB, ve ark. Camus PH	TB enfeksiyonu açısından yüksek riskli bölgelerde ÖNERİLİR*
------------------	--	-------	------------------------------	---

*TB enfeksiyonu açısından dünya genelinde insidans ve mortalitenin en yüksek olduğu bölgeler, Afrika ve Güney Doğu Asya Bölgeleridir. Türkiye'de TB insidansı %14,6 olup, Dünya Sağlık Örgütü Raporuna göre Türkiye yüksek riskli ülkeler arasında değildir (WHO raporu, 2019). Bu konuda yapılmış çalışma sayısı yeterli olmadığı için, öneriler kanıt olarak uzman görüşü düzeyindedir.

**İmmüsupresif etkisi ve güvenlik çalışma verilerinin yeterli olmaması nedeniyle LTBE açısından tarama yapılması önerilir.

⁸Okrelizumab ve Rituksimab tedavisi için LTBE tarama önerileri ülkelerin uygulama rehberlerine göre farklılık gösterebilir.

Kaynaklar

- Abad, S., Gyan, E., Moachon, L., Bouscary, D., Sicard, D., Dreyfus, F., & Blanche, P. (2003). Tuberculosis due to Mycobacterium bovis after alemtuzumab administration. Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America, 37(2), e27-e28. <https://doi.org/10.1086/375690>
- Camus PH. The drug induced respiratory disease website. <https://www.pneumotox.com/effect/view/61/cladribine/6576/tuberculosis-pulmonary-extrapulmonary-reactivation-or-de-novo>. Accessed December 4, 2019.
- de Masson, A., Maillart, E., Veziris, N., Meyssonier, V., Papeix, C., & Caumes, E. (2014). Cavitary pulmonary disease in a patient treated with natalizumab. Presse Medicale (Paris, France: 1983), 43(9), 1009-1012. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2013.12.01>
- Epstein, D. J., Dunn, J., & Deresinski, S. (2018). Infectious Complications of Multiple Sclerosis Therapies: Implications for Screening, Prophylaxis, and Management. Open Forum Infectious Diseases, 5(8), ofy174. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy174>
- Epstein, D. J., Dunn, J., & Deresinski, S. (2018). Infectious Complications of Multiple Sclerosis Therapies: Implications for Screening, Prophylaxis, and Management. Open Forum Infectious Diseases, 5(8), ofy174. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofy174>
- Fonseca, S. B., de Oliveira, J. R., Gonçalves, C., & Lopes, V. (2016). Cerebral tuberculomas in a patient with hairy cell leukaemia treated with cladribine. BMJ Case Reports, 2016, bcr2016217279. <https://doi.org/10.1136/bcr-2016-217279>
- Fox, R. J., Miller, D. H., Phillips, J. T., Hutchinson, M., Havrdova, E., Kita, M., Yang, M., Raghupathi, K., Novas, M., Sweetser, M. T., Vigiotta, V., Dawson, K. T., & CONFIRM Study Investigators (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. The New England Journal of Medicine, 367(12), 1087-1097. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206328>
- Gold, R., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Giovannoni, G., Selmaj, K., Tornatore, C., Sweetser, M. T., Yang, M., Sheikh, S. I., Dawson, K. T., & DEFINE Study Investigators (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. The New England Journal of Medicine, 367(12), 1098-1107. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1114287>
- Hartung, H. P., Gonsette, R., König, N., Kwiecinski, H., Guseo, A., Morrissey, S. P., Krapf, H., Zwingers, T., & Mitoxantrone in Multiple Sclerosis Study Group (MIMS) (2002). Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: a placebo-controlled, double-blind, randomised, multicentre trial. Lancet (London, England), 360(9350), 2018-2025. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)12023-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)12023-X)

- Hauser, S. L., Bar-Or, A., Comi, G., Giovannoni, G., Hartung, H. P., Hemmer, B., Lublin, F., Montalban, X., Rammohan, K. W., Selmaj, K., Traboulsee, A., Wolinsky, J. S., Arnold, D. L., Klingelschmitt, G., Masterman, D., Fontoura, P., Belachew, S., Chin, P., Mairon, N., Garren, H., ... OPERA I and OPERA II Clinical Investigators (2017). Ocrelizumab versus Interferon Beta-1a in Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 376(3), 221-234. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1601277>
- Hazara, A. M., Edey, M., Roy, A., & Bhandari, S. (2014). Rapidly growing non-tuberculous mycobacterial infection in a renal transplant patient after alemtuzumab induction. *Transplant Infectious Disease: an Official Journal of the Transplantation Society*, 16(5), 847-852. <https://doi.org/10.1111/tid.12269>
- Jacobs, B. M., Ammoscato, F., Giovannoni, G., Baker, D., & Schmierer, K. (2018). Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 89(12), 1266-1271. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317411>
- Kim, S. J., Moon, J. H., Kim, H., Kim, J. S., Hwang, Y. Y., Intragumtornchai, T., Issaragrisil, S., Kwak, J. Y., Lee, J. J., Won, J. H., Reksodiputro, A. H., Lim, S. T., Cheng, A. L., Kim, W. S., & Kwong, Y. L. (2012). Non-bacterial infections in Asian patients treated with alemtuzumab: a retrospective study of the Asian Lymphoma Study Group. *Leukemia & Lymphoma*, 53(8), 1515-1524. <https://doi.org/10.3109/10428194.2012.659735>
- Liao, T. L., Lin, C. H., Chen, Y. M., Chang, C. L., Chen, H. H., & Chen, D. Y. (2016). Different Risk of Tuberculosis and Efficacy of Isoniazid Prophylaxis in Rheumatoid Arthritis Patients with Biologic Therapy: A Nationwide Retrospective Cohort Study in Taiwan. *PloS One*, 11(4), e0153217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0153217>
- Montalban, X., Hauser, S. L., Kappos, L., Arnold, D. L., Bar-Or, A., Comi, G., de Seze, J., Giovannoni, G., Hartung, H. P., Hemmer, B., Lublin, F., Rammohan, K. W., Selmaj, K., Traboulsee, A., Sauter, A., Masterman, D., Fontoura, P., Belachew, S., Garren, H., Mairon, N., ... ORATORIO Clinical Investigators (2017). Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 376(3), 209-220. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606468>
- Mulero, P., Caminero, A. B., Neri Crespo, M. J., Fernández-Herranz, R., & Téllez Lara, N. (2012). Latent tuberculosis seems not to reactivate in multiple sclerosis patients on natalizumab. *Journal of Neuroimmunology*, 243(1-2), 103-105. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2011.12.009>
- Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D. H., Phillips, J. T., Lublin, F. D., Giovannoni, G., Wajgt, A., Toal, M., Lynn, F., Panzara, M. A., Sandrock, A. W., & AFFIRM Investigators (2006). A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 354(9), 899-910. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044397>
- Saaddeh, C. E., & Srkalovic, G. (2008). Mycobacterium avium complex infection after alemtuzumab therapy for chronic lymphocytic leukemia. *Pharmacotherapy*, 28(2), 281-284. <https://doi.org/10.1592/phco.28.2.281>
- Sağlık Bakanlığı. Anti-TNF Kullanan Hastalarda Tüberküloz Rehberi, Ankara, 2016.
- Sağlık Bakanlığı. Tüberküloz Tanı ve Tedavi Rehberi, Ankara, 2019. ISBN: 978-975-590-717-8.
- Türk Nöroloji Derneği, Multiple Skleroz Tanı ve Tedavi Klavuzu, 2018, İstanbul, Galenos Yayınevi, 2018. ISBN: 978-605-89294-9-4.
- WHO raporu: Dünyada TB insidansının yüksek olduğu ülkeler. https://www.who.int/tb/publications/global_report/tb19_Report_country_profiles_15October2019.pdf?ua=1.

6

MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE İLACA BAĞLI AKCİĞER TOKSİTESİ

Dr. Şermin Börekçi

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Göğüs Hastalıkları Ana Bilim Dalı

MULTİPL SKLERÖZ TEDAVİSİNDE İLACA BAĞLI AKCİĞER TOKSİSİTESİ

Günümüzde birçok ilacın parankimal akciğer hastalıklarına neden olabileceği bilinmektedir (Fagan LN, ve ark. 2011). Akciğer toksisitesine neden olan ilaçların güncel bilgilerine geniş olarak www.pneumotox.com web sayfasından ulaşılabilir (Camus PH, 2020).

İlaçlara bağlı parankimal akciğer hastalıkları; kronik interstisyel akciğer hastalığı, hipersensitivite pnömonisi, bronşiolit obliterans organize pnömoni (BOOP) ve difüz alveoler hemoraji gibi farklı klinik, radyolojik ve patolojik özelliklerle karşımıza çıkabilir. Bir klinik durumun ilaçlara bağlı olduğunun söylenebilmesi için; 1) Hastanın ilaç kullanım öyküsü olmalı, 2) Mevcut ilacın bu klinik durumu yaptığı önceden belirtilmiş olmalı, 3) Diğer tanılar dışlanmalı, 4) İlacı kesince mevcut klinik durum düzelmeli, 5) İlacın tekrar başlanması ile aynı bulgular ortaya çıkmalıdır (Hanaoka M, 2018). Her hastada bu beş bulgu bir arada bulunmayabilir. Bu nedenle ilaç kullanan tüm hastalarda, olası bir ilaç toksisitesi akılda tutulmalı, kontrollerde detaylı anamnez alınmalı ve gerektiğinde ileri testlere geçilmelidir. Semptomlar öksürük şeklinde başlayabileceği gibi akut solunum yetmezliğine kadar değişik şekillerde de ortaya çıkabilir. Ayırıcı tanıda; enfeksiyonlar, kardiyojenik pulmoner ödem, kollajen doku hastalıklarının akciğer tutulumu, maligniteler ve olası diğer tanılar dışlanmalıdır.

Akciğer grafisi, solunum fonksiyon testleri, yüksek çözünürlüklü bilgisayarlı tomografi bulguları tanıya yardımcıdır. Radyolojik incelemede özgün bulgu olmamakla birlikte, bilateral buzlu cam görünümü, interlobüler septalarda kalınlaşma, retiküler opasiteler, konsolidasyon alanları, bronşektazi şeklinde lezyonlar görülebilir (Hanaoka M, 2018). Fonksiyonel olarak çoğu hastada total akciğer kapasitesinde (TLC), rezidüel volümde (RV), zorlu vital kapasitede (FVC) ve karbonmonoksit difüzyon kapasitesinde (DLco) düşme ile restriktif patern görülür. Zorlu vital kapasite 1. Saniye (FEV1) ve FEV1/FVC normal veya artmıştır. Tedavi öncesi akciğer fonksiyon testlerinin, özellikle DLco'nun ölçülmesi, takipler sırasında ortaya çıkacak ilaç toksisitesi tanısında yararlıdır.

Bronkoskopik inceleme, enfeksiyon ve malign hastalıkların ayırıcı tanısı amacıyla seçilmiş olgularda yapılır (Hanaoka M, 2018). Bronkoalveoler lavaj (BAL) bulguları ilaçlara bağlı akciğer hastalıkları için spesifik olmadığından tek başına kesin tanı için yeterli olmasa da mevcut alveolitın sitolojik özelliklerinin belirlenmesinde yardımcıdır. BAL'da akciğer enfeksiyonlarında tanı oranı %70-90, akciğer kanseri ve lenfomalarda %35-70'dir (Semenzato G ve Poletti V, 1992). Bu nedenle BAL, alternatif hastalıkların ayırıcı tanısı açısından yararlıdır. BAL'da CD4/CD8 lenfosit oranının düşük bulunması spesifik olmamakla birlikte ilaçlara bağlı akciğer hastalıklarını düşündürür (Meyer KC ve Raghu G, 2011). BAL örneklerinin kanlı olması alveoler hemoraji açısından tanıya yardımcıdır. Eozinofilik pnömonide BAL'da eozinofil sayısı %25'in üzerindedir. Transbronşiyal biyopsi bulguları nonspesifiktir, ayırıcı tanılar için yardımcı olabilir (Hanaoka M, 2018). Cerrahi biyopsi ile tanı koyma olasılığı yüksektir (Cockeril FR III, ve ark. 1985).

Tedavide; sebep olan ilacın kesilmesi ve destek tedavi önerilir. BOOP, eozinofilik

pnömoni ve hipersensitivite pnömonisinde semptomların gerilemesinde kortikosteroidlerin yararı vardır, ancak akciğer fibrozisi ve pulmoner vasküler hastalıklarda yararlı değildir.

Aşağıda, 8 immünsupresif tedaviye bağlı gelişen akciğer toksisitelerine ayrı ayrı değinilecektir.

Monoklonal Antikorlar: Natalizumab, Alemtuzumab, Okrelizumab

Kemoterapötik İlaçlar: Mitoksantron

Oral Küçük Moleküller: Fingolimod, Dimetilfumarat, Teriflunomid, Kladribin

Natalizumab: Natalizumaba bağlı sarkoidoz, lenfoproliferatif bozukluk ve pulmoner eozinofili geliştiğini gösteren olgu sunumları mevcuttur (Parisinos CA, ve ark. 2011; Poletti V, ve ark. 2013; Curto E, ve ark. 2016). Bu nedenle Natalizumab kullanan hastaların takibinde ortaya çıkan beklenmedik solunumsal yakınmalarda, klinik, radyolojik ve solunum fonksiyonları açısından ileri değerlendirme yapılmalıdır.

Alemtuzumab: Alemtuzumaba bağlı akut pnömonit, non-kardiyojenik pulmoner ödem, akut solunum sıkıntısı sendromu (ARDS), alveoler hemoraji, sarkoid benzeri granülomlar, lenfoproliferatif hastalık, pulmoner arteriyel hipertansiyon ve non spesifik interstisyel pnömoni tablosu ortaya çıkabileceğini gösteren olgu bildirimleri mevcuttur (Creelan B ve Ferber A, 2008; Blasco MR, ve ark. 2017; Yann K, ve ark. 2017; Myro AZ, ve ark. 2018; Willis MD, ve ark. 2018; Ghobrial IM, ve ark. 2003; Beaumier L, ve ark. 2017; Bianco A, ve ark. 2019). Ayrıca hava yollarını da etkileyerek bronkospazm ve aşırı duyarlılık reaksiyonlarına yol açabilir. Alemtuzumab kullanan hastaların takibinde, akciğer parankim tutulumunun farklı formlarının görülebileceği akılda tutulmalı, solunumsal yakınmaları olan hastalarda, klinik, radyolojik ve solunum fonksiyonları açısından ileri değerlendirme yapılmalıdır.

Okrelizumab: Okrelizumaba bağlı yetişkin yaş grubunda akciğer toksisitesi bildirilmemiştir.

Rituksimab: Rituksimaba bağlı, pnömonit, interstisyel pnömoni, hipersensitivite pnömonisi, alveoler hemoraji bildirilmiştir (Nishkantha A, ve ark. 2012; Kazuya S, ve ark. 2012; Adriano RT, ve ark. 2009; Gustavo AH, ve ark. 2008). Rituksimab kullanan hastaların takibinde akciğer parankim tutulumunun farklı formlarının görülebileceği akılda tutulmalı, solunumsal yakınmaları olan hastalarda, klinik, radyolojik ve solunum fonksiyonları açısından ileri değerlendirme yapılmalıdır.

Mitoksantron: Mitoksantrona bağlı interstisyel pnömonit ve onkoloji servisinde çalışan bir hemşirede maruziyete bağlı mesleksi astım bildirilmiştir (Matsukawa Y, ve ark. 1993; Tomlinson J, ve ark. 1999; Walusiak J, ve ark. 2002). Mitoksantron kullanan hastaların takibinde, akciğer parankim tutulumu olabileceği ve bronş aşırı duyarlılığı gelişebileceği akılda tutulmalıdır.

Fingolimod: Fingolimoda bağlı pnömonit gelişebileceği, astım hastalarında astım kontrolünün bozulabileceği ve bir olguda da ağır astım atağı bildirilmiştir (Bianco A, ve

ark. 2016; van Rossum JA, ve ark. 2014; Zecca C, ve ark. 2014). Özellikle fingolimod başlanacak astımlı olgularda, astım kontrolü ve ataklar yönünden dikkatli olunmalıdır.

Dimetilfumarat: Dimetilfumarata bağlı yetişkin yaş grubunda akciğer toksisitesi bildirilmemiştir (Camus PH, 2020).

Teriflunomid: Teriflunomid kullanımında, pnömoniyi de içine alan solunum yolu enfeksiyonları konusunda dikkatli olunması gerektiği uyarısı dışında, bildirilmiş bir diffüz parankimal akciğer hastalığı bulunmamaktadır (Camus PH, 2020).

Kladribin: Kladribin kullanımına bağlı ARDS tablosuna ilerleyen interstisyel pnömonit ve organize pnömoni olgusu bildirilmiştir (Feenstra JF, ve ark. 2004). Kladribin kullanan hastalarda nadir de olsa ağır pnömonit tablosu olabileceği akılda tutulmalıdır.

Tablo: MS tedavisinde kullanılan ilaçlara bağlı akciğer toksisiteleri

Neden Olduğu Akciğer Toksisitesi	
Monoklonal Antikorlar	
Natalizumab	Sarkoidoz (Parisinos CA, ve ark. 2011), lenfoproliferatif bozukluk (Poletti V, ve ark. 2013 ve pulmoner eozinofili (Curto E, ve ark. 2016).
Alemtuzumab	Akut pnömonit (Creelan B ve Ferber A, 2008), non-kardiyojenik pulmoner ödem (Blasco MR, ve ark. 2017), ARDS (Yann K, ve ark. 2017; Bianco A, ve ark. 2019), alveoler hemoraji (Myro AZ, ve ark. 2018; Bianco A, ve ark. 2019), sarkoidoz ve sarkoidoz benzeri granülomlar (Myro AZ, ve ark. 2018; Willis MD, ve ark. 2018), lenfoproliferatif hastalık (Ghobrial IM, 2003), pulmoner arteriyel hipertansiyon (Beaumier L, ve ark. 2017), Nonspesifik interstisyel pnömoni (NSİP) (Bianco A, ve ark. 2019).
Okrelizumab	Bildirilmiş bir tutulum bulunmamaktadır (Camus PH, 2020).
Ritüksimab	Pnömonit (Nishkantha A, ve ark. 2012), interstisyel pnömoni (Kazuya S, ve ark. 2012), hipersensitivite pnömonisi (Adriano RT, ve ark. 2009), alveoler hemoraji (Gustavo AH, ve ark. 2008).
Kemoterapötik Ajanlar	
Mitoksantron	İnterstisyel pnömonit (Matsukawa Y, ve ark. 1993; Tomlinson J, ve ark. 1999), mesleksi astım (Walusiak J, ve ark. 2002).
Küçük Moleküllü Oral Tedaviler	
Fingolimod	Pnömonit (Bianco A, ve ark. 2016), bozulmuş astım kontrolü (van Rossum JA, ve ark. 2014), ağır astım atağı (Zecca C, ve ark. 2014).
Dimetilfumarat	Bildirilmiş bir tutulum bulunmamaktadır (Camus PH, 2020).
Teriflunomid	Bildirilmiş bir tutulum bulunmamaktadır (Camus PH, 2020).
Kladribin	ARDS tablosuna ilerleyen interstisyel pnömonit, organize pnömoni (Feenstra JF, ve ark. 2004).

Kaynaklar

- Arulkumaran, N., Suleman, R., Cecconi, M., Kiely, P., & Chua, F. (2012). Rituximab associated pneumonitis in antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Journal of Clinical Rheumatology: Practical Reports on Rheumatic & Musculoskeletal Diseases*, 18(1), 39-41. <https://doi.org/10.1097/RHU.0b013e31823ee5bf>
- Beaumier, L., Chanoine, S., Camara, B., Pison, C., & Bedouch, P. (2017). Alemtuzumab and de novo pulmonary arterial hypertension: A potential association? *The Journal of Heart and Lung Transplantation: the Official Publication of the International Society for Heart Transplantation*, 36(3), 370-371. <https://doi.org/10.1016/j.healun.2016.10.013>
- Bianco, A., Mari, P. V., Larici, A. R., Lucchini, M., Nociti, V., Losavio, F. A., De Fino, C., Cicchetti, G., Coraci, D., Richeldi, L., & Mirabella, M. (2020). Alemtuzumab-induced lung injury in multiple sclerosis: Learning from adversity in three patients. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 37, 101450. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2019.101450>
- Bianco, A., Patanella, A. K., Nociti, V., De Fino, C., Lucchini, M., Savio, F. L., Rossini, P. M., & Mirabella, M. (2016). Severe dyspnoea with alteration of the diffusion capacity of the lung associated with fingolimod treatment. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 9, 11-13. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2016.06.005>
- Blasco, M. R., Ramos, A., Malo, C. G., & García-Merino, A. (2017). Acute pneumonitis and pericarditis related to alemtuzumab therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Journal of Neurology*, 264(1), 168-169. <https://doi.org/10.1007/s00415-016-8306-x>
- Camus PH. The drug induced respiratory disease website. <https://www.pneumotox.com/drug/index/>
- Cockerill, F. R., 3rd, Wilson, W. R., Carpenter, H. A., Smith, T. F., & Rosenow, E. C., 3rd (1985). Open lung biopsy in immunocompromised patients. *Archives of Internal Medicine*, 145(8), 1398-1404.
- Creelan, B., & Ferber, A. (2008). A fatal case of alemtuzumab-associated interstitial pneumonitis. *American Journal of Therapeutics*, 15(1), 82-84. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e3181400395>
- Curto, E., Munteis-Olivas, E., Balcels, E., & Domínguez-Álvarez, M. M. (2016). Pulmonary eosinophilia associated to treatment with natalizumab. *Annals of Thoracic Medicine*, 11(3), 224-226. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.185762>
- Fagan, N. L.; Foral, P. A.; Malesker, M. A.; Morrow, L. E. (2011). Therapeutic Update on Drug-Induced Pulmonary Disorders. *U.S. Pharmacist*, 2011, 36(7):HS3-HS8. <http://hdl.handle.net/10504/111694>
- Feenstra, J. F., Hickey, B. P., & Blackwell, E. A. (2004). Acute respiratory failure associated with cladribine pneumonitis. *Internal Medicine Journal*, 34(9-10), 583-584. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2004.00682.x>
- Ghobrial, I. M., Otteman, L. A., & White, W. L. (2003). An EBV-positive lymphoproliferative disorder after therapy with alemtuzumab. *The New England Journal of Medicine*, 349(26), 2570-2572. <https://doi.org/10.1056/NEJM200312253492622>
- Hanaoka, M., Nakamura, H., & Aoshiba, K. (Eds.). (2017). *Drug-Induced Lung Injury*. Springer. <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/978-981-10-4466-3.pdf>
- Heresi, G. A., Farver, C. F., & Stoller, J. K. (2008). Interstitial pneumonitis and alveolar hemorrhage complicating use of rituximab: case report and review of the literature. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 76(4), 449-453. <https://doi.org/10.1159/000104866>
- Matsukawa, Y., Takeuchi, J., Aiso, M., Hagiwara, T., Hayama, T., Ohshima, T., Horie, T., & Kitami, Y. (1993). Interstitial pneumonitis possibly due to mitoxantrone. *Acta Haematologica*, 90(3), 155-158. <https://doi.org/10.1159/000204399>
- Meyer, K. C., & Raghu, G. (2011). Bronchoalveolar lavage for the evaluation of interstitial lung disease: is it clinically useful?. *The European Respiratory Journal*, 38(4), 761-769. <https://doi.org/10.1183/09031936.00069509>

- Myro, A. Z., Bjerke, G., Zarnovicky, S., & Holmøy, T. (2018). Diffuse alveolar hemorrhage during alemtuzumab infusion in a patient with multiple sclerosis: a case report. *BMC Pharmacology & Toxicology*, 19(1), 75. <https://doi.org/10.1186/s40360-018-0267-5>
- Parisinos, C. A., Lees, C. W., Wallace, W. A., & Satsangi, J. (2011). Sarcoidosis complicating treatment with natalizumab for Crohn's disease. *Thorax*, 66(12), 1109-1110. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.155762>
- Poletti, V., Ravaglia, C., Tomassetti, S., Gurioli, C., Casoni, G., Asioli, S., Dubini, A., Piciucchi, S., & Chilosi, M. (2013). Lymphoproliferative lung disorders: clinicopathological aspects. *European Respiratory Review: an Official Journal of the European Respiratory Society*, 22(130), 427-436. <https://doi.org/10.1183/09059180.00004313>
- Rosenow E. C., 3rd (1972). The spectrum of drug-induced pulmonary disease. *Annals of Internal Medicine*, 77(6), 977-991. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-77-6-977>
- Sato, K., Nagai, T., Izumi, T., Ohmine, K., Ozaki, K., Muroi, K., & Ozawa, K. (2012). Rituximab-induced interstitial pneumonia due to CD8-positive T cell infiltration. *Acta Haematologica*, 128(2), 107-109. <https://doi.org/10.1159/000338259>
- Semenzato, G., & Poletti, V. (1992). Bronchoalveolar lavage in lung cancer. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 59 Suppl 1, 44-46. <https://doi.org/10.1159/000196105>
- Tomlinson, J., Tighe, M., Johnson, S., Stone, R., Nicholson, A. G., & Rule, S. (1999). Interstitial pneumonitis following mitoxantrone, chlorambucil and prednisolone (MCP) chemotherapy. *Clinical Oncology (Royal College of Radiologists (Great Britain))*, 11(3), 184-186. <https://doi.org/10.1053/clon.1999.9038>
- Tonelli, A. R., Lottenberg, R., Allan, R. W., & Sriram, P. S. (2009). Rituximab-induced hypersensitivity pneumonitis. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases*, 78(2), 225-229. <https://doi.org/10.1159/000163069>
- van Rossum, J. A., Looysen, E. E., Daniels, J. M., & Killestein, J. (2014). Fingolimod-induced asthma deterioration in a patient with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 20(13), 1792-1793. <https://doi.org/10.1177/1352458514531844>
- Walusiak, J., Wittczak, T., Ruta, U., & Palczynski, C. (2002). Occupational asthma due to mitoxantrone. *Allergy*, 57(5), 461. <https://doi.org/10.1034/j.1398-9995.2002.13455.x>
- Willis, M. D., Hope-Gill, B., Flood-Page, P., Joseph, F., Needham, E., Jones, J., Coles, A., & Robertson, N. P. (2018). Sarcoidosis following alemtuzumab treatment for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 24(13), 1779-1782. <https://doi.org/10.1177/1352458518790391>
- Yann, K., Jackson, F., Sharaf, N., Mihalova, T., Talbot, P., Rog, D., & Pace, A. (2017). Acute respiratory distress syndrome following alemtuzumab therapy for relapsing multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 14, 1-3. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2017.03.001>
- Zecca, C., Caporro, M., Györik, S., & Gobbi, C. (2014). Life-threatening asthma attack during prolonged fingolimod treatment: case report. *Patient Preference and Adherence*, 8, 987-989. <https://doi.org/10.2147/PPA.S65708>

7

ANTİ CD20 MONOKLONAL ANTİKOR TEDAVİLERİ İLE ORTAYA ÇIKAN HİPOGAMMAGLOBULİNEMİNİN ENFEKSİYON OLUŞUMUNA ETKİSİ

Dr. Cansu Göncüoğlu

Selçuk Üniversitesi Eczacılık Fakültesi

Dr. Aslı Tuncer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

ANTI CD20 MONOKLONAL ANTİKOR TEDAVİLERİ İLE ORTAYA ÇIKAN HİPOGAMMAGLOBULİNEMİNİN ENFEKSİYON OLUŞUMUNA ETKİSİ

Giriş

Anti-CD20 monoklonal antikorlar, santral sinir sistemi demiyelinizan hastalıklarının tedavisinde son yıllarda yaygın şekilde kullanılmaktadır. Bu ilaçlar, daha uzun süreden beri lenfoproliferatif bozukluklar ve farklı otoimmün hastalıkların tedavisinde uygulanmaktadır. B hücrelerinin üzerinde yer alan CD20 reseptörlerine bağlanarak antikor bağımlı hücre aracılı sitotoksiste, kompleman bağımlı sitotoksiste ve B hücre apoptozuna neden olurlar. Rituksimab, okrelizumab ve ofatumumabı içeren bu grup ilaçların farklı farmakokinetik özellikleri bulunmaktadır.

Hipogammaglobulinemi (HGG) yan etkisine ait en önemli bilgiler, rituksimabın farklı lenfoproliferatif hastalıklar ve Romatoid Artrit (RA) ile Sistemik Lupus Eritomatozis (SLE) gibi farklı otoimmün romatolojik hastalıklarda kullanımına ait verilerden gelmektedir. Bu derlemede, santral sinir sistemi demiyelinizan hastalıklarının tedavisinde kullanılan Anti-CD20 tedavilerinin HGG yan etkisine odaklanılmıştır.

Semptomatik HGG, Casulo ve arkadaşları tarafından, tedavinin ilk 6 ayı içerisinde ortaya çıkan, immünglobulin replasman tedavisi gerektiren ve nötropeninin eşlik etmediği, iki veya daha fazla sayıda enfeksiyon gelişimi olarak tanımlanmıştır. HGG'nin 6 aydan uzun sürdüğü durumlar ise 'kalıcı HGG' olarak adlandırılmıştır. Otoimmün hastalıklarda HGG, hastalığa bağlı inflamasyon, glukokortikoid kullanımı ve immünomodülatör ilaçlar ile ilişkili olabilmektedir. Genellikle HGG, immünglobulin (İg) G seviyesi <6 g/L olarak tanımlanmaktadır. Farklı çalışmalarda bu kesim noktasının farklılık gösterdiği gözlemlenmiştir. HGG'yi İgG <7 g/L veya <5,65 g/L olarak tanımlayan çalışmalar da bulunmaktadır.

Etki Mekanizması

Anti-CD20 tedavileri periferel kanda hızlı ve geçici CD20 pozitif B hücre baskılanmasını indüklerken, kemik iliği, dalak ve lenf nodları gibi diğer dokularda CD20 baskılanması oldukça az miktarda olmaktadır. Bu eliminasyon ile CD20 pozitif B lenfositleri, periferel sirkülasyondan 6-12 ay kadar uzak kalabilir. CD20 ifadesine sahip olmadıkları için, kök hücreleri, plazmablastlar ve farklılaşmış antikor üreten plazma hücreleri bu eliminasyondan kurtulurlar.

Otoantikor üreten plazma hücrelerine dönüşebilen olgun CD20 pozitif B lenfositlerinin kan plazmasından uzaklaştırılması, Anti-CD20 tedavilerinin ana etkisi olarak kabul edilir. Bu nedenle, otoantikorların patogeneizde önemli olduğu Nöromyelitis Optika Spektrum Hastalığı (NMOSD), RA, SLE gibi otoimmün hastalıklarda Anti-CD20 tedavileri kullanılabilmektedir. B ve T hücreleri arasındaki yakın ilişki nedeniyle, B hücre depresyon tedavileri, dolaylı olarak T lenfositlerin belirli alt gruplarının azalmasıyla da sonuçlanabilmektedir.

B hücre hedefli tedaviler sırasında veya sonrasında klinik olarak anlamlı İg düşüklüğünün ortaya çıkabileceği bildirilmiştir. İg'lerin 3 önemli rolü bulunmaktadır:

- Doğrudan bağlanma ile yabancı antijenlerin nötralizasyonu
- Antijenlerin fagositoz yapan hücreler tarafından daha kolay yok edilebilen bir forma dönüştürülmesi
- Antijen yıkımını kolaylaştıran kimyasalların salınımını tetiklemek

İmmünglobulin ailesi içinde İgG, İgA, İgM, İgD, İgE olmak üzere 5 birim bulunmaktadır. Aşağıdaki tabloda bu immünglobulinlerin isimleri, normal serum değerleri ve yarı ömürleri özetlenmiştir (Tablo 1).

Tablo 1: İmmünglobulin alt tiplerinin serum değerleri ve yarı ömürleri

İmmünglobulin alt tipi	Yetişkinler için normal serum değeri, ortalama (95% GA), g/L	Yarı ömür (gün)
İgG	9,94 (6,39-13,49)	21
İgM	1,56 (0,56-3,52)	10
İgA	1,71 (0,70-3,12)	6
İgE	0,00001 (0-0,00012)	2
İgD	0-0,4	3

GA: Güven aralığı

Anti-CD20 Tedavileri Kaynaklı Hipogammaglobulineminin Epidemiyolojisi

Romatolojik ve farklı multisistemik otoimmün hastalıklara ait çalışmalarda, HGG insidansının hastalığa da bağlı olarak %10-50 arasında değiştiği gösterilmiştir. Ancak bu çalışmaların çoğu retrospektiftir ve bazı durumlarda kombine kullanılan diğer immünsupresanların olabileceği ve bu durumun HGG oluşumunu etkileyebileceği akılda tutulmalıdır. Sistemik otoimmün hastalığı olan ve rituksimab ile tedavi edilen 243 hastanın 42 ay boyunca takip edildiği çalışmada, 63 (%26) hastada orta veya şiddetli HGG (İgG <5 g/L) meydana gelmiştir. Ancak, olguların %50'sinde bu düşüklüğün geçici olduğu ve kendiliğinden düzeldiği görülmüştür. Olguların %4,2'sinde ise İgG replasmanı gerekmiştir. Rituksimab kullanan SLE hastalarında, HGG prevalansı %14,9 ile 26,3 arasında değişmektedir.

Non-Hodgkin lenfoma tanısı olan ve tedaviden önce İgG seviyeleri normal aralıkta olan 179 hastanın, rituksimab sonrasında %38,5'inde HGG görülmüştür. İgA eksikliği %33,5 ve İgM eksikliği %61,5 hastada görülmüştür. Tedavi sonrasında ortaya çıkan HGG'si olan hastaların %80'inde birden fazla İg alt biriminde düşüklük izlenmiştir. Hastaların %49'unda ise 3 alt birimde de düşüklük izlenmiştir.

İzlem süresi 11 yıl olan ve RA hastalarını içeren bir çalışmada (n=3595), rituksimab alan hastaların %4'ünde uzamış İgG düşüklüğü bildirilirken, %24'ünde düşük İgM seviyeleri izlenmiştir. Bu çalışmada hastalarda artmış enfeksiyon oranı bildirilmemiş ancak, HGG varlığının enfeksiyonun şiddetini artırdığı gösterilmiştir. %2'lik oranla en sık karşılaşılan enfeksiyon alt solunum yolu enfeksiyonlarıdır. 13 yıllık gerçek yaşam çalışmasında rituksimab tedavisi alan 105 hastanın %43,4'ünde HGG geliştiği,

hastaların İgG, İgM ve İgA değer ortalamalarının takip süresince anlamlı şekilde düştüğü gösterilmiştir.

Okrelizumab etkinlik ve güvenilirliğinin değerlendirildiği bir Faz 3 çalışmasında, okrelizumab ve plasebo grupları İgG ve İgA düşüklüğüne neden olmaları bakımından karşılaştırılmış ve grupların benzer olduğu görülmüştür. İgM seviyeleri bakımından gruplar kıyaslandığında ise okrelizumab grubunda İgM düşüklüğü olan daha fazla sayıda hasta olduğu görülmüş, ancak bu durum ciddi enfeksiyonlar ile ilişkilendirilmemiştir. Okrelizumab kullanan hastaların çok az bir kısmında (%1,9) ilaç antikoru gelişirken, bellek B hücrelerinin beklenenden daha erken ortaya çıkması nedeniyle doz aralıkları daha kısa olan hastalarda, semptomatik enfeksiyon riski daha yüksek bulunmuştur. Bu durum, rituksimab doz aralıklarının uzatılmasının güvenliklerini artırabileceğini düşündürmektedir.

Hipogammaglobulinemi Gelişiminde Risk Faktörleri

Farklı otoimmün hastalık tanısı almış hastaların dahil edildiği bir çalışmaya göre, anti-CD20 monoklonal Ab tedavisi alan hastaların (n=142) %28,2'sinde hafif (5 ile 7 g/L arasında), %46,5'inde orta (3 ile 5 g/L arasında) ve %25,4'ünde şiddetli HGG (<3 g/L) görülmüştür. Aynı çalışmada, rituksimab öncesinde siklofosfamid kullanımı, tedavinin ilk 12 ayında daha düşük İgG'ye sahip olma, rituksimab tedavisinin ilk 12 ayında prednizolon kullanımı ve kadın cinsiyet olması, orta şiddette HGG gelişimi için artmış riskle ve İg replasman tedavisi gerektirme durumu ile ilişkili bulunmuştur. Bu bilgiler yaş değişkeni bakımından standardize edildiğinde ise sadece rituksimab öncesi mikofenolat mofetil kullanımı HGG gelişimi açısından riskli bulunmuştur. Benzer şekilde antikonvülzanlar, kortikosteroidler ve biyolojik tedaviler gibi bir dizi ilacın HGG riskini artırdığı bildirilmiştir. Toplam oral prednizolon maruziyeti ile İgG konsantrasyonu arasında zayıf bir negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir, ancak bu ilişkinin hastalık şiddeti ve birlikte kullanılan ilaçlar gibi diğer faktörlerden bağımsız olup olmadığı açık değildir. Diğer taraftan rituksimab tedavisi öncesinde düşük (<8 g/L) İgG seviyesine sahip olmanın HGG gelişimini öngörebileceği bildirilmiştir.

Bir başka çalışmada, rituksimab tedavisi alan hastalarda erkek cinsiyet olma, rituksimab kullanımından 6 ay önce ciddi enfeksiyon geçirmiş olma ve kanser hastası olmanın enfeksiyon riskini artırdığı saptanmıştır. Ayrıca rituksimab öncesi düşük İgG seviyesine sahip olması ve 4 ay veya daha uzun süre İgG düşüklüğünün devam etmesi, artmış ciddi enfeksiyon riski ile ilişkili bulunmuştur. Çok değişkenli analizlerde, rituksimab başlandığı sırada, daha düşük CD4 lenfosit sayısına sahip olma, daha fazla yan etki ile ilişkili bulunmuştur. Semptomatik HGG gelişen hastaların %78'inde İgG, İgA, İgM alt tiplerinin hepsinde düşüklük görülmüştür.

Hipogammaglobulinemi gelişen birçok olgu, bu durumu hafif atlatmakla birlikte, bazı hastalarda İg tedavisi gerektiren ciddi durumlarla da karşılaşabilmektedir. Rituksimab tedavisi sonrası ortaya çıkan kalıcı HGG'nin, tedavi başlangıcında düşük İg seviyesi, kronik akciğer veya diyabet hastalığı varlığı, düşük CD19 seviyesi, uzun süre rituksimab tedavisi, diğer immünsüpresiflerle kombine rituksimab tedavisi alma ve ileri yaş ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Prospektif bir çalışmaya göre ise (n=38), rituksimab

tedavisi sonrası semptomatik enfeksiyon riskini açıklayan değişkenler; üriner disfonksiyon, doz aralıkları ve İgG seviyeleri ile üriner disfonksiyon arasındaki etkileşim olarak bulunmuştur. Rituksimab sonrası HGG gelişimini ise erkek cinsiyet ve önceki immünsupresif tedavinin öngörebileceği bildirilmiştir.

Özetle, B hücre hedefli tedaviler sırasında veya sonrasında klinik olarak anlamlı HGG gelişimini kolaylaştıran faktörler; önceden var olan düşük İgG seviyesi ve önceki ve/veya eşzamanlı immünsupresif tedaviler olarak belirlenmiştir. Birkaç çalışma, rituksimab tedavisinden önce başlangıçtaki İgG seviyesinin, HGG gelişiminin en önemli belirleyicisi olduğunu bildirmiştir. HGG riskinin altta yatan otoimmün hastalıktan etkilendiği görülmektedir. Örneğin RA ile karşılaştırıldığında ANCA ile ilişkili vaskülitte risk artışı görülmektedir; ancak bu çıkarım sınırlı gözlemlere dayanmaktadır. HGG olgularında İgM düşüklüğü, İgG düşüklüğünden daha sık görülmektedir. Rituksimab ile yapılan çalışmada, 1. siklustan sonra ($1 \text{ g/m}^2 \times 2 \text{ doz}$) İgM ve İgG seviyeleri yakın saptanırken, 5. siklustan sonra İgM düşüklüğü İgG düşüklüğünden daha fazla olmaktadır.

Multipl Skleroz ve Nöromyelitis Optika Spektrum Hastalığı'nda B Hücre Tedavileri Sonrası Oluşan Hipogammaglobulinemi ve Enfeksiyonlar

Anti CD20 tedavileri sonrasında, tedavi öncesi maruz kalınan antijenlere karşı hümmoral bağışıklık tepkisi azalırken, tedavi sırasında maruz kalınan antijene verilen yanıt da azalabilmektedir. B hücrelerinin baskılanması, antijen sunan hücre fonksiyonlarında, CD4+ T hücre ve diğer T hücre yanıtlarında farklılıklar meydana getirebilmektedir.

Gerçek yaşam datalarında okrelizumaba ait tek bir doz şeması uygulanırken, literatürde rituksimaba ait farklı uygulamalar mevcuttur. Gerçek yaşam verilerinde rituksimab 2 hafta arayla 2 kez 1000 mg intravenöz olarak uygulanırken farklı uygulama şemaları da bulunmaktadır. Yayınlamakta olduğumuz kılavuzun farklı bölümlerinde bu ilaçların yan etkisi olarak ortaya çıkabilecek enfeksiyonlar ayrıntılı olarak anlatılmıştır. Salzer ve arkadaşlarının çalışmasına göre rituksimab ile tedavi edilen 822 MS hastasının %3'ünde İgG seviyeleri normal değerlerin altında ($<6,2 \text{ g/L}$) bulunmuştur. Ayrıca 500 ve 1000 mg rituksimab kullanan hastalar incelenmiş ve bu iki grubun arasında İgG seviyeleri bakımından fark bulunmamıştır. NMOSD hastalarında ise 15 hastanın 11'inde (%73) HGG gelişmiş (İgG $<7 \text{ g/L}$), 3 hastada ise ağır HGG ortaya çıkmıştır.

Vollmer ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada rituksimab tedavisi alan hastalarda HGG gelişen döneme kadar geçen süre ortalama 44,8 ay olarak bulunmuştur. Düşük İgG değerlerine sahip hastaların çoğunda ciddi bir enfeksiyon olmamasına rağmen, HGG varlığının enfeksiyon olasılığını önemli ölçüde artırdığı bildirilmiştir. Enfeksiyon olasılığı üzerinde, düşük İgG değerlerine ($<5 \text{ g/L}$) sahip olmanın etkisi, lenfopeninin ($<500 \text{ hücre/mm}^3$) etkisinden daha belirgindir. İgG düzeylerinin ve lenfosit sayılarının klinik risk faktörleriyle birlikte izlenmesi, klinisyenlerin tedaviyi bireyselleştirmesine ve ciddi enfeksiyon riskini azaltmasına olanak sağlayabilir. İgG değerlerinin zamanla azalması, kümülatif doza bağımlı bir yanıt olarak düşünülmüştür. Bu gözlem, daha yüksek doz veya birden fazla rituksimab infüzyonunun, HGG riski artışı ile ilişkili olduğunu gösteren lenfoma ve RA popülasyonlarında yürütülen çalışmalar ile

tutarlıdır. Önceki immünsupresyon/kemoterapiye maruz kalma ve NMOSD tanısı da düşük İgG değerleri ile ilişkilidir.

Aquaporin-4 ya da MOG antikor pozitif hastalarda, rituksimab öncesi İgG düşüklüğü oranı %6 iken, 17 ay rituksimab tedavisinden sonra bu oran %58'e çıkmıştır. İgM düşüklüğü ise rituksimab öncesi %2 iken, 13 aylık tedaviden sonra %46'ya ulaşmıştır. Bu farklar istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. İgA seviyeleri ise tedavi öncesi ve sonrası değişmeden kalmıştır. Bu çalışmada rituksimab ile indüklenen HGG ve üriner yol enfeksiyonları arasında ilişki bulunmuştur.

Geniş bir örnekleme yapılan bir çalışmaya göre (n=4479); rituksimab tedavisi alan hastaların %28,2'sinde hospitalizasyon gerektiren şiddetli enfeksiyon görülmüş ve bu enfeksiyonların çoğu rituksimab tedavisinin ilk 3-6 ayında izlenmiştir. Ancak enfeksiyonun herhangi bir zamanda ortaya çıkabileceğine dikkat çekilmektedir. Bu enfeksiyon oranları, romatolojik, immün veya hematolojik hastalığı olan hastalar arasında anlamlı bir farklılık göstermemiştir. Bir başka çalışmada da rituksimab sonrası 6 aydır HGG'si olan hastalarda enfeksiyon riskinin 3 kat arttığı gösterilmiştir. Aguiar ve arkadaşları, HGG kohortunda şiddetli enfeksiyon prevalansını %7 olarak bildirmişlerdir.

Cortazar ve arkadaşları, 239 ANCA-ilişkili vaskülit hastasını değerlendirmiş ve rituksimab indüksiyon tedavisi sırasında, idame tedavisine göre daha yüksek oranda ciddi enfeksiyona rastlandığını bildirmiştir. Rituksimab uygulaması sonrası HGG kinetikleri henüz netleştirilememesine rağmen, İgM düşüşünün İgG düşüşünden önce olabileceği gözlenmiştir. Rituksimab tedavisinin başlangıcında ortaya çıkan HGG multifaktöriyel (aktif hastalık veya tedaviler) ve geçici olma eğilimindeyken, geç başlangıçlı HGG'nin daha kalıcı olduğu ve uzamış B hücre baskılanması ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. HGG'si olan hastalarda, olmayanlara göre ciddi enfeksiyon yaşama olasılığı daha yüksek bulunmuştur. Evangelatos ve arkadaşları tarafından, hastalarda uzun süre boyunca İgG <1 g/L veya İgM <0,2 g/L olması, tekrarlayan ve yaşamı tehdit eden enfeksiyonlarla ilişkili bulunduğu, İgG düzeylerinin 5 g/L'nin üzerinde tutulması önerilmiştir. Marcinno ve arkadaşlarının yürüttüğü çalışmaya göre ise, rituksimab kullanımı NMOSD hastalarında yılda 0,42 g/L İgG, 0,08 g/L İgA ve 0,07 g/L İgM düşüşüne neden olmuştur. Ayrıca, hastalarda İgG düşüklüğü, İgA ve İgM düşüklüğü ile de ilişkili bulunmuştur.

Hipogammaglobulinemi varlığının, enfeksiyon gelişimini kolaylaştırdığını savunan bu çalışmaların aksine, HGG'nin enfeksiyon gelişimi üzerine bir etkisinin olmadığını savunan çalışmalar da bulunmaktadır. Reddy ve arkadaşları, HGG ile enfeksiyon riski arasında bir ilişki bulamazken, hafif, orta ve şiddetli HGG'si olan hastalar enfeksiyon oranları bakımından benzer bulunmuştur. Shah ve arkadaşları tarafından yürütülen tek merkezli retrospektif çalışmada, rituksimab ile tedavi edilen ANCA-ilişkili vaskülit hastalarında HGG'nin yaygın olduğu gösterilmiştir (>%50). ANCA-ilişkili vaskülit hastalarının %57'si enfeksiyon geçirmiş ve %13'ü hastaneye yatmışken, RA hastalarında, rituksimab kaynaklı HGG nadirdir. ANCA-ilişkili vaskülit ve RA hastaları arasındaki bu farkın, ileri yaş, diğer immünsupresif ilaçların eşzamanlı kullanımı veya ANCA-ilişkili vaskülitte karakterize edilmemiş B hücre disfonksiyonu ile ilişkili

olabileceği düşünülmüştür. HGG tipi altta yatan hastalığa göre farklılık gösterebilir; RA hastalarında çoğunlukla İgM düşüklüğü gözlenirken, ANCA-ilişkili vaskülit ve hematolojik malignitesi olan hastalarda İgG ve İgA düşüklüğü daha belirgindir. İgG değerleri <5 g/L olan hastalarda, hastaneye yatış, uzatılmış doz antibiyotik veya intravenöz antibiyotik gerektiren enfeksiyon riski 3 kat daha fazladır.

Okrelizumab ile tedavi edilen RRMS hastalarının interferon beta kullananlara göre daha sık enfeksiyon yaşadıkları bildirilmiştir. Üst solunum yolu, alt solunum yolu, herpes zoster ve herpes simplex enfeksiyonları da okrelizumab grubunda daha yüksek bulunmuştur. Primer progresif MS grubunda yapılan çalışmalarda da okrelizumab grubu plasebo grubuna göre daha sık enfeksiyon yaşamıştır. Tek merkezli retrospektif bir çalışmada, okrelizumab ile tedavi edilen 128 hastanın %8,5'inde İgG seviyesi 6 g/L'nin altında bulunmuştur, ancak İg seviyeleri ile enfeksiyon arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Faz 3 çalışmalarında (ASCLEPIOS I ve II) enfeksiyon oranı ofatumumab grubunda %51,6 ve teriflunomid grubunda %52,7 olarak bildirilmiştir. Gruplardaki hastaların sırasıyla %2,5 ve %1,8'inde ciddi enfeksiyonlar gözlenirken, her iki grupta da fırsatçı enfeksiyon tespit edilmemiştir.

Hipogammaglobulineminin Tedavisi

İmmünglobulin replasman tedavisinin (İgRT) amacı, enfeksiyon oranını düşürmek ve yeterli İg seviyelerine ulaşmaktır. Farklı branşlardan uzmanlar içeren 'The Taskforce Committee', Delphi konsensusu oluşturmuş ve tedavi ile ilgili önerilerde bulunmuştur. Buna göre:

- İg seviyeleri, B hücre hedefli tedaviler başlamadan önce ölçülmeli ve B hücre hedefli tedaviler süresince ve tedaviyi bıraktıktan en az bir yıl sonrasına kadar 6-12 ayda bir tekrarlanmalıdır.
- Düşük İgG seviyesi, B hücre hedefli tedavilere başlamak veya devam etmek için mutlak bir kontrendikasyon oluşturmamaktadır.
- Karar, bireyselleştirilmiş bir fayda-risk analizine dayanmalıdır.

Rituksimab Consensus Expert Committee, hastalarda ortaya çıkan immün yetmezliğin rituksimab kaynaklı olup olmadığını belirlemek için, rituksimab tedavisi başlamadan ve her kürden önce İgG seviyelerinin ölçülmesini önermiştir. Bununla birlikte, retrospektif bir çalışmada rituksimab tedavisi alan hastaların %84,5'inin, tedavi öncesi İg seviyelerinin ölçülmediği tespit edilmiştir. B hücre hedefli tedavilere bağlı HGG'de, İgRT'nin başlangıç dozu 0,4 g/kg/ ay olmalıdır. İgRT dozu klinik yanıt, İgG seviyelerine, enfeksiyon sıklığına ve bireysel hasta faktörlerine göre ayarlanmalıdır. İgG replasman tedavisi intravenöz olarak her 3-4 haftada bir veya subkütan olarak 1-2 haftada bir verilebilir. Uygulama yolu için, hasta tercihi, komorbiditeleri ve ilacın ulaşılabilirliği hesaba katılmalıdır. İntravenöz uygulama yerine subkütan uygulamanın, maliyeti ve potansiyel yan etkileri azalttığı gösterilmiş, etkinlikleri ise benzer bulunmuştur. İgRT'nin kesilme kararında, İgRT'nin etkinliği, tolere edilebilirliği ve

olumsuz etkileri değerlendirilmelidir. İgRT'nin yan etki sıklığı %5'ten az olmakla birlikte akut renal yetmezlik ve tromboembolizme neden olabilmektedir.

Mevcut kanıt olmamasına rağmen, B hücre hedefli tedavilerinin neden olduğu semptomatik HGG'de, İgRT ile birlikte antibiyotik profilaksisine de başlanabilir. Bir çalışmada, antibiyotik profilaksisi, 142 hastanın %37'sinde, İgRT ise %20'sinde uygulanmıştır. Bu tedavinin ardından enfeksiyon oranları düşmüş, ancak şiddetli enfeksiyon oranlarında değişiklik olmamıştır. İgG seviyelerinin ciddi şekilde baskılanması (<2 veya 1 g/L), İgG replasmanı için diğer kriterlere bakılmaksızın endikasyon oluşturmaktadır. İdiyopatik İg yetersizliği durumunda ise ilacın B hücreleri üzerindeki etkisi gözlenmeli ve buna göre İgRT yapılmalıdır. Sık enfeksiyon öyküsü olmayan HGG hastalarında antibiyotik tedavisi ile hastanın izlemi ve düzenli aralıklarla İgG seviyesinin kontrol edilmesi önerilmektedir. Sık enfeksiyon geçiren HGG hastalarında ise yeterli antikor yanıtı olanlar antibiyotik tedavisi ile izlenebilmekte, artan enfeksiyon sıklığı ile birlikte İgRT uygulanabilmektedir.

Toplumda semptomatik olmayan İgA ve İgG eksiklikleri görülebilmektedir. Her HGG durumu enfeksiyonla ilişkili olmayacağından İgRT verilecek doğru hastaların seçimine dikkat etmek gerekmektedir. Bu nedenle HGG'ye ek olarak, şiddetli ve rekürren enfeksiyon varlığında İgRT düşünülmelidir. İgRT alan hastaları içeren analizde, daha yüksek kümülatif İgRT dozlarının, ciddi enfeksiyon riskinin azalmasıyla ilişkili olduğu bir doz-yanıt ilişkisi saptanmıştır. Semptomatik HGG gelişen hastaların hızlıca tanınması ve İgRT'nin erken dönemde başlanması ile enfeksiyon riskinin azaltılabileceği bildirilmiştir.

Sonuç

B hücre sınırlayıcı tedavilerde, hastanın tanısı, öncesinde ve birlikte kullanılan ilaçlar, bazal İg seviyeleri, alınan ilacın total dozu ve hasta yaşının belirleyici olabileceğine dair veriler bulunmaktadır. Nöroimmünoloji poliklinik izlemlerinde bu hastaların öncesinde ve birlikte kullandıkları ilaçların, geçmiş immün yetkinliklerinin, ilaç uygulaması sırasında ortaya çıkan enfeksiyonların ayrıntılı sorgulanması önerilmektedir.

Lenfoma ve farklı otoimmün hastalıklarda hipogammaglobulinemi varlığına ait özet bilgiler Tablo 2 ve 3'te de özetlenmiştir.

Tablo 2: Lenfoma hastalarında hipogammaglobulinemi prevalansı ve enfeksiyon insidansını tanımlayan kohort çalışmaları

Çalışma (Yıl)	Popülasyon	Örneklem Sayısı	Hipogamma-globulinemi Varlığı	Enfeksiyon Prevalansı	Hipogamma-globulinemi ve/veya Enfeksiyon İçin Riskler
Cabanillas ve ark. (2006)	Rituksimab ve kemoterapi alan lenfoma hastaları	97	Enfeksiyonu olan tüm hastalarda HGG varlığı	İlk 3 yılda %43	Fludarabin + rituksimab kullanımı
Kadın cinsiyet	ANCA-ilişkisi vaskülit	55	Rituksimab olan kürlerde %54, olmayanlarda %21	%21 hasta bronko-pulmoner enfeksiyon için IVIG almıştır	-
Casulo ve ark. (2013)	Lenfoma	179	Prevelans %39	%6,6'sında tekrarlayıcı sinopulmoner enfeksiyon	Rituksimab tedavisinde sürenin uzun olması
Witzens-Harig ve ark. (2014)	Rituksimab tedavisi alan lenfoma hastaları	545	Rituksimab tedavisini uzun alan hastalarda %0,9, %2,4'ünde nötropeni	%3,9'unda grade 3-4 enfeksiyon	-
De Angelis ve ark. (2015)	Non-Hodgkin lenfoma hastaları	45	İnsidans 2,2×1000 birey-yıl	-	Otolog kök hücre nakli ve fludarabin kullanımı

Anti CD20 Monoklonal Antikor Tedavileri ile Ortaya Çıkan Hipogammaglobulineminin Enfeksiyon Oluşumuna Etkisi

Tablo 3: Rituksimab kullanan otoimmün hastalıklarda hipogammaglobulinemi prevalansı

Çalışma (Yıl)	Popülasyon	Örneklem Sayısı	Hipogamma-globulinemi Varlığı	Enfeksiyon Prevalansı	Hipogamma-globulinemi ve/veya Enfeksiyon Riski
De La Torre ve ark. (2012)	Romatoid artrit	119	İlk siklustan sonra %11,8%, 5. siklustan %22,2	-	-
Venhoff ve ark. (2012)	ANCA-ilişkili vaskülit	55	Ritüksimab olan kürlerde %54, olmayanlarda %21	%21 hastada bronko-pulmoner enfeksiyon	-
Delbe-Bertin ve ark. (2013)	Pediyatrik popülasyonda idiopatik nefrotik sendrom	12	Yedi hastada kalıcı HGG	-	Düşük İgG seviyesi
Levy ve ark. (2014)	İmmüntrom-bositopeni	189	%10,9 hastada HGG	3 hastada ağır enfeksiyon tablosu	Eşlik eden başka bir immünyetmezlik durumu
Marco ve ark. (2014)	Multisistem otoimmün hastalık	177	%21 oranında HGG	Enfeksiyon ve HGG arasında ilişki saptanmamış	Kortikosteroid kullanımı
Roberts ve ark. (2015)	Otoimmün hastalıklar	288	%26'sında ritüksimab öncesinde, %56'sında ritüksimab sonrasında	22 hasta tekrarlayıcı enfeksiyon nedeni ile İVİG tedavisi almıştır	Siklofosfamidin İgG düşüklüğüne etkisi zayıf
Van Vollenhoven ve ark. (2015)	Romatoid artrit	3595	%14,8	Enfeksiyon ile ilişki saptanmamış	-
Aguiar ve ark. (2016)	SLE	115	%14,9	%7'sinde ağır enfeksiyon	-
Besada ve ark. (2016)	Granülatöz polianjiitis	29	%45'inde HGG	Ortalama %24'ünde kronik enfeksiyon	Total İgG düzeyi belirleyici
Reddy ve ark. (2016)	SLE	57	İgM ve İgG düzeylerinde sırası ile %21 ve %5 düşme	HGG ve enfeksiyon arasında ilişki yok	Düşük İgM seviyesi ve eşlik eden mikofenolat mofetil tedavisi enfeksiyon için risk

Kaynaklar

- Aguiar, R., Araújo, C., Martins-Coelho, G., & Isenberg, D. (2017). Use of Rituximab in Systemic Lupus Erythematosus: A Single Center Experience Over 14 Years. *Arthritis Care & Research*, 69(2), 257-262. <https://doi.org/10.1002/acr.2292>
- Avouac, A., Maarouf, A., Stellmann, J. P., Rico, A., Boutiere, C., Demortiere, S., Marignier, R., Pelletier, J., & Audoin, B. (2021). Rituximab-Induced Hypogammaglobulinemia and Infections in AQP4 and MOG Antibody-Associated Diseases. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 8(3), e977. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000977>
- Bakhtyar M. Pure B-Cell Disorders Workup Medscape21.07.2021 [Available from: <https://emedicine.medscape.com/article/198887-workup>.
- Barmettler, S., Ong, M. S., Farmer, J. R., Choi, H., & Walter, J. (2018). Association of Immunoglobulin Levels, Infectious Risk, and Mortality With Rituximab and Hypogammaglobulinemia. *JAMA Network Open*, 1(7), e184169. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.4169>
- Besada E. (2016). Risk Factors and Adverse Events Poorly Predict Infections and Hypogammaglobulinemia in Granulomatosis with Polyangiitis Patients Receiving Rituximab. *Autoimmune Diseases*, 2016, 8095695. <https://doi.org/10.1155/2016/8095695>
- Birdsall, H. H. (2015). Adaptive immunity: antibodies and immunodeficiencies. In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (pp. 34-49). WB Saunders.
- Boletto, G., Avouac, J., Wipff, J., Forien, M., Dougados, M., Roux, C., Kahan, A., Dieude, P., & Allano, Y. (2018). Predictors of hypogammaglobulinemia during rituximab maintenance therapy in rheumatoid arthritis: A 12-year longitudinal multi-center study. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 48(2), 149-154. <https://doi.org/10.1016/j.semarthrit.2018.02.010>
- Bonilla, F. A., Barlan, I., Chapel, H., Costa-Carvalho, B. T., Cunningham-Rundles, C., de la Morena, M. T., Espinosa-Rosales, F. J., Hammarström, L., Nonoyama, S., Quinti, I., Routes, J. M., Tang, M. L., & Warnatz, K. (2016). International Consensus Document (ICON): Common Variable Immunodeficiency Disorders. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology*. In practice, 4(1), 38-59. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025>
- Cabanillas, F., Liboy, I., Pavia, O., & Rivera, E. (2006). High incidence of non-neutropenic infections induced by rituximab plus fludarabine and associated with hypogammaglobulinemia: a frequently unrecognized and easily treatable complication. *Annals of Oncology: Official Journal of the European Society for Medical Oncology*, 17(9), 1424-1427. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdl141>
- Casulo, C., Maragulia, J., & Zelenetz, A. D. (2013). Incidence of hypogammaglobulinemia in patients receiving rituximab and the use of intravenous immunoglobulin for recurrent infections. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia*, 13(2), 106-111. <https://doi.org/10.1016/j.clml.2012.11.011>
- Chinn IK. Primary humoral immunodeficiencies: An overview Uptodate: Wolters Kluwer; 22.06.2021 [Available from: <https://www.uptodate.com/contents/primary-humoral-immunodeficiencies-an-overview?search=primary-humoral-immunodeficiencies>]
- Christou, E., Giardino, G., Worth, A., & Ladomenou, F. (2017). Risk factors predisposing to the development of hypogammaglobulinemia and infections post-Rituximab. *International Reviews of Immunology*, 36(6), 352-359. <https://doi.org/10.1080/08830185.2017.1346092>
- Cortazar, F. B., Pendergraft, W. F., 3rd, Wenger, J., Owens, C. T., Laliberte, K., & Niles, J. L. (2017). Effect of Continuous B Cell Depletion With Rituximab on Pathogenic Autoantibodies and Total IgG Levels in Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 69(5), 1045-1053. <https://doi.org/10.1002/art.40032>
- De Angelis, F., Tosti, M. E., Capria, S., Russo, E., D'Elia, G. M., Annechini, G., Stefanizzi, C., Foà, R., & Pulsoni, A. (2015). Risk of secondary hypogammaglobulinaemia after Rituximab and Fludarabine in indolent non-Hodgkin lymphomas: A retrospective cohort study. *Leukemia Research*, 39(12), 1382-1388. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2015.10.013>

- de la Torre, I., Leandro, M. J., Edwards, J. C., & Cambridge, G. (2012). Baseline serum immunoglobulin levels in patients with rheumatoid arthritis: relationships with clinical parameters and with B-cell dynamics following rituximab. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 30(4), 554-560.
- Delbe-Bertin, L., Aoun, B., Tudorache, E., Lapillone, H., & Ulinski, T. (2013). Does rituximab induce hypogammaglobulinemia in patients with pediatric idiopathic nephrotic syndrome?. *Pediatric Nephrology (Berlin, Germany)*, 28(3), 447-451. <https://doi.org/10.1007/s00467-012-2361-z>
- Eming, R., Nagel, A., Wolff-Franke, S., Podstawa, E., Debus, D., & Hertl, M. (2008). Rituximab exerts a dual effect in pemphigus vulgaris. *The Journal of Investigative Dermatology*, 128(12), 2850-2858. <https://doi.org/10.1038/jid.2008.172>
- Evangelatos, G., Fragoulis, G. E., Klavdianou, K., Moschopoulou, M., Vassilopoulos, D., & Iliopoulos, A. (2021). Hypogammaglobulinemia after rituximab for rheumatoid arthritis is not rare and is related with good response: 13 years real-life experience. *Rheumatology (Oxford, England)*, 60(5), 2375-2382. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keaa617>
- Felten, R., Dervovic, E., Chasset, F., Gottenberg, J. E., Sibilia, J., Scher, F., & Arnaud, L. (2018). The 2018 pipeline of targeted therapies under clinical development for Systemic Lupus Erythematosus: a systematic review of trials. *Autoimmunity Reviews*, 17(8), 781-790. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.02.011>
- Filanovsky, K., Shvidel, L., Shtalrid, M., Haran, M., Duek, A., & Berrebi, A. (2007). Predictive factors to hypogammaglobulinemia and non-neutropenic infection complications after rituximab/chemotherapy treatment. *Blood*, 110(11), 1288. <https://doi.org/10.1182/blood.V110.11.1288.1288>
- Gottenberg, J. E., Ravaud, P., Bardin, T., Cacoub, P., Cantagrel, A., Combe, B., Dougados, M., Flipo, R. M., Godeau, B., Guillemin, L., Le Loët, X., Hachulla, E., Schaeffer, T., Sibilia, J., Baron, G., Mariette, X., & Autoimmunity and Rituximab registry and French Society of Rheumatology (2010). Risk factors for severe infections in patients with rheumatoid arthritis treated with rituximab in the autoimmunity and rituximab registry. *Arthritis and Rheumatism*, 62(9), 2625-2632. <https://doi.org/10.1002/art.27555>
- Gupta, I. V., & Jewell, R. C. (2012). Ofatumumab, the first human anti-CD20 monoclonal antibody for the treatment of B cell hematologic malignancies. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1263, 43-56. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2012.06661.x>
- Herter, S., Herting, F., Mundigl, O., Waldhauer, I., Weinzierl, T., Fauti, T., Muth, G., Ziegler-Landesberger, D., Van Puijenbroek, E., Lang, S., Duong, M. N., Reslan, L., Gerdes, C. A., Friess, T., Baer, U., Burtscher, H., Weidner, M., Dumontet, C., Umana, P., Niederfellner, G., ... Klein, C. (2013). Preclinical activity of the type II CD20 antibody GA101 (obinutuzumab) compared with rituximab and ofatumumab in vitro and in xenograft models. *Molecular Cancer Therapeutics*, 12(10), 2031-2042. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-12-1182>
- Ineichen, B. V., Moridi, T., Granberg, T., & Piehl, F. (2020). Rituximab treatment for multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 26(2), 137-152. <https://doi.org/10.1177/1352458519858604>
- Jolles, S., Chapel, H., & Litzman, J. (2017). When to initiate immunoglobulin replacement therapy (IGRT) in antibody deficiency: a practical approach. *Clinical and Experimental Immunology*, 188(3), 333-341. <https://doi.org/10.1111/cei.12915>
- Katz, U., Achiron, A., Sherer, Y., & Shoenfeld, Y. (2007). Safety of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy. *Autoimmunity reviews*, 6(4), 257-259. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2006.08.011>
- Kelesidis, T., Daikos, G., Boumpas, D., & Tsiodras, S. (2011). Does rituximab increase the incidence of infectious complications? A narrative review. *International journal of infectious diseases: IJID: Official Publication of the International Society for Infectious Diseases*, 15(1), e2-e16. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.03.025>

- Levy, R., Mahévas, M., Galicier, L., Boutboul, D., Moroch, J., Loustau, V., Guillaud, C., Languille, L., Fain, O., Bierling, P., Khellaf, M., Michel, M., Oksenhendler, E., & Godeau, B. (2014). Profound symptomatic hypogammaglobulinemia: a rare late complication after rituximab treatment for immune thrombocytopenia. Report of 3 cases and systematic review of the literature. *Autoimmunity Reviews*, 13(10), 1055-1063. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2014.08.036>
- Lim, S. H., Beers, S. A., French, R. R., Johnson, P. W., Glennie, M. J., & Cragg, M. S. (2010). Anti-CD20 monoclonal antibodies: historical and future perspectives. *Haematologica*, 95(1), 135-143. <https://doi.org/10.3324/haematol.2008.001628>
- Marcinnò, A., Marnetto, F., Valentino, P., Martire, S., Balbo, A., Drago, A., Leto, M., Capobianco, M., Panzica, G., & Bertolotto, A. (2018). Rituximab-induced hypogammaglobulinemia in patients with neuromyelitis optica spectrum disorders. *Neurology(R) Neuroimmunology & Neuroinflammation*, 5(6), e498. <https://doi.org/10.1212/NXI.0000000000000498>
- Marco, H., Smith, R. M., Jones, R. B., Guerry, M. J., Catapano, F., Burns, S., Chaudhry, A. N., Smith, K. G., & Jayne, D. R. (2014). The effect of rituximab therapy on immunoglobulin levels in patients with multisystem autoimmune disease. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 15, 178. <https://doi.org/10.1186/1471-2474-15-178>
- Md Yusof, M. Y., Vital, E. M., McElvenny, D. M., Hensor, E., Das, S., Dass, S., Rawstron, A. C., Buch, M. H., Emery, P., & Savic, S. (2019). Predicting Severe Infection and Effects of Hypogammaglobulinemia During Therapy With Rituximab in Rheumatic and Musculoskeletal Diseases. *Arthritis & Rheumatology (Hoboken, N.J.)*, 71(11), 1812-1823. <https://doi.org/10.1002/art.40937>
- Montalban, X., Belachew, S., & Wolinsky, J. S. (2017). Ocrelizumab in Primary Progressive and Relapsing Multiple Sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 376(17), 1694. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1702076>
- Reddy, V., Martinez, L., Isenberg, D. A., Leandro, M. J., & Cambridge, G. (2017). Pragmatic Treatment of Patients With Systemic Lupus Erythematosus With Rituximab: Long-Term Effects on Serum Immunoglobulins. *Arthritis Care & Research*, 69(6), 857-866. <https://doi.org/10.1002/acr.22993>
- Roberts, D. M., Jones, R. B., Smith, R. M., Alberici, F., Kumaratne, D. S., Burns, S., & Jayne, D. R. (2015). Rituximab-associated hypogammaglobulinemia: incidence, predictors and outcomes in patients with multi-system autoimmune disease. *Journal of Autoimmunity*, 57, 60-65. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2014.11.009>
- Roll, P., Palanichamy, A., Kneitz, C., Dorner, T., & Tony, H. P. (2006). Regeneration of B cell subsets after transient B cell depletion using anti-CD20 antibodies in rheumatoid arthritis. *Arthritis and Rheumatism*, 54(8), 2377-2386. <https://doi.org/10.1002/art.22019>
- Rose, M. E., & Lang, D. M. (2006). Evaluating and managing hypogammaglobulinemia. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, 73(2), 133-144. <https://doi.org/10.3949/ccjm.73.2.133>
- Sacco, K. A., & Abraham, R. S. (2018). Consequences of B-cell-depleting therapy: hypogammaglobulinemia and impaired B-cell reconstitution. *Immunotherapy*, 10(8), 713-728. <https://doi.org/10.2217/imt-2017-0178>
- Salvarani, C., Brown, R. D., Jr, Muratore, F., Christianson, T., Galli, E., Pipitone, N., Cassone, G., Huston, J., III, Giannini, C., Warrington, K., & Hunder, G. G. (2019). Rituximab therapy for primary central nervous system vasculitis: A 6 patient experience and review of the literature. *Autoimmunity Reviews*, 18(4), 399-405. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.12.002>
- Salzer, J., Svenningsson, R., Alping, P., Novakova, L., Björck, A., Fink, K., Islam-Jakobsson, P., Malmeström, C., Axelsson, M., Vågberg, M., Sundström, P., Lycke, J., Piehl, F., & Svenningsson, A. (2016). Rituximab in multiple sclerosis: A retrospective observational study on safety and efficacy. *Neurology*, 87(20), 2074-2081. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003331>
- Samjoo, I. A., Worthington, E., Drudge, C., Zhao, M., Cameron, C., Häring, D. A., Stoneman, D., Klotz, L., & Adlard, N. (2020). Comparison of ofatumumab and other disease-modifying therapies for relapsing

- multiple sclerosis: a network meta-analysis. *Journal of Comparative Effectiveness Research*, 9(18), 1255-1274. <https://doi.org/10.2217/cer-2020-0122>
- Shah, S., Jaggi, K., Greenberg, K., & Geetha, D. (2017). Immunoglobulin levels and infection risk with rituximab induction for anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clinical Kidney Journal*, 10(4), 470-474. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfx014>
- Stabler, S., Giovannelli, J., Launay, D., Cotteau-Leroy, A., Heusele, M., Lefèvre, G., Terriou, L., Lambert, M., Dubucquoi, S., Hachulla, E., & Sobanski, V. (2021). Serious Infectious Events and Immunoglobulin Replacement Therapy in Patients With Autoimmune Disease Receiving Rituximab: A Retrospective Cohort Study. *Clinical Infectious Diseases: an Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 72(5), 727-737. <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa127>
- Tieu, J., Smith, R. M., Gopaluni, S., Kumararatne, D. S., McClure, M., Manson, A., Houghton, S., & Jayne, D. (2021). Rituximab Associated Hypogammaglobulinemia in Autoimmune Disease. *Frontiers in Immunology*, 12, 671503. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.671503>
- Tran, V., Miller, P., Olson, J., Miller, T., & Miravalle, A. (2019). The Effect of Ocrelizumab Therapy on Immunoglobulin Levels in Patients with Multiple Sclerosis (P4. 2-042).
- van der Kolk, L. E., Baars, J. W., Prins, M. H., & van Oers, M. H. (2002). Rituximab treatment results in impaired secondary humoral immune responsiveness. *Blood*, 100(6), 2257-2259.
- van Vollenhoven, R. F., Emery, P., Bingham, C. O., 3rd, Keystone, E. C., Fleischmann, R. M., Furst, D. E., Tyson, N., Collinson, N., & Lehane, P. B. (2013). Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(9), 1496-1502. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201956>
- Venhoff, N., Effelsberg, N. M., Salzer, U., Warnatz, K., Peter, H. H., Lebrecht, D., Schlesier, M., Voll, R. E., & Thiel, J. (2012). Impact of rituximab on immunoglobulin concentrations and B cell numbers after cyclophosphamide treatment in patients with ANCA-associated vasculitides. *PloS One*, 7(5), e37626. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0037626>
- Vollmer, B. L., Wallach, A. I., Corboy, J. R., Dubovskaya, K., Alvarez, E., & Kister, I. (2020). Serious safety events in rituximab-treated multiple sclerosis and related disorders. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 7(9), 1477-1487. <https://doi.org/10.1002/acn3.51136>
- Waldmann, T. A., & Strober, W. (1969). Metabolism of immunoglobulins. *Progress in Allergy*, 13, 1-110. <https://doi.org/10.1159/000385919>
- Wijetilleka, S., Jayne, D. R., Mukhtyar, C., Ala, A., Bright, P. D., Chinoy, H., Harper, L., Kazmi, M. A., Kiani-Alikhan, S., Li, C. K., Misbah, S. A., Oni, L., Price-Kuehne, F. E., Salama, A. D., Workman, S., Wrench, D., & Karim, M. Y. (2019). Recommendations for the management of secondary hypogammaglobulinaemia due to B cell targeted therapies in autoimmune rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford, England)*, 58(5), 889-896. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/key394>
- Windegger, T. M., Lambooy, C. A., Hollis, L., Morwood, K., Weston, H., & Fung, Y. L. (2017). Subcutaneous Immunoglobulin Therapy for Hypogammaglobulinemia Secondary to Malignancy or Related Drug Therapy. *Transfusion Medicine Reviews*, 31(1), 45-50. <https://doi.org/10.1016/j.tmr.2016.06.006>
- Witzens-Harig, M., Foá, R., Di Rocco, A., van Hazel, G., Chamone, D. F., Rowe, J. M., Arcaini, L., Poddubnaya, I., Ho, A. D., Ivanova, V., Vranovsky, A., Thurley, D., & Oertel, S. (2014). Maintenance with rituximab is safe and not associated with severe or uncommon infections in patients with follicular lymphoma: results from the phase IIIb MAXIMA study. *Annals of Hematology*, 93(10), 1717-1724. <https://doi.org/10.1007/s00277-014-2103-3>
- Zheng, C., Kar, I., Chen, C. K., Sau, C., Woodson, S., Serra, A., & Abboud, H. (2020). Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapy and the COVID-19 Pandemic: Implications on the Risk of Infection and Future Vaccination. *CNS Drugs*, 34(9), 879-896. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00756-y>

8

MULTİPL SKLEROZDA HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER VE PML DIŞI ENFEKSİYONLAR

Dr. Sedat Şen

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Ana Bilim Dalı

MULTİPL SKLEROZDA HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLER VE PML DIŞI ENFEKSİYONLAR

Giriş

Multipl Skleroz (MS) otoimmün, demiyelinizan, heterojen bir hastalıktır. Hastalığı kontrol altında tutabilmek için immünomodülatör tedaviler (İMT), etkinlik ve güvenilirlikleri dikkate alınarak kullanılırlar. Son yıllarda MS tedavisi için yeni İMT'ler kullanıma girmiştir. İMT'ler latent patojenlerin yeniden aktivasyonu, asemptomatik kronik enfeksiyonların şiddetlenmesi ve yeni enfeksiyon riskleri oluşturabilirler. MS tedavi kararını verirken nörologlar, her İMT ile ilişkili spesifik enfeksiyon risklerini değerlendirirler. Bu enfeksiyonlara ait ana başlıklar aşağıda sıralanmıştır:

- *Solunum yolu enfeksiyonları ve Tüberküloz (bu kitap içinde başka bölümde anlatılmıştır)*
- *Hepatit ve GİS enfeksiyonları (Hepatit B ile ilgili kısım başka bölümde anlatılmıştır)*
- *Fırsatçı enfeksiyonlar (Herpes, kriptokok, candida, listeria, nocardiosis)*
- *Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) (başka bölümde anlatılmıştır)*
- *HPV ve üriner sistem enfeksiyonları*

İmmünomodülatör tedavi başlanacak hastalarda aşağıdaki başlıkların sorgulanması, hasta güvenliği için oldukça yararlı olacaktır.

- *Özgeçmişte çocukluk çağı enfeksiyonları ve aşılması*
- *Olası konjenital ya da kazanılmış immün yetmezlik varlığı*
- *HBV, HCV, VZV, HIV, Tüberküloz varlığı*
- *Başka bir immünsupresif tedavi kullanımı varlığı*
- *Sık/kontrolsüz ÜSYE ve idrar yolu enfeksiyonu varlığı, dekübit varlığı (var olan enfeksiyon kolaylaştırıcı etmenler değerlendirilip, imkanı varsa tedavi edilmesi önerilir)*

Multipl sklerozda atak tedavisi ve İMT için kullanılan ilaçların farklı etki mekanizmaları vardır. Bu etki mekanizmalarına bağlı olarak fırsatçı enfeksiyonlara neden olabilirler. İnterferonlar, T hücre aktivasyonunu ve inflamatuvar hücre göçünü engelleme ile etki oluştururlar. Glatiramer asetatın etki mekanizması oldukça karışıktır. Anti-inflamatuvar etki, T hücre yanıtını baskılamak, nörotrofik etki ve T hücre fonksiyonlarını düzenlemek gibi görevleri vardır. Fingolimod; lenfositlerin lenf nodlarından kana geçişini engeller. DMF; anti-inflamatuvar ve sitoprotektif etkisinin yanı sıra fingolimod gibi lenfosit seviyelerini düşürür. Teriflunomid; pirimidin sentezini inhibe ederek etkinlik gösterir. Natalizumab; kan beyin bariyeri üzerine temel etkisini göstererek lenfositlerin SSS'ye geçişini engeller. Alemtuzumab; CD52 hücrelerini tüketirken, okrelizumab; CD19-20 hücrelerini bloke ederek etki oluşturmaktadır. Kladribin, adenosin deaminazı inhibe ederek etkinlik gösterir ve lenfopeni oluşturur. Tüm bu etkiler nedeni ile bazı ilaçlarda daha fazla bazı ilaçlarda daha az olmakla birlikte

fırsatçı enfeksiyonlara yatkınlıklar oluşabilir. Klinik çalışmalarda MS hastalarında %0,2 ile %2,6 arasında fırsatçı enfeksiyonların varlığı gösterilmiştir.

Sağlıklı kişilerde normal floranın üyesi olan ya da normal flora üyesi olmasa dahi hastalık oluşturmeyen mikroorganizmaların, bağışıklık sistemi etkilenmiş kişilerde hastalık oluşturmaya durumuna '**fırsatçı enfeksiyon**' denilmektedir. Amerika Gıda ve İlaç İdaresi tarafından MS tedavisinde kullanılan bazı ilaçların fırsatçı enfeksiyona neden olabilecek şekilde immün sistemi etkileyebileceği belirtilmiştir. Alemtuzumab, okrelizumab, natalizumab, mitoksantron, fingolimod, DMF ve teriflunomid etken maddeli ilaçların bu şekilde etkilerinin olabileceği belirtilmektedir. İMT almayan MS hastaları için artmış bir fırsatçı enfeksiyon riski yoktur. Fırsatçı enfeksiyonlar; herpes ailesi, kriptokok, mukokutanöz kandidiazis, listeria, nocardia enfeksiyonları olarak tanımlanabilir. GA ve IFN-beta için artmış fırsatçı enfeksiyon riski bildirilmemiştir. Natalizumab, teriflunomid, DMF, fingolimod, alemtuzumab, rituksimab, okrelizumab, kladiribin ile ilişkili HSV, VZV SSS enfeksiyonları olgu düzeyinde bildirilmiştir. Alemtuzumab ile CMV olguları son zamanlarda bildirilmekle birlikte, İMT'ler için CMV, EBV, HHV6, HHV8 için artmış risk için henüz yeterli kanıt bulunmamaktadır. Mukokutanöz kandidiazis için alemtuzumab, fingolimod, okrelizumab ve natalizumab ile ilişkilendirilmiş olgular mevcuttur. Bu İMT'leri kullanan hastaların mukokutanöz kandidiazis için zaman zaman sorgulanması önerilir. Kriptokok enfeksiyonları; fingolimod daha az oranda da natalizumab ile ilişkili iken özellikle >50 yaş grupta bu risk açısından dikkatli olunmalıdır. Fırsatçı enfeksiyon varlığında İMT'ler kesilmeli ve acil terapötik yaklaşım uygulanmalıdır.

Kullanılan İmmünmodülatör Tedaviler ve İlişkili Enfeksiyonlar

Multipl skleroz tedavisinde kullanılan glukokortikoidlerin uzun süre kullanılması da viral, bakteriyel ve fungal enfeksiyonlara neden olabilir. Kısa süreli ve yüksek doz steroid kullanımının fırsatçı enfeksiyonlar ile ilişkisi daha sınırlıdır. Daha nadir olmakla birlikte; steroid kullanımına bağlı varisella zoster ve herpes simpleks virüs enfeksiyonları da görülebilir.

İnterferon Beta

Multipl skleroz tedavisinde en uzun süre deneyimin olduğu ilaç grubudur. Otuz yılı yakın süredir MS tedavisinde kullanılmaktadır. Tedavi ile ilişkili hafif düzeyde lökopeni yapabilmelerine rağmen sistemik fırsatçı enfeksiyonlar için artmış bir risk durumunu ortaya çıkarmazlar. Enjeksiyon bölgesinde lokal enfeksiyonlar ve abse oluşumuna neden olabilmektedirler. Ancak bu durum genellikle hafif şiddette olup, sistemik etkiler oluşturmamaktadır.

Glatiramer Asetat

Multipl skleroz tedavisinde kullanılan İMT'ler içerisinde tam kan sayımı üzerine belirgin etkileri olmaması nedeni ile spesifik bir laboratuvar parametre takibi gerektirmez. Klinik çalışmalar ışığında, herpes enfeksiyonları ve vajinal kandidiazis bulguları plaseboya göre %1-2 oranında daha fazla görülse de bu açıdan bir takip gerektirmemektedir.

Teriflunomid

Klinik çalışmalara dahil edilen hastalarla birlikte 10 yılı aşan MS tedavi deneyimi bulunmaktadır. Klinik çalışmalarda, fırsatçı enfeksiyonlar ile ilgili artış durumu saptanmamıştır. Kan lenfosit seviyesi üzerine belirgin bir etkisi olmamakla birlikte nadiren lenfopeni yapabilmektedir. Mutlak lenfosit sayısının 200'ün altına düşmesi durumunda fırsatçı enfeksiyon riski nedeni ile tedaviye ara verilebilir. Klinik pratikte lenfosit sayısının bu kadar düştüğü teriflunomid kullanan MS hastası oldukça nadirdir.

Dimetil Fumarat

Birinci basamak İMT seçeneği olarak kullanılan DMF'nin klinik çalışmalarında, üst solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonları bildirilmiştir. Bu çalışmalara dahil edilen hastaların yaklaşık %2'sinde ciddi enfeksiyonlar da tanımlanmıştır. DMF tedavisinde lenfopeni sıklıkla görülmektedir. Mutlak lenfosit sayısının 500'ün altına düşmesi uyarıcı limit olarak kabul edilir. Ancak bu değerin altındaki hastalarda dahi fırsatçı enfeksiyonlarda artış gösterilmemiştir. Bu nedenle DMF tedavisinin genel olarak enfeksiyonlara yakınlık oluşturmadığını söylemek mümkündür.

Fingolimod

Sifingozin-1-fosfat reseptör modülatörüdür. Lenfositlerin, lenf nodlarından çıkarak SSS'ye göçünü engeller. Bu etkileri nedeni ile periferik kandaki lenfosit sayılarını düşürmektedir. Klinik çalışmalarda alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabileceği gösterilmiştir. Herpes simpleks ensefaliti ve varisella zostere bağlı ciddi ve ölümcül olabilecek enfeksiyonlar bildirilmiştir. Bu nedenle, fingolimod tedavisi alacak hastaların tedaviye başlamadan önce varisella açısından tetkik edilmesi ve gerekli hastalarda tedaviye başlamadan aşılamanın yapılması önerilir. Klinik çalışmalar sonucunda fingolimod tedavisinin onay alarak kullanıma girmesi sonrasında kriptokokal ensefalit olguları tespit edilmiştir. Bu durum sonucunda ilacın prospektüs bilgileri içerisine kriptokok enfeksiyonları açısından uyarıcı bilgiler de eklenmiştir. Bu enfeksiyon durumu oldukça nadir olmakla birlikte hekimlerin dikkatli olması önerilmektedir.

Kladribin

Adenozin deaminazı inhibe ederek etki eden sentetik pürin analogudur. Parenteral formu, lösemi tedavisinde uzun yıllardır kullanılmakla birlikte oral yoldan MS hastalığı tedavisi için de kullanılır. Tedavinin uygulanmasının hemen ardından 3-4. haftalarda lenfosit sayılarında belirgin düşüş görülmektedir. Nazofarenjit ve gribal enfeksiyonlar gibi hafif şiddetli üst solunum yolu ve idrar yolu enfeksiyonlarının sıklığını artırabilir. Hafif klinik bulgulara neden olan herpes ve varisella enfeksiyonunun yanı sıra ciddi klinik bulgulara neden olabilecek SSS enfeksiyonlarını nadir de olsa kolaylaştırabilir. İlacın uygulanması sonrasındaki ilk bir aylık süreç içinde lenfosit seviyesinin en düşük olduğu dönemler ile ilaç etkisinde kalan diğer dönemler arasında belirgin bir enfeksiyon risk artışı saptanmamıştır. Tüberküloz tedavisi açısından endemik bölgeler yüksek riskli kabul edilmekle birlikte bu risk TNF-alfa inhibitörleri kullanan romatoloji hastalarına göre daha düşüktür.

Natalizumab

Alfa integrin üzerine etki eden humanize monoklonal immünomodülatör tedavidir. Klinik çalışmalar sonucunda, grip benzeri üst solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonlarında plaseboya göre hafif derecede artış gösterdiği tespit edilmiştir. Etkinlik açısından oldukça iyi sonuçları olan bu tedavinin kullanılmasını kısıtlayan temel faktör PML'ye neden olma ihtimalidir. Bu durum nedeni ile kullanımına bir süre ara verilmiş, sonrasında etkinlik ve güvenilirlik verileri göz önüne alınarak, uygun hastalarda kullanımına devam edilmiştir. Hastaların natalizumab öncesinde immünsüpresif tedavi alması, anti JCV pozitifliği, indeks yüksekliği ve ilaç kullanım süresinin uzaması bu riski artırabilir.

Okrelizumab

Anti-CD20 B hücre tüketen humanize monoklonal antikordur. Klinik çalışmalar doğrultusunda nazofarenjit, grip benzeri üst solunum yolu enfeksiyonları ve idrar yolu enfeksiyonlarına, plaseboya göre hafif oranda artışa sebep olduğu bildirilmiştir. Endemik bölgelerde yaşayan kişilerde tüberküloz reaktivasyon olguları rapor edilmiştir. Buna ek olarak latent hepatit virüs reaktivasyonuna sebep olabileceği bildirilmiştir. Mevcut şartlar göz önüne alındığında, okrelizumab tedavisi alması gereken kişilerin tedavi öncesi hepatit serolojisi açısından değerlendirilmesi ve hastanın seronegatif olması durumunda, aşılama yapılması önerilir.

Ritüksimab

Multipl skleroz tedavisinde kullanımı oldukça kısıtlı olmakla birlikte romatolojik hastalar, nöromiyelitis optika spektrum ve miyelin oligodentrosit glikoprotein ilişkili hastaların tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Nazofarenjit, sinüzit, idrar yolu enfeksiyonu gibi durumlara, plaseboya göre daha sık neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar, şiddetli klinik bulgulara genellikle neden olmazlar. Hepatit, pnömosistitis karinii ve tüberküloz gibi enfeksiyonların kötüleşmesi ya da reaktivasyonuna neden olduğuna dair veriler bulunmaktadır. Bu tedaviyi alacak olan hastaların, tedavi öncesinde hepatit açısından tetkik edilmesi ve gerekli hallerde aşılamların tamamlanması önerilir. Sadece yüksek riskli ve endemik olguların olduğu bölgelerde tüberküloz açısından tetkik edilmesi ve lüzum halinde profilaktik tedavi başlanması gerekli görülmektedir.

Alemtuzumab

Anti CD-52 humanize monoklonal antikorudur. B ve T hücreleri üzerine uzun süreli bir immünomodülasyon etkisi vardır. Klinik çalışmalarda hafif üst solunum yolu enfeksiyonları, idrar yolu enfeksiyonları ve herpes deri enfeksiyonları, plaseboya göre daha sık ortaya çıkmıştır. Ancak bu enfeksiyonlar hafif klinik bulgular göstermiştir. İnterferon tedavilerine kıyasla mukokutanöz herpes ve mantar enfeksiyonlarının sıklığında da artış gözlenmiştir. Kısıtlı sayıda zona zoster ve CMV enfeksiyonlarına ait olgu bildirimleri de literatürde mevcuttur. Tüberküloz enfeksiyonunun endemik olduğu bölgelerde, klinik çalışmaya dahil edilen az sayıda hastada tüberküloz enfeksiyonu geliştiği raporlanmıştır. Bu hastaların tüberküloz tedavisine iyi yanıt verdikleri

bilinmektedir. Bu bilgilere dayanarak tüberküloz enfeksiyonu açısından yüksek risk taşıyan bölgelerde yaşayan hastaların tedaviye başlamadan önce gerekli tetkiklerinin yapılması ve lüzum halinde profilaktik tedavi alması önerilir. Alemtuzumab tedavisine bağlı nadir bir diğer enfeksiyon durumu da klinik çalışmalar sonrasındaki dönemde saptanan listeria enfeksiyonlarıdır. Bu enfeksiyon kliniği oldukça nadir olmakla birlikte ilaç prospektüs bilgisine eklenmesi önerilmiştir. Alemtuzumab öncesi 1 ay içinde, tedaviden sonraki 1 ay içinde yüksek riskli gıdaların tüketilmemesi konusunda hastanın bilgilendirilmesi önerilir.

Özet olarak;

IFN, GA, DMF veya teriflunomidde solunum yolu enfeksiyon insidansı, placebo grubuna göre yüksek saptanmamıştır. Fingolimod (alt solunum yolu enfeksiyonu, bronşit, pnömoni), natalizumab (üst solunum yolu enfeksiyonu, farenjit), alemtuzumab (üst-alt solunum yolu enfeksiyonu, influenza, sinüzit), okrelizumab (üst solunum yolu enfeksiyonu) ile placebo grubuna göre <%1- %30 arasında değişen bir risk aralığı mevcuttur.

İmmünsupresyon özelliği de taşıyan tedavi seçeneklerini alan hastalar için hepatit ve tüberküloz açısından, endemik bölgelerde olunması halinde tetkik ve tedavi planlama önerilir. Özellikle ikinci basamak İMT kullanan hastaların İMT'ye başlamadan önce varisella ve hepatit açısından gerekli olduğunda aşılanması önerilmektedir.

HPV Enfeksiyonu

Multipl skleroz'da HPV enfeksiyonunun, prevalansı, insidansı ile ilgili bilgi sınırlıdır. IFN, GA, teriflunomid, DMF, natalizumab, fingolimod, kladribin ve okrelizumab ile artış olmadığı bildirilmiştir, yaş uyumlu standart yaklaşım önerilir. MS'li kadınlara düzenli smear ve aşılama ulusal aşılama rehberlerine göre uygulanmalıdır. *Alemtuzumab kullanan bireyler HPV açısından daha sıkı monitörize edilmelidir.* Fingolimod ve natalizumab kullanımında HPV ilişkili preneoplastik/neoplastik olgulara ait yayınlar bulunmaktadır.

Kaynaklar

- Aktas, O., Kieseier, B., & Hartung, H. P. (2010). Neuroprotection, regeneration and immunomodulation: broadening the therapeutic repertoire in multiple sclerosis. *Trends in neurosciences*, 33(3), 140-152. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.12.002>
- Calabresi, P. A., Kieseier, B. C., Arnold, D. L., Balcer, L. J., Boyko, A., Pelletier, J., Liu, S., Zhu, Y., Seddighzadeh, A., Hung, S., Deykin, A., & ADVANCE Study Investigators (2014). Pegylated interferon β -1a for relapsing-remitting multiple sclerosis (ADVANCE): a randomised, phase 3, double-blind study. *The Lancet. Neurology*, 13(7), 657-665. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70068-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70068-7)
- CAMMS223 Trial Investigators, Coles, A. J., Compston, D. A., Selmaj, K. W., Lake, S. L., Moran, S., Margolin, D. H., Norris, K., & Tandon, P. K. (2008). Alemtuzumab vs. interferon beta-1a in early multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 359(17), 1786-1801. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0802670>
- Cohen, J. A., Barkhof, F., Comi, G., Hartung, H. P., Khatri, B. O., Montalban, X., Pelletier, J., Capra, R., Gallo, P., Izquierdo, G., Tiel-Wilck, K., de Vera, A., Jin, J., Stites, T., Wu, S., Aradhye, S., Kappos, L., & TRANSFORMS Study Group (2010). Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing

- multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 362(5), 402-415.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0907839>
- Cohen, J. A., Coles, A. J., Arnold, D. L., Confavreux, C., Fox, E. J., Hartung, H. P., Havrdova, E., Selmaj, K. W., Weiner, H. L., Fisher, E., Brinar, V. V., Giovannoni, G., Stojanovic, M., Ertik, B. I., Lake, S. L., Margolin, D. H., Panzara, M. A., Compston, D. A., & CARE-MS I investigators (2012). Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England), 380(9856), 1819-1828.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61769-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61769-3)
- Coles, A. J., Twyman, C. L., Arnold, D. L., Cohen, J. A., Confavreux, C., Fox, E. J., Hartung, H. P., Havrdova, E., Selmaj, K. W., Weiner, H. L., Miller, T., Fisher, E., Sandbrink, R., Lake, S. L., Margolin, D. H., Oyuela, P., Panzara, M. A., Compston, D. A., & CARE-MS II investigators (2012). Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet* (London, England), 380(9856), 1829-1839. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61768-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61768-1)
- Confavreux, C., O'Connor, P., Comi, G., Freedman, M. S., Miller, A. E., Olsson, T. P., Wolinsky, J. S., Bagulho, T., Delhay, J. L., Dukovic, D., Truffinet, P., Kappos, L., & TOWER Trial Group (2014). Oral teriflunomide for patients with relapsing multiple sclerosis (TOWER): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Neurology*, 13(3), 247-256. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70308-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70308-9)
- Fensterl, V., & Sen, G. C. (2009). Interferons and viral infections. *BioFactors* (Oxford, England), 35(1), 14-20. <https://doi.org/10.1002/biof.6>
- Fox, R. I., Herrmann, M. L., Frangou, C. G., Wahl, G. M., Morris, R. E., Strand, V., & Kirschbaum, B. J. (1999). Mechanism of action for leflunomide in rheumatoid arthritis. *Clinical Immunology* (Orlando, Fla.), 93(3), 198-208. <https://doi.org/10.1006/clim.1999.4777>
- Fox, R. J., Miller, D. H., Phillips, J. T., Hutchinson, M., Havrdova, E., Kita, M., Yang, M., Raghupathi, K., Novas, M., Sweetser, M. T., Vigiuetta, V., Dawson, K. T., & CONFIRM Study Investigators (2012). Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 367(12), 1087-1097. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206328>
- Fridkis-Hareli, M., & Strominger, J. L. (1998). Promiscuous binding of synthetic copolymer 1 to purified HLA-DR molecules. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950), 160(9), 4386-4397.
- Hartung, H. P., Aktas, O., & Boyko, A. N. (2015). Alemtuzumab: a new therapy for active relapsing-remitting multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis* (Houndmills, Basingstoke, England), 21(1), 22-34. <https://doi.org/10.1177/1352458514549398>
- Havrdova, E., Hutchinson, M., Kurukulasuriya, N. C., Raghupathi, K., Sweetser, M. T., Dawson, K. T., & Gold, R. (2013). Oral BG-12 (dimethyl fumarate) for relapsing-remitting multiple sclerosis: a review of DEFINE and CONFIRM. Evaluation of: Gold R, Kappos L, Arnold D, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1098-107; and Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012;367:1087-97. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 14(15), 2145-2156. <https://doi.org/10.1517/14656566.2013.826190>
- Honce, J. M., Nagae, L., & Nyberg, E. (2015). Neuroimaging of Natalizumab Complications in Multiple Sclerosis: PML and Other Associated Entities. *Multiple Sclerosis International*, 2015, 809252. <https://doi.org/10.1155/2015/809252>
- Hong, J., Li, N., Zhang, X., Zheng, B., & Zhang, J. Z. (2005). Induction of CD4+CD25+ regulatory T cells by copolymer-I through activation of transcription factor Foxp3. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(18), 6449-6454. <https://doi.org/10.1073/pnas.0502187102>
- Huang D. (2015). Disseminated cryptococcosis in a patient with multiple sclerosis treated with fingolimod. *Neurology*, 85(11), 1001-1003. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001929>

- Hundeshagen, A., Hecker, M., Paap, B. K., Angerstein, C., Kandulski, O., Fatum, C., Hartmann, C., Koczan, D., Thiesen, H. J., & Zettl, U. K. (2012). Elevated type I interferon-like activity in a subset of multiple sclerosis patients: molecular basis and clinical relevance. *Journal of Neuroinflammation*, 9, 140. <https://doi.org/10.1186/1742-2094-9-140>
- Jacobs, B. M., Ammoscato, F., Giovannoni, G., Baker, D., & Schmierer, K. (2018). Cladribine: mechanisms and mysteries in multiple sclerosis. *Journal of Neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 89(12), 1266-1271. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2017-317411>
- Jeffery D. R. (2013). Recent advances in treating multiple sclerosis: efficacy, risks and place in therapy. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*, 4(1), 45-51. <https://doi.org/10.1177/2040622312466279>
- Kappos, L., Li, D., Calabresi, P. A., O'Connor, P., Bar-Or, A., Barkhof, F., Yin, M., Leppert, D., Glanzman, R., Tinbergen, J., & Hauser, S. L. (2011). Ocrelizumab in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet (London, England)*, 378(9805), 1779-1787. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)61649-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)61649-8)
- Kappos, L., Radue, E. W., O'Connor, P., Polman, C., Hohlfeld, R., Calabresi, P., Selmaj, K., Agoropoulou, C., Leyk, M., Zhang-Auberson, L., Burtin, P., & FREEDOMS Study Group (2010). A placebo-controlled trial of oral fingolimod in relapsing multiple sclerosis. *The New England journal of medicine*, 362(5), 387-401. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0909494>
- Klein, N. C., Go, C. H., & Cunha, B. A. (2001). Infections associated with steroid use. *Infectious Disease Clinics of North America*, 15(2), 423-viii. [https://doi.org/10.1016/s0891-5520\(05\)70154-9](https://doi.org/10.1016/s0891-5520(05)70154-9)
- Lassmann H. (2013). Pathology and disease mechanisms in different stages of multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*, 333(1-2), 1-4. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.05.010>
- Le Page, E., Veillard, D., Laplaud, D. A., Hamonic, S., Wardi, R., Lebrun, C., Zagnoli, F., Wiertlewski, S., Deburghgraeve, V., Coustans, M., Edan, G., COPOUSEP investigators, & West Network for Excellence in Neuroscience (2015). Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet (London, England)*, 386(9997), 974-981. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)61137-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)61137-0)
- Leussink, V. I., Zettl, U. K., Jander, S., Pepinsky, R. B., Lobb, R. R., Stoll, G., Toyka, K. V., & Gold, R. (2002). Blockade of signaling via the very late antigen (VLA-4) and its counterligand vascular cell adhesion molecule-1 (VCAM-1) causes increased T cell apoptosis in experimental autoimmune neuritis. *Acta Neuropathologica*, 103(2), 131-136. <https://doi.org/10.1007/s004010100444>
- Linker, R. A., Lee, D. H., Ryan, S., van Dam, A. M., Conrad, R., Bista, P., Zeng, W., Hronowsky, X., Buko, A., Chollate, S., Ellrichmann, G., Brück, W., Dawson, K., Goelz, S., Wiese, S., Scannevin, R. H., Lukashev, M., & Gold, R. (2011). Fumaric acid esters exert neuroprotective effects in neuroinflammation via activation of the Nrf2 antioxidant pathway. *Brain: a Journal of Neurology*, 134(Pt 3), 678-692. <https://doi.org/10.1093/brain/awq386>
- Martin, S. T., Cardwell, S. M., Nailor, M. D., & Gabardi, S. (2014). Hepatitis B reactivation and rituximab: a new boxed warning and considerations for solid organ transplantation. *American Journal of Transplantation: Official Journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons*, 14(4), 788-796. <https://doi.org/10.1111/ajt.12649>
- Menge, T., Stüve, O., Kieseier, B. C., & Hartung, H. P. (2014). Alemtuzumab: the advantages and challenges of a novel therapy in MS. *Neurology*, 83(1), 87-97. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000540>
- Moiola, L., Barcella, V., Benatti, S., Capobianco, M., Capra, R., Cinque, P., Comi, G., Fasolo, M. M., Franzetti, F., Galli, M., Gerevini, S., Meroni, L., Origoni, M., Prosperini, L., Puoti, M., Scarpazza, C., Tortorella, C., Zaffaroni, M., & Riva, A. (2021). The risk of infection in patients with multiple sclerosis treated with disease-modifying therapies: A Delphi consensus statement. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 27(3), 331-346. <https://doi.org/10.1177/1352458520952311>

- O'Connor, P., Wolinsky, J. S., Confavreux, C., Comi, G., Kappos, L., Olsson, T. P., Benzerdjeb, H., Truffinet, P., Wang, L., Miller, A., Freedman, M. S., & TEMSO Trial Group (2011). Randomized trial of oral teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 365(14), 1293-1303. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1014656>
- Polman, C. H., O'Connor, P. W., Havrdova, E., Hutchinson, M., Kappos, L., Miller, D. H., Phillips, J. T., Lublin, F. D., Giovannoni, G., Wajgt, A., Toal, M., Lynn, F., Panzara, M. A., Sandrock, A. W., & AFFIRM Investigators (2006). A randomized, placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 354(9), 899-910. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044397>
- Rudick, R. A., Stuart, W. H., Calabresi, P. A., Confavreux, C., Galetta, S. L., Radue, E. W., Lublin, F. D., Weinstock-Guttman, B., Wynn, D. R., Lynn, F., Panzara, M. A., Sandrock, A. W., & SENTINEL Investigators (2006). Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *The New England Journal of Medicine*, 354(9), 911-923. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa044396>
- Scannevin, R. H., Chollate, S., Jung, M. Y., Shackett, M., Patel, H., Bista, P., Zeng, W., Ryan, S., Yamamoto, M., Lukashev, M., & Rhodes, K. J. (2012). Fumarates promote cytoprotection of central nervous system cells against oxidative stress via the nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2 pathway. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 341(1), 274-284. <https://doi.org/10.1124/jpet.111.190132>
- Stahnke, A. M., & Holt, K. M. (2018). Ocrelizumab: A New B-cell Therapy for Relapsing Remitting and Primary Progressive Multiple Sclerosis. *The Annals of Pharmacotherapy*, 52(5), 473-483. <https://doi.org/10.1177/1060028017747635>
- US Food and Drug Administration. Full prescribing information for copaxone (glatiramer acetate). FDA.gov [online], [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/pdf \(2009\)](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2009/pdf (2009)).
- US National Library of Science. ClinicalTrials.gov [online], <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/>
- van Vollenhoven, R. F., Emery, P., Bingham, C. O., 3rd, Keystone, E. C., Fleischmann, R. M., Furst, D. E., Tyson, N., Collinson, N., & Lehane, P. B. (2013). Long-term safety of rituximab in rheumatoid arthritis: 9.5-year follow-up of the global clinical trial programme with a focus on adverse events of interest in RA patients. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 72(9), 1496-1502. <https://doi.org/10.1136/annrheumdis-2012-201956>
- Wattjes, M. P., & Killestein, J. (2014). Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab discontinuation: few and true? *Annals of Neurology*, 75(3), 462. <https://doi.org/10.1002/ana.24110>
- Winkelmann, A., Loebermann, M., Reisinger, E. C., Hartung, H. P., & Zettl, U. K. (2016). Disease-modifying therapies and infectious risks in multiple sclerosis. *Nature Reviews. Neurology*, 12(4), 217-233. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2016.21>

9

PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSEFALOPATİ RİSKİ VE YÖNETİMİ

Dr. Alpay Azap

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı

MULTİPL SKLEROZDA PROGRESİF MULTİFOKAL LÖKOENSEFALOPATİ RİSKİ VE YÖNETİMİ

Polyomavir sler; ikozahedral yapıda, çift sarmallı sirküler deoksiribonükleik asit (DNA) içeren zarfsız virüslerdir. İnsan polyomavir s ailesinde; John Cunningham virüsü (JC virüs-JCV) ve BK virüs (BKV) bulunmaktadır. JCV hücre içine serotonerjik 5-HT2A reseptörlerini kullanarak endositoz yolu ile girer. Bu reseptörler glial hücre, astrosit, B lenfosit, platelet ve böbrek epitelyal hücrelerinde bulunur. Yapılan çalışmalarda erişkin yaş grubunda BKV ve JCV için seropozitiflik oranları sırasıyla %90 ve %86 bulunmakla birlikte, genellikle bağışıklık sistemi baskılanmamış kişilerde hastalığa neden olmazlar. Ancak bağışıklık baskılanması ile reaktifte olarak çeşitli hastalıklara yol açarlar.

JCV'nin neden olduğu hastalıklar;

- *Klasik Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)*
- *PML-İmmün Rekonstrüksiyon İnflamatuvar Sendrom (İRİS)*
- *JCV granül hücre nöropatisi*
- *JCV ensefalopatisi ve JCV menenjit*

Progresif Multifokal Lökoensefalopati, ilk olarak 1958 yılında tanımlanmıştır. PML hastalarının büyük bir kısmını, %82 ile edinsel immün yetmezlik sendromu (Acquired Immundeficiency Syndrome-AİDS) olan hastalar oluşturmaktadır. Hematolojik malignite, solid organ transplant alıcıları ve kronik inflamatuvar hastalıklar PML için risk oluşturan diğer immünsupresif hastalıklardır. Son zamanlarda tedavisinde immünomodülatuar/immünsupresif ilaçların kullanıldığı malign ya da otoimmün hastalıklarda artan PML olguları dikkati  ekmettedir. Örneğin; natalizumab ve dimetil fumarat ile tedavi edilen Multipl Skleroz (MS) ya da Chron hastalığı, tedavisinde rituksimab kullanılan lenfoma ya da lupus hastalığı, efalizumab ya da fumarik asit ile tedavi edilen psöriazis hastalığı PML için yeni risk gruplarını oluşturmaktadır. Tüm dünyada 30 Kasım 2017 tarihine kadar 756 natalizumab ilişkili PML olgusu bildirilmiştir.

Natalizumab $\alpha 4$ integrine karşı, selektif adezyon engelleyicisi bir monoklonal antikordur. $\alpha 4$ integrinlere bağlanarak lenfositlerin santral sinir sistemine geçişini engeller. Beyine lenfositlerin g  n  engelleyerek relapsing remitting MS'te atak sıklığını belirgin olarak azaltmaktadır. Ancak bu özelliği, beyin parankiminde fokal bir imm nsupresyonu da beraberinde getirmektedir.

24 aydan uzun süreli natalizumab kullanımı, immünsupresif ilaç kullanım öyküsü ve JCV seropozitifliği PML riskini artıran durumlardır.

Oral ve solunum yolu ile bulaştığı kabul edilen primer JCV enfeksiyonu asemptomatik seyirli olup, virüsün böbrek, kemik iliği ve beyinde latent olarak kaldığı düşünmektedir. PML hastalığının patogenezi incelendiğinde; JCV'nin beyin ve nadiren spinal korddaki oligodendrositleri ve astrositleri enfekte ettiği görülmüştür. Bu hücrelerde litik enfeksiyon sonucunda miyelin kılıfta destrüksiyon ve etkilenen bölgelerde yaygın demiyelinizasyona neden olmaktadır. Santral sinir sisteminde beyaz

cevherde görülen multifokal demyelinizasyon ve buna bağlı ilgili bölgenin etkilenimine göre ortaya çıkan nörolojik kayıplar hastalığın prezentasyonunu belirler. Klinik başlangıç subakut olup semptomlar haftalar içerisinde gelişir ve progresif seyirlidir. Başlangıç klinik bulgular değişkenlik göstermekle birlikte genellikle koordinasyon bozukluğu, denge kaybı, bilişsel disfonksiyon, görme bozukluğu ve ekstremitelere parezileri en sık görülen semptomlardır. Nöbet hastaların yaklaşık %20'sinde görülür.

Progresif Multifokal Lokoensefalopati tanısı histopatolojik ya da klinik ile koyulmaktadır. Beyin dokusunda JCV enfeksiyonunun gösterilmesi; %64-96 duyarlılık ve %100 özgüllük oranları ile altın standart olmakla birlikte, pratikte uygulanması oldukça güçtür. Biyopsi işleminin kendine özgü morbidite ve mortalite riski de göz önünde bulundurulmalıdır. Histolojik incelemelerde demiyelinize alanlar, reaktif gliozis, genişlemiş-atipik şekilli astrositler, fagosite edilmiş miyelin ve hücresel debris içeren makrofajlar saptanır. Klinik ve radyolojik bulgular eşliğinde; polimeraz zincir reaksiyonu testi ile beyin omurilik sıvısında (BOS) JCV DNA'nın gösterilmesi ve tanıyı açıklayacak başka bir patolojinin saptanmaması durumunda PML tanısı koyulabilmektedir. Tanısal sınıflama; kesin, olası, şüpheli ve PML düşünülmeyen durumlar şeklindedir. Hastaların ortalama tanı alma süresi 74 gündür. Radyolojik olarak multipl, beyaz cevherde, belli bir vasküler sulama alanına uymayan, kitle etkisi oluşturmeyen lezyonlar saptanır. Bilgisayarlı tomografi 'de (BT) hipodens ya da yamasal lezyonlar görülür. BT'ye göre duyarlılığı daha yüksek olan ve PML tanısında ilk seçenek radyolojik yöntem olması önerilen manyetik rezonans görüntülemesidir (MRG). T2 ağırlıklı ve FLAIR kesitlerde hiperintens, T1 ağırlıklı görüntülerde ise hipointens alanlar olarak görülmektedir. Natalizumab ilişkili PML ve PML-İRİS olgularında atipik, örneğin kontrast tutan, lezyonlar izlenebilir. BOS incelemesinde spesifik olmayan hafif pleositoz, protein artışı ve normal glukoz düzeyleri saptanabilir. BOS'da JCV PCR pozitifliği %72-92 duyarlılık ve %92-100 özgüllüğe sahiptir.

Erken tanı için yaklaşımlar; natalizumab kullanan hastalarda PML yönünden yakın takip, Anti-JCV antikor düzey takibi ve aralıklı beyin görüntüleme ile klinik bulgular gelişmeden önceki 3-6 aylık dönemde olguları yakalayabilmektedir. Bu amaçla birçok farklı risk değerlendirme algoritmaları geliştirilmiştir. Tablo 2'de natalizumab kullanan hastaların takibinde kullanılabilecek Anti-JCV Antikor düzey tayini ve MRG takibi ile bir risk değerlendirme algoritması verilmiştir.

Progresif Multifokal Lokoensefalopati için spesifik bir tedavi bulunmayıp, immünsupresyonun azaltılması ile immün yanıtın düzenlenmesi en temel yaklaşımdır. Olguların çoğu mortalite ile sonuçlanmaktadır. Sitarabin, sidofovir, mirtazapin, meflokin gibi birçok farklı ajanın tedavide kullanılması ile ilgili ve immünoterapi ile ilgili araştırmalar halen devam etmektedir.

Tablo 1: Natalizumab tedavisi alan MS hastalarında tedavi süresi, immünsupresyon süresi ve anti-JCV antikor indeksine göre PML risk analizi

Natalizumab kullanma süresi (ay)	Öncesinde immünsupresyon kullanımı olmayan anti-JCV (+) hastalar (1000 hastada)			Öncesinde immünsupresyon kullanımı var
	İndeks ≤0,9	0,9< İndeks ≤1,5	İndeks >1,5	
1-12	0,01 (0-0,03)	0,1 (0-0,2)	0,2 (0-0,5)	0,3 (0-1,9)
13-24	0,05 (0-0,1)	0,3 (0-0,6)	0,9 (0,3-1,6)	0,4 (0-2,3)
25-36	0,2 (0-0,4)	0,8 (0,1-1,5)	2,6 (1,4-3,9)	3,6 (1,4-7,4)
37-48	0,4 (0-1,0)	2,0 (0,2-3,8)	6,8 (4,4-9,1)	8,3 (4,3-14,5)
49-60	0,5 (0-1,2)	2,4 (0,2-4,5)	7,9 (4,9-10,9)	8,4 (3,7-16,6)
61-72	0,6 (0-1,5)	3,0 (0,2-5,8)	10 (5,6-14,4)	5,5 (1,1-16,0)

European Medicines Agency 2017'den alıntılanmıştır.

Tablo 2: Natalizumab kullanan hastalarda PMLE yönünden takipte kullanılabilecek risk değerlendirme algoritması

	Anti-JCV Antikor İndeksi 0,9 veya seronegatif	Anti-JCV Antikor İndeksi >0,9 ve <1,5	Anti-JCV Antikor İndeksi 1,5 veya Daha önceden immünsupresif tedavi kullanmış ve ≥2 yıl Natalizumab kullanımı (serolojiden bağımsız)
Anti-JCV antikor takibi	6 ayda bir	6 ayda bir	Gerekli değil (risk değişmez)
MRG takibi	Anti-JCV Antikor İndeksi • <0,4 → 12 ayda bir • 0,4-0,9 → 6 ayda bir	12. aydan itibaren 6 ayda bir	12 ve 18. aylarda, sonrasında her 3-4 ayda bir

Bütün hastalarda bazal Anti-JCV antikor düzey tayini ve Beyin MRG incelemeleri (aksiyal FLAIR ve Difüzyon ağırlıklı sekansları içeren kısa süren incelemeler tercih edilmeli)

Kaynaklar

- Berger, J. R., Aksamit, A. J., Clifford, D. B., Davis, L., Koralnik, I. J., Sejvar, J. J., Bartt, R., Major, E. O., & Nath, A. (2013). PML diagnostic criteria: consensus statement from the AAN Neuroinfectious Disease Section. *Neurology*, 80(15), 1430-1438. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828c2fa1>
- Bonavita, S., Conforti, R., Russo, A., Sacco, R., Tessitore, A., Gallo, A., Della Corte, M., Monsurrò, M. R., & Tedeschi, G. (2008). Infratentorial progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with fludarabine and rituximab. *Neurological Sciences: Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 29(1), 37-39. <https://doi.org/10.1007/s10072-008-0857-x>
- Du Pasquier, R. A., & Koralnik, I. J. (2003). Inflammatory reaction in progressive multifocal leukoencephalopathy: harmful or beneficial?. *Journal of Neurovirology*, 9 Suppl 1, 25-31. <https://doi.org/10.1080/13550280390195315>

- Ermis, U., Weis, J., & Schulz, J. B. (2013). PML in a patient treated with fumaric acid. *The New England Journal of Medicine*, 368(17), 1657-1658. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1211805>
- Genetech: Important Safety Information. https://www.gene.com/meta/search?_token=&q=PML
- Hellwig, K., & Gold, R. (2011). Progressive multifocal leukoencephalopathy and natalizumab. *Journal of Neurology*, 258(11), 1920-1928. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6116-8>
- Langer-Gould, A., Atlas, S. W., Green, A. J., Bollen, A. W., & Pelletier, D. (2005). Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. *The New England Journal of Medicine*, 353(4), 375-381. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051847>
- Major, E. O., Yousry, T. A., & Clifford, D. B. (2018). Pathogenesis of progressive multifocal leukoencephalopathy and risks associated with treatments for multiple sclerosis: a decade of lessons learned. *The Lancet. Neurology*, 17(5), 467-480. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30040-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30040-1)
- Miskin, D. P., Ngo, L. H., & Koralnik, I. J. (2016). Diagnostic delay in progressive multifocal leukoencephalopathy. *Annals of Clinical and Translational Neurology*, 3(5), 386-391. <https://doi.org/10.1002/acn3.301>
- Rey, J., Belmecheri, N., Bouayed, N., Ivanov, V., Coso, D., Gastaut, J. A., & Bouabdallah, R. (2007). JC papovavirus leukoencephalopathy after first line treatment with CHOP and rituximab. *Haematologica*, 92(10), e101. <https://doi.org/10.3324/haematol.11259>
- Rosenkranz, T., Novas, M., & Terborg, C. (2015). PML in a patient with lymphocytopenia treated with dimethyl fumarate. *The New England Journal of Medicine*, 372(15), 1476-1478. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1415408>
- Tan, C. S., & Koralnik, I. J. (2014). JC, BK, and Other Polyomaviruses: Progressive Multifocal Leukoencephalopathy (PML). In Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Vol. 2, pp. 1807-1814.e3). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-4801-3.00147-8>

10

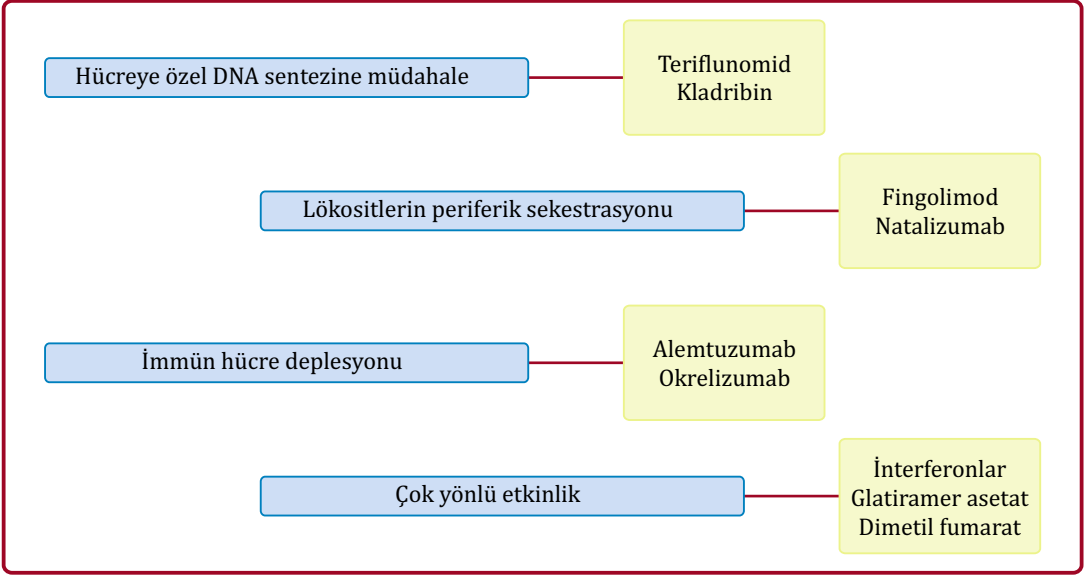
MULTİPL SKLEROZ TEDAVİLERİNE İKİNCİL OTOİMMÜN KOMPLİKASYONLAR

Dr. Tuncay Gündüz

İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı

Giriş

Multipl sklerozda (MS) kullanılan tedavilerde immünomodülasyon ve immünsupresyon yolu ile MS hastalık aktivitesini azaltıcı bir etki elde edilirken, bir taraftan da istenmeyen otoimmün komplikasyonlar ortaya çıkabilir. Neyse ki bu tür komplikasyonlar diğer komplikasyonlara oranla oldukça nadir görülmektedir. Farklı etki mekanizmaları ve etkinlik düzeylerinde olan MS tedavileri (Şekil 1) farklı organlarda otoimmün hastalık ve tutulumlara yol açabilir (Tablo 1).



Şekil 1. MS tedavilerinin etki mekanizmalarına göre sınıflandırması

Oluşabilecek bu otoimmün hastalıkları bilmek ve erkenden tanımak, MS hastalarını ikinci bir hastalığın kalıcı sekellerinden korumayı sağlayacağından büyük önem arz etmektedir. Bu bölümde her bir organ sisteminde ortaya çıkabilecek otoimmün hastalıklar ve neden olan ilaçlar ile ilgili bilgi verilmektedir.

Tablo 1. MS tedavisinde kullanılan ilaçlar ve saptanabilen otoimmün hastalık organ tutulumları

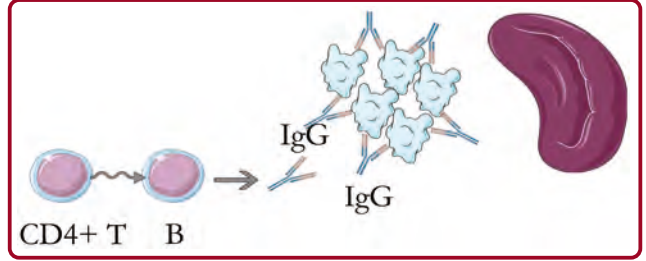
	Hematolojik	Dermatolojik	Gastrointestinal	Renal	Solunum	Endokrin	Nörolojik
İnterferonlar	+	-	+	-	-	-	-
Teriflunomid	+	+	-	-	-	-	-
Dimetil fumarat	-	-	-	-	-	-	-
Fingolimod	+	-	-	-	-	-	-
Natalizumab	+	+	+	-	-	-	-
Okrelizumab	-	+	-	-	-	-	-
Ritüksimab	+	-	-	-	+	-	-
Kladribin	-	-	-	-	-	-	-
Alemtuzumab	+	+	+	+	+	+	+

Hematolojik Komplikasyonlar

İmmün Trombositopeni (ITP)

Bu hastalığın, B lenfositleri tarafından üretilen ve trombosit yüzeyindeki GPIIb/IIIa membran glikoproteinlerini tanıyan IgG tipi antikorlar ile oluştuğu düşünülmektedir (Şekil 2).

Şekil 2. Otoreaktif CD4+ T hücreleri tarafından uyarılan B lenfositleri trombosit yüzey glikoproteinlerini tanıyan antikorlar sentezler. Bu şekilde opsonize olan trombositler dalak tarafından dolaşımdan temizlenir.



Antikor üretimi büyük olasılıkla CD4+ yardımcı T hücrelerinin bu membran glikoproteinlerini tanıması ve CD40:CD40L ko-stimülasyonunun da dahil olması ile beraber B lenfositlerini aktive etmesi ile gerçekleşmektedir. Sonraki aşamada antikorlar ile kaplanan (opsonizasyon) trombositler başlıca dalakta yok edilerek dolaşımdan uzaklaştırılır. ITP hastalarında tanım gereği kanda trombosit sayısı $<100.000/\text{mm}^3$ olmalıdır. Koagülasyon parametreleri ve diğer kan hücreleri ise normal seviyelerde olmalıdır. Periferik kan yaymasında veya diğer kan parametrelerinde anormallik olması birazdan bahsedilecek hastalıkları düşündürmelidir.

ITP hastalarında peteşi, purpura, epistaksis ve ciddi kanamalar yanında trombotik olaylar da görülebilir. MS tedavilerinden alemtuzumabın %3 oranında ITP'ye yol açtığı bilinmektedir. Natalizumab ve rituksimaba ikincil ITP olguları ile ilgili ise olgu bildirileri mevcuttur. ITP gelişen hastaların genel olarak tedaviye iyi cevap verdiği bildirilmektedir.

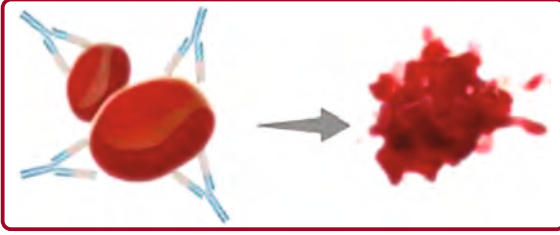
Trombotik Trombositopenik Purpura (TTP)

Normal fizyolojide, endotel yüzeyinde von Willebrand faktör (vWF) adı verilen büyük proteinler sentezlenir. Trombositler bu protein moleküllerine tutunur ve fibrin ile beraber pıhtıyı oluşturur. vWF'nin düzenli olarak yıkılmasından ise ADAMTS13 isimli proteaz sorumludur. ADAMTS13 proteazına karşı otoantikorlar gelişip enzim aktivitesinin %10'un altına düşmesi durumunda TTP ortaya çıkar. Süreç bir kez başladığında damar içinde yaygın olarak mikrotrombüsler gelişir, trombositler ve pıhtılaşma faktörleri giderek tüketilir. Mikroanjiopati olarak adlandırılan bu süreçte, damar içinde travmaya uğrayan eritrositler hasarlanır ve buna ikincil olarak hemolitik anemi (mikroanjiopatik hemolitik anemi) ve şizitositler ortaya çıkar. İleri dönemlerde yaygın mikrotrombüslere (trombotik mikroanjiopati) bağlı organ iskemileri ve pıhtılaşma faktörlerinin tüketilmesine bağlı ciddi kanama tabloları belirgin hale gelir. Hastalarda klinik olarak konfüzyon, baş ağrısı, geçici nörolojik defisitler, epileptik nöbetler, koma, MRG'de sessiz infarktlar, posterior reversibl ensefalopati sendromu (PRES), göğüs ağrısı, MI, aritmiler, karın ağrısı, bulantı, kusma, diyare, böbrek yetmezliği, pankreas ve tiroid hastalıkları görülebilir.

İnterferonlar ve alemtuzumaba ikincil TTP olguları bildirilmektedir. Sıklıkları net olmamakla birlikte az sayıda olgu bildirimleri yapılmıştır. Bu hastalarda tanının hızlıca konulup tedavinin başlanması hayat kurtarıcı olabileceğinden büyük önem arz etmektedir.

Otoimmün Hemolitik Anemi

Eritrosit yüzey antijenlerine karşı gelişen otoantikorların yol açtığı hemoliz durumunda otoimmün hemolitik anemi (OHA) tablosu ortaya çıkar (Şekil 3).



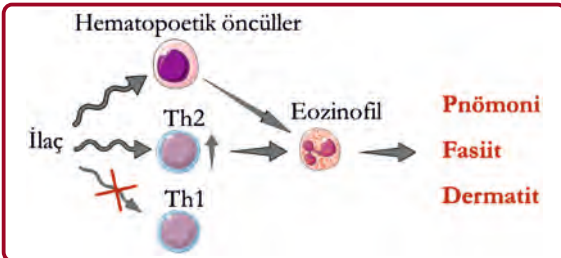
Şekil 3. Otoimmün hemolitik anemide eritrosit yüzey antijenlerini tanıyan antikorlar eritrosit lizisine yol açar.

Hemolize uğrayıp parçalanan eritrositler dalak tarafından temizlenir. Pek çok otoimmün hastalık zemininde ortaya çıkabilen OHA, kendini efor dispnesi, yorgunluk, sarılık, idrarda koyulaşma ve splenomegali gibi belirti ve bulgular ile gösterebilir. Tanım olarak kan hemoglobin düzeyi <7 g/dl'dir ve retikülosit (artan üretime bağlı) ve LDH (yıkıma bağlı) düzeyleri artmıştır. laboratuvar tanı, direkt ve indirekt Coombs testlerinde anti-eritrosit antikorlarının varlığının gösterilmesi ile konur.

MS hastalarında fingolimod, natalizumab, rituksimab ve alemtuzumab tedavilerine ikincil OHA ortaya çıkabilmektedir. Tedavide öncelikle sebep olan ilacın değiştirilmesi ve oral kortikosteroid başlanması önerilmektedir. Sonraki 2-3 hafta içinde hemoglobin düzeyleri yükseliyor ve hemoliz belirteçleri düşüyorsa steroid yavaşça azaltılır ve tetkikler tekrarlanır. Eğer nüks saptanırsa hastaya göre siklofosamid, mikofenolat mofetil, azatioprin, danazol, siklosporin ve sirolimus gibi ajanlar verilebilir. Dirençli olgularda splenektomi seçeneği düşünülmelidir.

Eozinofilik Hastalıklar

Bazı ilaç ve hastalıklar Th1-Th2 lenfosit dengesini Th2 lehine çevirerek ve hematopoetik öncül hücrelerin eozinofillere dönüşmesini uyarak vücuttaki eozinofil miktarını artırabilirler. Sonraki aşamada ise genetik yatkınlık ve bazı tetikleyici etkenlerle, bu eozinofiller belli doku ve organları infiltre ederek hastalığa neden olabilirler. Bu hastalar başlıca asemptomatik eozinofili, eozinofilik pnömoni, fasiit ve dermatit ile karşımıza çıkmaktadır.



Şekil 4. İlaçlar Th2 lenfositleri ve buna ikincil eozinofil sayısını artırır. Ayrıca hematopoetik öncüller giderek artan oranda eozinofillere dönüşür.

Eozinofilik hastalıkların MS hastalarında natalizumab ve teriflunomide ikincil olarak gelişebildiği bildirilmektedir. Tanı koymak zor olabilir ve nihayetinde doku tanısı gerekebilir. Özellikle MS tedavisi başladıktan sonraki bir yıl içinde kan eozinofil sayısı $2 \times 10^9/L$ 'dan fazla saptanırsa muhtemel eozinofilik hastalıklar için tetikte olunması gerektiği önerilmektedir. Eozinofilik hastalık saptanan kişilerde ilk yapılacak olan sorumlu ilacı değiştirmektir. Sebat eden olgularda ise kortikosteroidlere iyi yanıt alındığı bilinmektedir.

Dermatolojik Komplikasyonlar

Psöriaziform Cilt Lezyonları

Sıklıkla romatolojik hastalıklarda kullanılan anti-TNF α ilaçların psöriaziste görülenlere benzer lezyonlara (psöriaziform lezyonlar) yol açtığı bilinmektedir. Patogeneizde IL-17 ve çeşitli kemokinlerin etkisi ile nötrofillerin aktivasyonunun rol oynadığı düşünülmektedir. MS tedavileri arasında ise teriflunomid, natalizumab ve okrelizumab kullanımına ikincil hiperkeratotik, püstüler ve deskuamatif psöriaziform cilt lezyonları gelişebildiği bildirilmektedir. İlacın kesilmesini takiben ise lezyonlar kaybolmaktadır.

Vitiligo

Ciltteki pigment üretiminden sorumlu olan melanositlerin hasarlanması sonucu ciltte depigmente alanlar oluşması durumuna vitiligo adı verilir. Patogenezinde genetik, otoimmün, nöral, biyokimyasal, oksidatif stres, viral enfeksiyon ve melanosit dekolmanı mekanizmaları suçlanmaktadır. Bazı olgularda artmış IL-21 düzeylerinin ve anormal sitotoksik T lenfosit aktivitesi saptandığı gösterilmiştir. Benzer şekilde alemtuzumab sonrası gelişen otoimmün hastalıklarda IL-21 etkisi ile oligoklonal olarak proliferen olan efektör bellek T hücrelerinin de rol aldığı düşünülmektedir. Bu nedenlerle alemtuzumabın IL-21 yolu ile vitiligoya yol açabileceği öne sürülmüştür.

Gastrointestinal Komplikasyonlar

Otoimmün Hepatit

Otoimmün hepatitler, moleküler benzerlik mekanizmaları ile, naif CD4+ T hücrelerine antijen sunumunu müteakiben hücresel ve humoral immün yanıt yollarının aktive olması ile ortaya çıkarlar. Gelişen otoreaktif sitotoksik T hücreleri ve antikolar, kompleman sisteminin de eklenmesi ile hepatosit hasarı ve apoptozuna yol açarlar.

Hastalık akut, kronik, dalgalı veya asemptomatik klinik gidiş gösterebilir. Tutulumun şiddetine göre akut hepatit tablosu, akut karaciğer yetmezliği ve siroz gibi durumlara evrilebilir. Serumda hepatosit hasarı belirteçleri (AST ve ALT), kolestaz belirteçleri (GGT, bilirubinler) yüksek saptanabilir. Hastalarda otoimmün hepatit belirteci olarak antinükleer antikor (ANA), anti-düz kas antikoru (ASMA), anti-aktin antikoru (AAA), anti-mitokondrial antikor (AMA), atipik perinükleer anti-nötrofil sitoplazmik antikor (pANCA), anti-çözünür karaciğer/karaciğer pankreas antikoru (anti-SLA/LP), Anti-DNA antikoru, anti-karaciğer böbrek mikrozomal-1 antikoru (ALKM-1), anti-karaciğer sitozol-1 antikoru (ALC-1) veya anti-karaciğer böbrek

mikrozomal-3 antikoru (ALKM-3) saptanabilir. Tanı aşamasında özellikle otoimmün hepatit antikoru bulunmayan hastalarda karaciğer biyopsisi önerilmektedir.

MS tedavilerinden interferonlar, natalizumab ve alemtuzumabın otoimmün hepatite yol açtığı bilinmektedir. Bu hastalarda öncelikle neden olan ilaç kesilmeli ve standart otoimmün hepatit tedavisine başlanmalıdır. En sık uygulanan yaklaşım oral kortikosteroidlerin monoterapi ya da azatiyopürin ile beraber başlanmasıdır. Alınan yanıtı göre tedavi ve profilaksi süresine karar verilmelidir.

Renal Komplikasyonlar

Glomerülonefrit

Alemtuzumab uygulaması sonrası yaklaşık %1 sıklıkta Good-Pasture sendromu görülebilir. Bu hastalıkta, bazal membran kollajen tip 4'e karşı gelişen antikorlar, böbrekte hızlı progresif glomerülonefrit (glomerüler bazal membran) ve akciğerde diffüz alveoler kanama (alveoler bazal membran) tablolarına yol açarlar. Akciğer tutulumu bütün hastalarda görülmez (böbrek tutulumu olanların %25-60'ında görülür).

Hastalarda yorgunluk, kilo kaybı, ateş, hematüri, proteinüri, renal yetersizlik, dispne, öksürük, hemoptizi gibi belirti ve bulgular saptanabilir. Bu komplikasyonun gelişip gelişmediğinin takibi için rutin olarak ayda bir idrar tahlili yapılması gereklidir. Tanı konduğunda yoğun immün baskılayıcı tedaviler uygulanmalıdır. Tedavide gecikilmesi durumunda geri dönüşsüz renal yetersizlik gelişebileceği bilinmektedir.

Solunum Komplikasyonları

İnterstisyel Akciğer Hastalığı

Dispne ve/veya öksürük yakınmaları ile beraber akciğer radyografisi veya tomografisinde atipik diffüz infiltrasyon olmasına interstisyel akciğer hastalığı (İAH) adı verilir. Hastadaki kompleman aktivasyonu, sitokinler, TNF- α ve anjiogenik faktörlerin tetiklediği alveoler immün hücre infiltrasyonu gelişir. Bazen fibroblastik aktivite ve kollajen üretimi tetiklendiği için fibrozis ortaya çıkar. Bu süreç içerisinde hastada efor dispnesi, öksürük, hemoptizi ve göğüs ağrısı gibi belirtiler gelişebilir.

Bu grup hastalıklar idyopatik olabileceği gibi ilaçlara bağlı olarak da ortaya çıkabilir. Pek çok ilacın İAH'ye yol açabildiği gösterilmiştir. MS tedavilerinden ise rituksimab ve alemtuzumaba ikincil İAH olguları bildirilmektedir. Hastaların çoğunda ilacın kesilmesinden sonra ve immün baskılayıcı tedavi ile hastalık oldukça iyi bir şekilde remisyona girmektedir.

Endokrin Komplikasyonlar

Graves Hastalığı ve Tiroidit

Normal fizyolojide, tiroid dokusu tiroid stimülan hormon (TSH) ile uyarılarak tiroid hormonlarını sentezler. Bu reseptörlere karşı olan antikorların (TrAb) varlığında ise aşırı uyarılma sonucu hipertiroidizm ve guatr oluşur. Retroorbital yağlı dokularda ve perioküler kaslardaki inflamasyon ve hipertrofi nedeni ile ise proptoz ile karakterize Graves oftalmopatisi ortaya çıkar. Bu hastalarda TSH'ın azaldığı bir hipertiroidizm hormon profili görülür.

Tiroid dokusunun lenfositik infiltrasyonu ise aksine tiroid hormon üretimini azaltarak hipotiroidizme yol açar. Bu hastalarda ise TSH'n yükseldiği bir hipotiroidizm hormon profili saptanır.

Alemtuzumab uygulanan hastaların %48'inde tiroid otoimmün hastalıkları görülmektedir. Bu hastalarda erken tanı ve tedavi için düzenli (3 ayda bir) tiroid fonksiyon testlerinin yapılması önemlidir.

Nörolojik Komplikasyonlar

Guillain-Barré Sendromu ve CIDP

Başka endikasyonlar ile alemtuzumab uygulanmış olan az sayıda hastada uygulamadan sonraki 1-3 ay içerisinde CIDP ve Guillain-Barré sendromu geliştiğini bildiren olgu raporları vardır. Bu hastaların tedavileri ilaca bağlı olmayan durumlarda olduğu gibi yapılmalı ve yeniden alemtuzumab uygulamasından kaçınılmalıdır.

Kaynaklar

- Agirgol, S., Kurtuncu, M., Gurbuzel, M., Tasyurek, I., & Gunduz, T. (2019). Psoriasiform eruption caused by teriflunomide in a patient with multiple sclerosis. *Clinical Toxicology*, 1-3. <https://doi.org/10.1080/15563650.2019.1581940>
- Biolato, M., Bianco, A., Lucchini, M., Gasbarrini, A., Mirabella, M., & Grieco, A. (2021). The Disease-Modifying Therapies of Relapsing-Remitting Multiple Sclerosis and Liver Injury: A Narrative Review. *CNS Drugs*, 35(8), 861-880. <https://doi.org/10.1007/s40263-021-00842-9>
- Chisari, C. G., Toscano, S., D'Amico, E., Lo Fermo, S., Zanghì, A., Arena, S., Zappia, M., & Patti, F. (2019). An update on the safety of treating relapsing-remitting multiple sclerosis. *Expert Opinion on Drug Safety*, 0(0), 14740338.14742019.11658741-14740338.14742019.11658741. <https://doi.org/10.1080/14740338.2019.1658741>
- Cosburn, M., Pace, A. A., Jones, J., Ali, R., Ingram, G., Baker, K., Hirst, C., Zajicek, J., Scolding, N., Boggild, M., Pickersgill, T., Ben-Shlomo, Y., Coles, A., & Robertson, N. P. (2011). Autoimmune disease after alemtuzumab treatment for multiple sclerosis in a multicenter cohort. *Neurology*, 77(6), 573-579. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e318228bec5>
- Cuker, A., Bass, A. D., Nadj, C., Agius, M. A., Steingo, B., Selmaj, K. W., Thoits, T., Guerreiro, A., Van Wijmeersch, B., Ziemssen, T., Meuth, S. G., LaGanke, C. C., Thangavelu, K., Rodriguez, C. E., Baker, D. P., Margolin, D. H., & Janssens, A. (2020). Immune thrombocytopenia in alemtuzumab-treated MS patients: Incidence, detection, and management. *Mult Scler*, 26(1), 48-56. <https://doi.org/10.1177/1352458518816612>
- Curto, E., Munteis-Olivas, E., Balcels, E., & Dominguez-Alvarez, M. M. (2016). Pulmonary eosinophilia associated to treatment with natalizumab. *Ann Thorac Med*, 11(3), 224-226. <https://doi.org/10.4103/1817-1737.185762>
- Darwin, E., Romanelli, P., & Lev-Tov, H. (2018). Ocrelizumab-induced psoriasiform dermatitis in a patient with multiple sclerosis. *Dermatology Online Journal*, 24(7). <https://doi.org/10.5070/d3247040917>
- Diem, L., Hoepner, R., Bagnoud, M., Salmen, A., Chan, A., & Friedli, C. (2021). Natalizumab induced blood eosinophilia: A retrospective pharmacovigilance cohort study and review of the literature. *J Neuroimmunol*, 353, 577505. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2021.577505>
- Donald M Arnold, Adam Cuker (2021). Immune thrombocytopenia (ITP) in adults: Clinical manifestations and diagnosis. In L. Leung (Ed), UpToDate. Retrieved 04.01.2022 from <https://www.uptodate.com/contents/immune-thrombocytopenia-ityp-in-adults-clinical-manifestations-and-diagnosis>

- Jakimovski, D., Vaughn, C. B., Eckert, S., Zivadinov, R., & Weinstock-Guttman, B. (2020). Long-term drug treatment in multiple sclerosis: safety success and concerns. *Expert Opin Drug Saf*, 19(9), 1121-1142. <https://doi.org/10.1080/14740338.2020.1805430>
- Jalkh, G., Abi Nahed, R., Macaron, G., & Rensel, M. (2020). Safety of Newer Disease Modifying Therapies in Multiple Sclerosis. *Vaccines (Basel)*, 9(1). <https://doi.org/10.3390/vaccines9010012>
- Kaninia, S., Edey, A. J., Maskell, N. A., & Rice, C. M. (2021). Natalizumab-induced pneumonitis. *J Neurol*. <https://doi.org/10.1007/s00415-021-10811-3>
- Lysandropoulos, A. P., & Benghiat, F. (2013). Severe auto-immune hemolytic anemia in a fingolimod-treated multiple sclerosis patient. *Mult Scler*, 19(11), 1551-1552. <https://doi.org/10.1177/1352458513493035>
- McAttee, C. L., Lubega, J., Underbrink, K., Curry, K., Msaouel, P., Barrow, M., Muscal, E., Lotze, T., Srivaths, P., Forbes, L. R., Allen, C., & Bernhardt, M. B. (2021). Association of Rituximab Use With Adverse Events in Children, Adolescents, and Young Adults. *JAMA Netw Open*, 4(2), e2036321. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.36321>
- Perez-De-Lis, M., Retamozo, S., Flores-Chavez, A., Kostov, B., Perez-Alvarez, R., Brito-Zeron, P., & Ramos-Casals, M. (2017). Autoimmune diseases induced by biological agents. A review of 12,731 cases (BIOGEAS Registry). *Expert Opin Drug Saf*, 16(11), 1255-1271. <https://doi.org/10.1080/14740338.2017.1372421>
- Ruck, T., Pfeuffer, S., Schulte-Mecklenbeck, A., Gross, C. C., Lindner, M., Metze, D., Ehrchen, J., Sondermann, W., Pul, R., Kleinschnitz, C., Wiendl, H., Meuth, S. G., & Klotz, L. (2018). Vitiligo after alemtuzumab treatment: Secondary autoimmunity is not all about B cells. *Neurology*, 91(24), e2233-e2237. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006648>
- Scappaticcio, L., Castellana, M., Virili, C., Bellastella, G., Centanni, M., Cannavo, S., Campenni, A., Ruggeri, R. M., Giovanella, L., & Trimboli, P. (2020). Alemtuzumab-induced thyroid events in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *J Endocrinol Invest*, 43(2), 219-229. <https://doi.org/10.1007/s40618-019-01105-7>
- Wagner, S. A., Mehta, A. C., & Laber, D. A. (2007). Rituximab-induced interstitial lung disease. *Am J Hematol*, 82(10), 916-919. <https://doi.org/10.1002/ajh.20910>
- Ziemssen, T., Bass, A. D., Berkovich, R., Comi, G., Eichau, S., Hobart, J., Hunter, S. F., LaGanke, C., Limmroth, V., Pelletier, D., Pozzilli, C., Schippling, S., Sousa, L., Traboulsee, A., Uitdehaag, B. M. J., Van Wijmeersch, B., Choudhry, Z., Daizadeh, N., Singer, B. A.,.... investigators, T. (2020). Efficacy and Safety of Alemtuzumab Through 9 Years of Follow-up in Patients with Highly Active Disease: Post Hoc Analysis of CARE-MS I and II Patients in the TOPAZ Extension Study. *CNS Drugs*, 34(9), 973-988. <https://doi.org/10.1007/s40263-020-00749-x>

11

HASTALIK MODİFİYE EDİCİ TEDAVİLERİN KULLANIMI

Dr. Bilge Piri Çınar

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Ana Bilim Dalı

Dr. Özlem Ethemoglu

Harran Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

İNTERFERON BETA 1a/1b (SC/IM)

İnterferon Beta 1a/1b (SC/IM) Başlarken Dikkat Edilmesi Gerekenler

İnterferonlar (beta 1a/1b), g naşır SC, haftada 3 gün SC, haftada 1 defa IM, 2 haftada bir SC olarak kullanılmaktadır. Başlangıçta interferon'ların uygulaması ile en sık görülen yan etki grip benzeri semptomlar olduğundan, bu yan etkiyi azaltmak için, düşük doz başlanır ve zamanla arttırılır (Tablo 1, 2, 3).

Enjeksiyon yarım saat önce ve enjeksiyon sonrasında, gerekli durumlarda 24 saat boyunca antipiretik/analjezikler 1-3 defa/gün verilmesi uygundur. Analjezik/antipiretiklerin (ibuprofen, parasetamol...) pozolojisi ve uygulaması klinikler arasında değişkenlik göstermektedir. Enjeksiyonların genellikle akşam saatlerinde (18:00-20:00 arası en uygun saatlerdir) uygulanması, önerilen interferonlardan yarım saat önce ve gerekirse 2 saat sonra birer defa analjezik/ antipiretik (ibuprofen, parasetamol...) tablet alınması ile grip benzeri yan etkiler ( ş me titreme, eklem ağrısı...) büyük oranda azalır.

Tablo 1. İnterferon beta 1a SC uygulaması için başlangıç ve devam çizelgesini gösteren tablo

44 mikrogram için titrasyon dozu	1-2. haftalar %20'si (8,8 mikrogram)
haftada 3 kez SC	3-4. haftalar %50'si (22 mikrogram)
	5. hafta ve sonrası %100 (44 mikrogram)

Tablo 2. İnterferon beta 1b İM uygulaması için başlangıç ve devam çizelgesini gösteren tablo

250 mikrogram (1,0 ml) için	1, 3, 5. gün → 62,5 mikrogram (0,25 mL)
titrasyon dozu (günler)	7, 9, 11. gün → 125 mikrogram (0,5 mL)
	13, 15, 17. gün → 187,5 mikrogram (0,75mL)
	19. günden sonra → 250 mikrogram (1,0 mL)

Tablo 3. Plegridy için başlangıç ve devam çizelgesini gösteren tablo

Plegridy 125 mikrogram (0,5 ml) için	İlk doz → 63 mikrogram (turuncu kalem)
titrasyon dozu*	2. hafta → 94 mikrogram (mavi kalem)
	1. ay ve ondan sonra 2 hafta bir defa → 125 mikrogram (tam doz-gri kalem)

*Olağan doz atlanırsa, unutulursa enjeksiyon yapılmalı ve normal doz şemanıza uyulmalıdır. Ancak 7 günlük bir zaman diliminde birden fazla enjeksiyon yapılması önerilmez.

Tedavi  ncesinde

Laboratuvar

- Hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH'ı içerecek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme)
- B-HCG bakılması
- Rutin idrar tetkiki

Dikkat edilmesi gereken durumlar

1. Akut/Kronik Karaciğer yetmezliği,
2. Aktif Tbc/Aktif hepatit enfeksiyonu,
3. HIV (+)'liği
4. Gebelik varlığı ya da yakın dönemde gebelik planı (gebelik kategorisi B'dir, gebelik gerçekleşene kadar kullanılmasında sakınca yoktur. Gebelik süresince kullanılması gerekirse hasta ile görüşülerek ortak karar alınması uygundur)
5. Kardiyak ritim bozukluğu olan ya da ritmi etkileyen ilaç kullanan hastalar

Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

- * Tedaviye başladıktan 1 ay/3 ay/6 ay sonra (daha sonra 4-6 ayda bir olacak şekilde):
 - Hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH'ı içerek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme) tetkikleri tekrarlanmalıdır.
- * Tedavi boyunca yılda bir defa hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH, B12, D vitaminini, kolesterol/lipid profili) ve tam idrar tetkikini içerecek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme

Yan etki izlemi

Hepatotoksisite

Yapılan klinik çalışmalarda, hepatik transaminaz düzeylerinde (özellikle alanin aminotransferaz (ALT)) asemptomatik yükselme sıklıkla görülebilmektedir. Hastaların %1-3'ünde hepatik transaminaz düzeylerinde normalin üst sınırının 5 katından fazla yükselme izlenmektedir. Klinik semptomların yokluğunda, karaciğer transaminazları normalin üst sınırının 3 katından fazla, 5 katından az ve serum bilirubinde artış yoksa karaciğer fonksiyon testleri (ALP dahil) daha sık izlenmelidir. Serum bilirubin seviyesindeki herhangi bir artışla ilişkili olarak normalin üst sınırının en az 3 katı artış olursa interferon tedavisine ara verilmeli ve hasta Gastroentereoloji bölümüne yönlendirilmelidir. Serum seviyeleri normale dönerse, hastanın yarar-risk değerlendirmesine dayanarak tedavi yeniden başlanır. Hastalarda interferon başladıktan sonra karaciğer transaminazlarında tekrar yükselme görülmesi, bu durumun ilaç ile bir ilişki olduğunu destekler. Bu durumda kullanılan interferon tedavisi yerine alternatif tedavi düşünülmelidir. İnterferonların, akut karaciğer yetmezliğini de içeren şiddetli karaciğer hasarına yol açma potansiyeline mevcuttur.

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Enjeksiyon yerinde reaksiyon/nekroz riskini en aza indirmek için hastalara bazı önerilerde bulunulması önerilir.

- Enjeksiyon yaparken aseptik uygulamaya dikkat edilmesi
- Her dozda enjeksiyon yerinin değiştirilmesi: Her uygulamada enjeksiyon bölgesinin iyileşmesine zaman tanınması ve reaksiyon riskini azaltmak için yeni

bir uygulama yeri seçilmelidir. Vücudun uygun bölgelerini içeren sıralı uygulama şemasının takip edilmesi önemlidir.

- Enjeksiyon uygulamasından yaklaşık 20 dakika önce ilacın buzdolabından çıkarılması ve oda ısısına geldikten sonra enjeksiyonun yapılması, enjeksiyondan 5 dakika önce ve sonra soğuk uygulama yapılması önerilir. Gerekli durumlarda topikal difenhidramin veya etil klorid sprey uygulaması yapılabilir.
- Özellikle enjeksiyon yeri reaksiyonları oluşmuşsa, ilacı hastanın kendisine uygulama işleminin belli aralıklarla gözden geçirilmesi önerilir.

Hematolojik izlem

İnterferonlarla lenfopeni, nötropeni, anemi, trombositopeni gibi yan etkiler çok sık olmasa da izlenebilmektedir. Hastalarda çok nadir olarak lenfosit düzeyleri 200 hücre/ μ L'nin altına düşebilir. Bu durumda yakın takip ve enfeksiyon riski açısından dikkat edilmesi önerilmektedir. Persistan grade 4 lenfopeni (<200 hücre/ μ L) durumunda, uzun süren gribal enfeksiyon ya da fırsatçı enfeksiyon şüphesi varlığında ilaca kısa süre ara verilmesi, hastanın enfeksiyon açısından değerlendirilmesi ve yakın hemogram takibi önerilir. İnterferon tedavisi ile enfeksiyon insidansının plasebo/diğer ajanlara göre daha yüksek olduğunu gösteren kanıt yoktur.

İnterferon tedavisi ile immün trombositopenik purupura, otoimmün hemolitik anemi gibi nadir olgular bildirilmiş olduğundan 3-4 ayda bir hemogramın değerlendirilmesi ve anormal değer varlığında hastanın daha yakın monitörizasyonu önerilir.

İnterferon beta içeren ilaçların kullanımı ile ölümcül olguları da içeren trombotik trombositopenik purpura, immün trombositopenik purupura, otoimmün hemolitik anemi ya da hemolitik üremik sendrom olarak ortaya çıkan trombotik mikroangiopati (TMA) olguları rapor edilmiştir ve interferon beta tedavisine başladıktan haftalar sonra veya yıllar sonra ortaya çıkabileceği unutulmamalıdır. Erken klinik bulgular, trombositopeni, yeni başlayan hipertansiyon, ateş, santral sinir sistemi semptomları ve bozulmuş böbrek fonksiyonunu içermektedir. TMA'nın klinik bulguları gözlemlenirse, kan platelet düzeyleri, serum LDH düzeyi, periferik yayma ve böbrek fonksiyonları için ileri testlerin yapılması önerilir. Eğer TMA tanısı konulursa acil tedavi gerektirir ve interferon tedavisinin hemen kesilmesi önerilmektedir.

Depresyon

İnterferon tedavisi ile depresyon ve intihar eğilimi bulunmaktadır. Özellikle geçmişinde intihar düşüncesi olduğu bilinen, daha önce ya da o anda depresif bozukluğu bulunan hastalarda interferon tedavisinin dikkatle başlanması ve yakın takibi gereklidir. Gerektiğinde interferon tedavinin kesilmesi düşünülmelidir.

Diğer yan etkiler

İnterferon beta içeren ilaçlar ile tedavi sırasında, fokal segmental glomerüloskleroz, membranoproliferatif glomerülofrit ve membranöz glomerülopati dahil olmak üzere altta yatan nefropatlilere sekonder nefrotik sendrom nadir olarak görülebilir. Bu nedenle

belirli aralıklarla idrar tetkikinin yapılması ve bu açıdan dikkatli olunması önerilir. Nefrotik sendrom acil tedavi edilmeli ve interferon tedavisinin kesilmesi önerilmektedir.

İnterferon tedavisi ile spastisite artabileceğinden, spastisitenin çok belirgin olması/ artması durumunda tedaviye uyum zorlaşır ve hastanın yaşam kalitesi etkilenebilir. Spastisiteyi artırabilen idrar yolu enfeksiyonu ya da kullanılan diğer ilaçların gözden geçirilmesine rağmen yaşam kalitesini etkileyen spastisitede artış mevcutsa tedavinin değiştirilmesi düşünülebilir.

**İnterferon beta-1a ve 1b'ye karşı serumda nötralizan antikorlar gelişebilir. Bu antikorların kesin insidansı halen tam olarak belirlenememiştir. Antikorların varlığı, interferon tedavisine farmakodinamik cevabı zayıflatabilir (beta-2 mikroglobulin ve neopterin). Antikorların klinik önemi tam kesinleşmemesi ve serum antikorlarını saptamak için kullanılan yöntemlerin farklılığı gibi sınırlılıklar nedeniyle günlük pratikte kullanılmazlar.*

GLATİRAMER ASETAT

Glatiramer Asetat Başlarken Dikkat Edilmesi Gerekenler

Glatiramer asetat (GA), haftada 3 gün SC (40 mg) ya da her gün 20 mg SC olarak kullanılmaktadır.

Tedavi öncesinde

Laboratuvar

- Hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH'ı içerecek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme)
- B-HCG bakılması
- Rutin idrar tetkiki

Dikkat edilmesi gereken durumlar

1. Akut/Kronik Karaciğer yetmezliği,
2. Gebelik varlığı ya da yakın dönemde gebelik planı (gebelik kategorisi B'dir, gebelik gerçekleşene kadar kullanılmasında sakınca yoktur. Gebelik süresince kullanılması gerekirse hasta ile görüşülerek ortak karar alınması uygundur)
3. Kimyasal özellikler ve düşük oral absorpsiyon nedeniyle yenidoğanların/ bebeklerin insan sütü yoluyla GA'ya maruz kalması ihmal edilebileceği gösterildiğinden GA, emzirme döneminde kullanılabilir.

Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

- ✳ Tedaviye başladıktan 1 ay/3 ay/6 ay sonra (daha sonra 4-6 ayda bir olacak şekilde):
 - Hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH'ı içerecek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme) tetkikleri tekrarlanmalıdır.
- ✳ Tedavi boyunca yılda bir defa hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH, B12, D vitaminini, kolesterol/lipid profili) ve tam idrar tetkikini içerecek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme

Yan etki izlemi

Enjeksiyon sonrası en sık görülen yan etki enjeksiyon yeri reaksiyonu, enjeksiyon yerinde lipoatrofi ve enjeksiyondan sonra 15-30 dakika boyunca göğüste sıkışma, nefes darlığı, çarpıntı, anksiyete ve kızarma belirtilerini içeren ve kendiliğinden düzelen izole enjeksiyon sonrası reaksiyonlarıdır (IPIRs). IPIR'dan sonra herhangi bir kardiyovasküler sonuç veya başka advers olay gösterilmemiştir. Bu nedenle, genellikle tedavinin kesilmesi için bir endikasyon değildir. IPIR ve anafilaksiyi karıştırmamak önemlidir. GA'ya atfedilebilen anafilaksi nadir görülen bir fenomendir. Şiddetli reaksiyon ya da yaşam kalitesini etkileyen yan etki gözlenirse uygun semptomatik yaklaşım uygulanmalı, eğer tedavi uyumu zorlaşırsa GA'nın kesilmesi düşünülebilir.

Enjeksiyon yeri reaksiyonları

Enjeksiyon yerinde reaksiyon/nekroz riskini en aza indirmek için hastalara bazı önerilerde bulunulması önerilir.

- Enjeksiyon yaparken aseptik uygulamaya dikkat edilmesi
- Her dozda enjeksiyon yerinin değiştirilmesi: Her uygulamada enjeksiyon bölgesinin iyileşmesine zaman tanınması ve reaksiyon riskini azaltmak için yeni bir uygulama yeri seçilmelidir. Vücudun uygun bölgelerini içeren sıralı uygulama şemasının takip edilmesi önemlidir.
- Enjeksiyon uygulamasından yaklaşık 20 dakika önce ilacın buzdolabından çıkarılması ve oda ısısına geldikten sonra enjeksiyonun yapılması, enjeksiyondan 5 dakika önce ve sonra soğuk uygulama yapılması önerilir. Gerekli durumlarda topikal difenhidramin veya etil klorid sprey uygulaması yapılabilir.
- Özellikle enjeksiyon yeri reaksiyonları oluşmuşsa, ilacı hastanın kendisine uygulama işleminin belli aralıklarla gözden geçirilmesi önerilir.

Hepatotoksite

Yapılan klinik çalışmalarda, hepatik transaminaz düzeylerinde asemptomatik yükselme nadiren görülebilmektedir. Klinik semptomların yokluğunda, karaciğer transaminazları normalin üst sınırının 3 katından fazla, ancak serum bilirubinde artış olmadan normalin üst sınırının 5 katından az ise, serum bilirubin ve alkalen fosfataz (ALP) dahil daha sık izleme yapılmalıdır. Serum bilirubin seviyesindeki herhangi bir artışla ilişkili olarak normalin üst sınırının en az 3 katı artış veya normalin üst sınırının en az 5 katı artış olursa GA tedavisine ara verilebilir ve hasta Gastroentereoloji bölümü'ne yönlendirilmelidir. Nadiren ciddi karaciğer hasarı, otoimmün hepatit olguları gözlenmiştir. Ciddi karaciğer hasarı olsa bile olgularının çoğu tedavinin kesilmesiyle düzelir. Klinik olarak önemli karaciğer hasarı durumunda, GA'nın kesilmesi düşünülmelidir.

Hematolojik izlem

GA ile ilaca bağlı trombositopeni gibi yan etkiler nadir olarak izlenmiştir, lenfopeni ya da anemi bildirilmemiştir. Rutin tetkiklerde trombosit düşüklüğü ya da klinik bulgu varlığında ITP akla gelmelidir.

Diğer yan etkiler

Böbrek yetmezliği olan hastalarda, immün komplekslerin glomerüler birikimine dair bir kanıt bulunmamakla birlikte, olasılık göz ardı edilemeyeceğinden GA ile tedavi edilirken böbrek fonksiyonu belirli aralıklarla izlenmelidir.

TERİFLUNOMİD

Teriflunomid Başlarken Dikkat Edilmesi Gerekenler

Teriflunomid (14 mg tablet) oral olarak kullanılmaktadır ve günde bir kez aç veya tok olarak alınması uygundur. Teriflunomid 18 Haziran 2021'de AB'de, ≥10 yaşındaki pediyatrik hastalarda onay almıştır.

Tedavi öncesinde

Laboratuvar

- Hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH'ı içerecek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme)
- B-HCG bakılması
- Rutin idrar tetkiki

Kontrendike/Dikkat edilmesi gereken durumlar

1. Akut/Kronik Karaciğer yetmezliği,
2. Aktif Tbc/Aktif hepatit enfeksiyonu,
3. Gebelik varlığı ya da yakın dönemde gebelik planı (gebelik kategorisi X'dir)
4. İmmünoşüpresan etkisi olabildiğinden, tüberküloz taraması rutin olmamakla birlikte riskli olgularda yapılabilir (*opsiyonel*).

Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

- ✳ Tedaviye başladıktan 1 ay/3 ay/6 ay sonra (daha sonra 4-6 ayda bir olacak şekilde):
 - Hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH'ı içerecek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme) tetkikleri tekrarlanmalıdır.
- ✳ Tedavi boyunca yılda bir defa hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH, B12, D vitaminini, kolesterol/lipid profili) ve tam idrar tetkikini içerecek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme

Yan etki izlemi

Teriflunomid ve gebelik

Teriflunomid ile tedavi edilen sıçan ve tavşanların yavrularında teratojenite ve embriyo üzerine etkisi gösterildiğinden, hamile kadınlarda kontrendikedir ve güvenilir doğum kontrolü kullanmayan çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlarda dikkatli olunmalıdır. Teriflunomid kullanırken gebelik gerçekleşirse hızlı eliminasyon prosedürü uygulanmalıdır (Tablo 1). Teriflunomid için aşağıdaki hızlandırılmış eliminasyon prosedürü sayesinde ilaç seviyesi güvenli olan 0,02 µg/mL seviyesinin altına indirilebilmektedir (güvenli aralık).

Tablo 1. Teriflunomid için aşağıdaki hızlandırılmış eliminasyon prosedürü

Kolestiramin 8 gr günde 3 kez oral 11 gün (intolerans durumunda 4 gr da kullanılabilir)
veya
Aktif kömür 50 gr günde iki kez oral 11 gün

Hepatotoksisite

Yapılan klinik çalışmalarda, hepatik transaminaz düzeylerinde (özellikle alanin aminotransferaz (ALT)) asemptomatik yükselme sıklıkla görülebilmektedir. Hastaların %1-3'ünde hepatik transaminaz düzeylerinde normalin üst sınırının 5 katından fazla yükselme izlenmektedir. Klinik semptomların yokluğunda, karaciğer transaminazları normalin üst sınırının 3 katından fazla, ancak serum bilirubinde artış olmadan normalin üst sınırının 5 katından az ise, serum bilirubin ve alkalen fosfataz (ALP) dahil daha sık izleme yapılmalıdır. Serum bilirubin seviyesindeki herhangi bir artışla ilişkili olarak normalin üst sınırının en az 3 katı artış veya normalin üst sınırının en az 5 katı artış olursa teriflunomid tedavisine ara verilmeli ve hasta Gastroentereoloji bölümü'ne yönlendirilmelidir. Serum seviyeleri normale dönerse, hastanın yarar-risk değerlendirmesine dayanarak tedavi yeniden başlanır. Teriflunomidin, akut karaciğer yetmezliğini de içeren şiddetli karaciğer hasarına yol açma potansiyeline mevcuttur.

Hematolojik izlem

Teriflunomid tedavisi ile lenfopeni ve nötropeni izlenebilmektedir (%15'e varan azalma). Bununla birlikte bu değerler çoğu zaman normal sınırlar içinde seyretmektedir. Persistan grade 4 lenfopeni (<200 hücre/ μ L) durumunda, uzun süren gribal enfeksiyon ya da firstaçı enfeksiyon şüphesi varlığında ilaca kısa süre ara verilmesi, hastanın enfeksiyon açısından değerlendirilmesi ve yakın hemogram takibi önerilir.

Diğer yan etkiler

Teriflunomidin diğer yan etkileri; baş ağrısı, bulantı, diyare, artralji, saç dökülmesi, hipertansiyon ve periferik nöropatidir. Baş ağrısı ve gastrointestinal yan etkiler sıklıkla geçicidir ve ilaç kesilmesini gerektirmez. Saç dökülmesi ve seyrilmesi oldukça sık görülür, semptomatik tedavilerin (biotinli şampuan, biotin tablet...) etkisi henüz belirsiz olmakla birlikte önerilebilir. Saç dökülmesi çok şiddetli olduğunda ilaç değişimi düşünülebilir.

Bir yıl veya daha fazla süre boyunca düzenli teriflunomid kullanmış hastalarda tedavinin kesilmesi durumunda serum düzeyinin güvenli aralığa gelmesi 8 ay sürebilmektedir. Bu nedenle gebelik, toksik hepatit, ağır nötropeni, tekrarlayan enfeksiyonlar, tüberküloz reaktivasyonu ve periferik nöropatinin gelişmesi durumunda ilacın kesilmesi ve hızlandırılmış eliminasyon prosedürünün uygulanması önerilmektedir (Tablo 1).

DİMETİL FUMARAT

Dimetil Fumarat Başlarken Dikkat Edilmesi Gerekenler

Dimetil fumarat (120 mg-240 mg tablet) oral olarak kullanılmaktadır ve günde 2 defa tok karnına alınması uygundur. Pediatrik dönemde kullanımı ile ilgili çalışmalarda farklı güvenlik sorunları bildirilmemekle birlikte 18 yaş altında kullanımı ile ilgili henüz onay alınmamıştır.

Kullanımı

Günde iki kez 120 mg oral olarak başlanır, 7-14 gün sonra, günde iki kez 240 mg'lık idame dozuna yükseltilmelidir. İdame dozunu tolere edemeyen kişiler için günde iki kez 120 mg'a geçici doz azaltmaları-yavaş doz artımı düşünülebilir. 4 hafta içinde, günde iki kez önerilen 240 mg dozuna çıkılması gerekir.

Tedavi öncesinde

Laboratuvar

- Hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH'ı içerecek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme)
- B-HCG bakılması
- Rutin idrar tetkiki

Dikkat edilmesi gereken durumlar

1. Akut/Kronik Karaciğer yetmezliği,
2. AktifTbc/Aktifhepatit enfeksiyonu,
3. Gebelik varlığı ya da yakın dönemde gebelik planı

Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

- ✳Tedaviye başladıktan 1 ay/3 ay/6 ay sonra (daha sonra 4-6 ayda bir olacak şekilde):
 - Hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH'ı içerecek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme) tetkikleri tekrarlanmalıdır.
- ✳Tedavi boyunca yılda bir defa hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH, B12, D vitaminini, kolesterol/lipid profili) ve tam idrar tetkikini içerecek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme

Yan etki izlemi

Hepatotoksisite

Klinik semptomların yokluğunda, karaciğer transaminazları üst sınırın 3 katından fazla, ancak serum bilirubinde artış olmadan üst sınırın 5 katından az ise, serum bilirubin ve alkalen fosfataz (ALP) dahil daha sık izleme yapılmalıdır. Serum bilirubin seviyesindeki herhangi bir artışla ilişkili olarak karaciğer transaminazları normalin üst sınırının en az 3 katı artış olursa tedaviye ara verilmeli ve hasta Gastroentereoloji

bölümüne yönlendirilmelidir. Karaciğer fonksiyon testleri normale dönerse, hastanın yarar-risk değerlendirmesine dayanarak tedavi yeniden başlanır. Dimetil fumaratın, akut karaciğer yetmezliğini de içeren şiddetli karaciğer hasarına yol açma potansiyeli mevcuttur.

Hematolojik izlem

Dimetil fumarat tedavisi ile lenfopeni ve nötropeni izlenebilmektedir. Ortalama lenfosit sayısı, hastaların yaklaşık %30'unda düşmektedir. Tedavi herhangi bir nedenle kesildikten ya da ara verildikten dört hafta sonra, ortalama lenfosit sayıları artmaktadır ancak başlangıç lenfosit değerine geri dönme zamanı net değildir.

Takip sırasında grade I-II lenfopeni daha sık izlenirken, hastaların bir kısmında da grade III-IV lenfopeni görülür. Persistan grade 4 lenfopeni (<200 hücre/ μ L) durumunda, uzun süren gribal enfeksiyon ya da fırsatçı enfeksiyon şüphesi varlığında ilaca kısa süre ara verilmesi, hastanın enfeksiyon açısından değerlendirilmesi ve yakın hemogram takibi önerilir. Dimetil fumarat tedavisi ile enfeksiyon riskinde artış bildirilmemiştir.

Diğer yan etkiler

Flushing: Dimetil fumarat tedavisi ile görülen en sık yan etkidir (yüzde-boyunda kızarıklık, sıcaklık hissi...). Tedavi başlangıcında görülen bu yan etkiyi azaltmak için dimetil fumarat ile birlikte ilk 1 ay (ihtiyaç halinde süre uzatılabilir) asetilsalisilik asit 100 mg (325 mg'a kadar), günde 1 defa sabah dozundan önce kullanılması önerilir.

Gastrointestinal yan etkiler: İlacın, yüksek protein içerikli besinlerin alındığı öğünün ardından tok karnına alınması önerilir. Yine de, dimetil fumarat tedavisi ile özellikle ilk 1 ayda (3-4 ay içinde azalarak kaybolur) mide bulantısı, kusma, ishal, karın ağrısı ve dispeptik yakınmalar görülebilmektedir. Bu yan etkileri azaltmak için ilk ayda tedavi başlangıcı ile birlikte proton pompa inhibitörü 1x1 kullanılması önerilir.

Malignite: Dimetil fumarat ile malignite artışı gösterilmemiştir.

FİNGOLİMOD

Fingolimod Başlarken Dikkat Edilmesi Gerekenler

Fingolimod tablet 0,5 mg/gün oral olarak kullanılmaktadır.

Tedavi öncesinde

Laboratuvar

- Hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH'ı içerecek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme)
- B-HCG bakılması (tedavi süresince etkin kontrasepsiyon yöntemleri uygulanması için hasta ile görüşülmeli ve bilgilendirme yapılmalıdır)
- Rutin idrar tetkiki
- Tedaviye başlamadan önce hastalar, varicella zoster virüsüne (VZV) karşı antikorlar açısından test edilmelidir (VZV IgG). Tedavi başlamadan önce antikor negatif hastalara 1 ay arayla 2 doz şeklinde VZV aşısı yapılması önerilir (bkz. Aşılama Bölümü).

Kardiyak değerlendirme

- EKG ile değerlendirme (uzun QT sendromu, AF, AV blok gibi ritim bozukluklarının ve diğer bulguların değerlendirilmesi) her hastaya uygulanmalıdır.
- Önceden iskemik kalp hastalığı, miyokard infarktüs öyküsü, konjestif kalp yetmezliği, asistoli, serebrovasküler hastalık, kontrolsüz hipertansiyon, semptomatik bradikardi, tekrarlayan senkop öyküsü olan bireylerde ayrıntılı kardiyolojik değerlendirme (özellikli durumlarda 24 saatlik ritim/tansiyon holter, EKO içeren ayrıntılı kardiyolojik değerlendirme) yapılmalıdır.
- Kalp ritim bozukluğu için ilaç kullanan ya da kalp ritmi üzerinde etkili olabilecek ilaçların kullanımının sorgulanması önerilir.

Oftalmolojik değerlendirme

- Makula ödemi açısından oftalmolojik değerlendirme önerilir.

Diğer özel durumlar

- Hastaların öncesinde antineoplastik, immünsupresif veya immünomodülatör tedavi alma öyküsü varsa tedaviye başlamadan önce olası istenmeyen ek immünsupresif etkilerin göz önünde bulundurulması ve değerlendirilmesi önerilir (malignite ve enfeksiyon riski açısından)

Kontraendikasyon durumları

1. Akut/Kronik Karaciğer yetmezliği,
2. Aktif Tbc/Aktif hepatit enfeksiyonu,
3. HIV (+)'liği

4. Gebelik varlığı ya da yakın dönemde gebelik planı (tedavi sırasında ve son dozdan 2 ay sonra gebe kalınması önerilmez)
5. Kardiyak ritim bozukluğu olan ya da ritmi etkileyen ilaç kullanan hastalar

İlk 6 saat izlem

Semptomatik bradikardiyi yönetmek için uygun olan bir ortamda ilk dozun uygulanması gerekmektedir. Saatlik nabız ve kan basıncı ölçümü ile tüm hastalar, bradikardi için ilk dozdan sonra 6 saat boyunca izlenmelidir.

6 saatlik izlemden sonra ek izleme gerektiren durumlar

- ✳ 6 saat sonra aşağıdakilerden herhangi biri mevcutsa (septom yokluğunda bile) anormallik düzelene kadar izlemeye devam edilmelidir:
 - İlk dozdan 6 saat sonra kalp atış hızı yetişkinlerde <45/dakika, 12 yaş ve üstü pediatrik hastalarda <55/dakika, 10-11 yaşındaki pediatrik hastalarda <60/dakika ise
 - İlk dozdan 6 saat sonra kalp atım hızı, kalp üzerinde maksimum farmakodinamik etkinin oluşmamış olabileceğini düşündüren dozdan sonraki en düşük değerde ise
 - Dozdan 6 saat sonraki EKG'de yeni başlangıçlı ikinci derece veya birinci derece atriyoventriküler (AV) blok varsa
 - Önceden var olan bazı kalp ve serebrovasküler hastalığı olan hastalarda
 - Dozlamadan önce veya 6 saatlik gözlem sırasında QTc aralığı uzamış olan veya QT uzaması için ek risk altında olan veya bilinen bir torsade de pointes riski olan, QT uzatıcı ilaçlarla eşzamanlı tedavi gören hastalarda
 - Kalp hızını veya atriyoventriküler iletimi yavaşlatan ilaç kullanan hastalarda
- ✳ Doz sonrası semptomatik bradikardi meydana gelirse, uygun şekilde tedavi edilmeli, sürekli EKG takibi gereklidir. Herhangi bir farmakolojik tedavi gerekmiyorsa semptomlar düzelene kadar izlemeye devam edilmelidir.
- ✳ Farmakolojik tedavi gerekiyorsa, gece boyunca izlemeye devam edilmeli ve ikinci dozdan sonra 6 saatlik izlem tekrarlanmalıdır.
- ✳ Fingolimod tedavisine herhangi bir nedenle ara verildikten sonra ilaca başlama:
 - Tedavinin ilk ayından sonra, 14 günden fazla fingolimod tedavisine ara verilirse, ilacı yeniden başlarken, ilk doz izlemesi yapılmalıdır.
 - Tedavinin ilk 2 haftasında, 1 gün veya daha fazla ara verilirse, ilk doz gözlemi önerilir; tedavinin 3. ve 4. haftalarında, tedaviye 7 günden fazla ara verilirse ilk doz prosedürlerinin uygulanması önerilir.

Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

✳ Fingolimod tedavisine başladıktan 1 ay sonra:

- Hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH'ı içerecek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme) tetkikleri tekrarlanmalıdır.

✳ Fingolimod tedavisine başladıktan 3 ay sonra:

- Makula ödemi açısından oftalmolojik değerlendirme önerilir.
- Hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH'ı içerecek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme) tetkikleri izlem süresince 4-6 ayda bir tekrarlanmalıdır.

✳ Fingolimod tedavisi boyunca yılda bir defa hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH, B12, D vitaminini, kolesterol/lipid profili ve tam idrar tetkikini içerecek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme)

Yan etki izlemi

Hematolojik izlem/Lenfopeni

Fingolimod ana etkisini lenfositleri lenf bezlerinde hapsederek gösterdiğinden, bu duruma ikincil olarak lenfopeni yan etkisi ortaya çıkmaktadır. Hastaların takibinde lenfosit düzeyleri 200 hücre/ μ L'nin altına düşerse enfeksiyon riski açısından dikkat edilmesi önerilmektedir. Persistan lenfopeni durumunda hem viral enfeksiyonlar hem de fırsatçı enfeksiyonlar açısından dikkatli olunması, persistan grade 4 lenfopeni (<200 hücre/ μ L) durumunda, uzun süren gribal enfeksiyon ya da fırsatçı enfeksiyon şüphesi varlığında ilaca kısa süre ara verilmesi (rebound ya da hastalık aktivitesi göz önünde bulundurulmalıdır), hastanın enfeksiyon açısından değerlendirilmesi ve yakın hemogram takibi önerilir. Persistan lenfopeni olan >50 yaş grupta fırsatçı enfeksiyon (kriptokok...) riski açısından ayrıca dikkatli olunmalıdır. Fırsatçı enfeksiyon varlığında ise fingolimod kesilmeli ve acil terapötik yaklaşım uygulanmalıdır.

Çok sayıda hasta ile yapılan çalışmalarda, lenfosit sayısındaki azalmanın enfeksiyon riskinde belirgin bir artış göstermediği gösterilmiştir. Bununla birlikte, alt solunum yolu enfeksiyonu riski (broşit ve pnömoni) fingolimod grubunda plaseboya göre ılımlı artmıştır.

Progresif multifokal lökoensefalopati nadir bir fırsatçı enfeksiyondur ve JCV aktivasyonu sonucu görülmektedir ve MS tedavisinde daha etkin ilaçların kullanımı ile önemli bir yan etki haline gelmiştir. Ağustos 2017'ye kadar olan fingolimod ile ilgili veriler değerlendirildiğinde; yaklaşık 217.000 hastada fingolimod kullanıldığı ve toplam 480.000 hasta-yıl kullanım olduğu tespit edilmiştir. Bu verilere göre, mevcut PML riski 0.069/1000 hasta olarak bulunmuştur. PML için özellikli bir takip ya da JCV antikoru bakılması önerilmemektedir. Fırsatçı enfeksiyon riski fingolimod tedavisini bıraktıktan sonra 2-4 aya kadar sürebilir.

Fingolimod tedavisi ile immün trombositopenik purpura, otoimmün hemolitik anemi gibi nadir olgular bildirilmiş olduğundan 3-4 ayda bir hemogramın değerlendirilmesi ve anormal değer varlığında hastanın daha yakın monitörizasyonu önerilir.

Karaciğer fonksiyon testleri

Klinik semptomların yokluğunda, karaciğer transaminazları normalin üst sınırının 3 katından fazla, ancak serum bilirubinde artış olmadan normalin üst sınırının 5 katından az ise, serum bilirubin ve alkalın fosfataz dahil daha sık izleme yapılmalıdır. Serum bilirubin seviyesindeki herhangi bir artışla ilişkili olarak normalin üst sınırının en az 3 katı artış veya normalin üst sınırının en az 5 katı artış olursa fngolimoda ara verilmeli ve hasta Gastroentereoloji Bölümü'ne yönlendirilmelidir. Serum seviyeleri normale dönerse, hastanın yarar-risk değerlendirmesine dayanarak fngolimod yeniden başlatılabilir. Hastalarda yeniden fngolimod başladıktan sonra karaciğer transaminazlarında tekrar yükselme görülmesi fngolimod ile bir ilişki olduğunu destekler. Bu durumda fngolimod tedavisi yerine alternatif tedavi düşünülmelidir. Fngolimod kesildikten 2 ay sonrasına kadar karaciğer testleri fonksiyon takibi düzenli olarak yapılmalıdır.

Oftalmolojik izlem

Tedaviden 3-4 ay sonra herhangi bir yakınma olmasa bile oftalmolojik değerlendirme ile makula ödemi varlığı değerlendirilmesi önerilir. Tedavi sırasında veya sonrasında bulanık görme, okuma güçlüğü veya görmeye başka bir değişiklik ortaya çıkarsa makula ödemi açısından oftalmolog tarafından değerlendirme önerilir.

Kardiyolojik izlem

Kardiyomiyositlerde ve vasküler endotelial hücrelerde S1PR ekspresyonu nedeniyle fngolimodun kardiyovasküler system üzerinde etkisi bulunmaktadır. Atriyoventriküler (AV) blok, sinüs bradikardisi, taşikardi, aritmi, ortostatik hipotansiyon ve hipertansiyon gibi fngolimodun çeşitli kardiyovasküler yan etkiler bildirilmiştir. İlk doz gözleminde sorun olmasa dahi fngolimod kullanırken kan basıncı yüksekliği ve ritim bozuklukları gözlenebilmektedir. Takipte düzenli ölçümlerle kan basıncı ölçümlerine göre hipertansiyon tanısı konulan hastalarda kardiyoloji bölümünün önerileri doğrultusunda antihipertansif tedavi düzenlenir. Fngolimod tedavisi ile nadir de olsa paroksizmal atriyal fibrilasyon, AV blok, bradikardi/taşikardi izlenebildiğinden, klinik bulgu varlığında ya da muayene sırasında asemptomatik olarak saptandığında; hastanın kardiyoloji ile konsülte edilmesi, etiyolojisinin araştırılması ve gerekli durumda fngolimod tedavisine ara verilmesi ya da kesilmesi uygundur.

Dermatolojik izlem

Fngolimod tedavisi sırasında nadir olsa da bazal hücreli karsinom olguları bildirildiğinden, bireyde takip gerektirecek nevüs varlığı açısından dermatolojik değerlendirme önerilir (öneri).

*Yılda bir defa dermatolojik değerlendirme (opsiyonel)

Diğer opsiyonel yaklaşımlar (izleme amaçlı)

Lenfosit alt grupları ve immünglobulinler: Sık enfeksiyon geçiren fngolimod kullanan hastalarda lenfosit alt gruplarının (CD4, CD8, CD19, CD20.....) ve IgG, IgM, IgA düzeylerinin ölçümü izlem amacıyla yapılabilir.

Ailede meme kanseri öyküsü olanlarda ulusal kanser tarama ve takip program uygulanır (yaşıya göre meme-US veya mamografi).

KLADRİBİN

Uygulama Şekli

Kladribin tablet (10 mg) oral olarak kullanılmaktadır. Her bir kutu 1, 4, 5, 6, 7 veya 8 tabletlik blister içermektedir. 2 siklus şeklinde uygulanır. Uygulama, oral yoldan beş güne bölünerek verilir, bir ay sonra aynı doz tekrar edilir. İkinci yılda da birinci yıl kürünü uygulama şeklinde toplam dört kez uygulama yapılır (0., 1., 12. ve 13. ay). 1,75 mg/kg/ilk kür (oral); 2 tedavi döngüsü şeklinde toplam doz 3,5 mg/kg olarak verilir.

Tablo 1.

<40 kg	: Güvenlik ve etkinlik belirlenmemiştir.
40 kg ile <50 kg	: 40 mg ilk döngü; 40 mg ikinci döngü
50 kg ile <60 kg	: 50 mg ilk döngü; 50 mg ikinci döngü
60 kg ile <70 kg	: 60 mg ilk döngü; 60 mg ikinci döngü
70 kg ile <80 kg	: 70 mg ilk döngü; 70 mg ikinci döngü
80 kg ile <90 kg	: 80 mg ilk döngü; 70 mg ikinci döngü
90 kg ile <100 kg	: 90 mg ilk döngü; 80 mg ikinci döngü
100 kg ile <110 kg	: 100 mg ilk döngü; 90 mg ikinci döngü
≥110 kg	: 100 mg ilk döngü; 100 mg ikinci döngü

*Günde >2 tablet uygulanmaz; 4-5 aralıklı gün boyunca 1-2 tablet/gün PO uygulanmaktadır.

*İlk yıl siklus bittiğinde ikinci yılda aynı döngü uygulanır.

Tablo 2.

1. Yıl	2. Yıl
1. Tedavi haftası	1. Tedavi haftası
4 veya 5 gün boyunca günlük 1 veya 2 tablet	4 veya 5 gün boyunca günlük 1 veya 2 tablet
2. Tedavi haftası	2. Tedavi haftası
4 veya 5 gün boyunca günlük 1 veya 2 tablet	4 veya 5 gün boyunca günlük 1 veya 2 tablet

*Unutulan doz olursa o gün alınır ancak unutulan doz sonraki planlanan doz ile birlikte alınmaz. Unutulan dozun sonraki gün alınması ve o tedavi haftasındaki gün sayısını uzatılması uygundur.

Tedavi öncesinde

Laboratuvar

- Hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH'ı içerecek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme)
- B-HCG bakılması
- Rutin idrar tetkiki
- VZV IgG düzeyi, HIV, Hepatit B ve C enfeksiyonu açısından tarama, aktif Tbc açısından değerlendirilme
- Malignite varlığı sorgulanmalı
- Aktif enfeksiyon varlığı sorgulanmalı
- Lenfosit sayısı >1000/mm³

Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

1. Akut/Kronik Karaciğer yetmezliği,
2. Aktif Tbc/Aktif hepatit enfeksiyonu,
3. HIV (+)'liği,
4. Malignite,
5. Gebelik varlığı ya da yakın dönemde gebelik planı

- Kladribin ile hepatit B reaktivasyon olguları bildirilmiştir. Kladribin alacak hastalarda tedaviye başlamadan önce antihbs, HBsAg ve anti-HBc taraması yapılmalıdır (Bölüm 4).
- Tedavi süresince ve son dozdan 6 ay sonrasına kadar gebelikten kaçınılmalıdır.
- Varicella zoster virüsüne (VZV) karşı antikor bakılmalıdır (VZV IgG), VZV IgG antikoru negatif hastalara 1 ay arayla 2 doz şeklinde VZV aşısı yapılması önerilir.
- Kladribin, aşılarla verilen hümmoral tepkileri bozabileceğinden aşılama ile ilgili bilgiler aşı bölümünde ayrıntılı anlatılmıştır.
- Kladribin tedavisine başlamadan önce aktif veya latent tüberküloz enfeksiyonu değerlendirilmesi yapılmalı, ardından gerekirse uygun tedavi uygulanmalıdır.

Yan etki

Cilt reaksiyonları

Kladribin ile ilişkili cilt reaksiyonlarının genel insidansı yüksektir. Her üç hastadan biri (%32) en az bir dermatolojik yan etkiden etkilenmiştir. Deri reaksiyonları en yaygın olarak uygulamadan sonraki 3 ay içinde ortaya çıkar. Bunlar; saç incilmesi (%11,7), deri döküntüsü (%8,4), kaşıntı (%2,6), geçici mukozit (%5,4) ve nadir olarak likenoid döküntü olarak sıralanabilir. Akut cilt reaksiyonları genellikle geçici iken spontan olarak ya da steroidler ve/veya antihistaminikler ile tedaviyi takiben düzelir. Tedaviden 3 ay sonra oldukça nadir olarak alopesi areata ve lökositoklastik vaskülit gibi geç reaksiyonlar görülebilir.

Hematolojik

Lenfositler, ilk tedavi kürüne başlamadan önce normal sınırlar içinde ve ikinci tedavi kürüne başlamadan önce en az 800 hücre/mcL olmalıdır. İlk tedavi kürüne başlamadan önce hemogram tetkiki yapılmalı, 2 ve 6 ay sonra hemogram tetkiki tekrarlanmalıdır. 2. ayda lenfosit sayısı <200 hücre/mcL ise, 6. aya kadar aylık olarak ve sonrasında periyodik olarak izlenmelidir. İkinci küre başlamadan önce lenfosit sayımı yapılmalıdır ve lenfosit sayısı <800 hücre/mcL ise tedavi ertelenmelidir. Lenfosit sayısı takiplerde 800 hücre/mcL'nin altına inerse tekrar yükselmesi için ikinci tedavi süreci 6 aya kadar geciktirebilir; iyileşme >6 ay sürerse, tedavi sonlandırılmalıdır. Lenfopeni en sık izlenen yan etkidir ve bu nedenle takibi önemlidir.

Hepatotoksisite

Kladribin tedavisi sırasında karaciğer fonksiyonlarının takibi ilaç etiketine göre gerekli değildir ve kladribinin karaciğer metabolizması ihmal edilebilir düzeydedir.

Ancak altı aylık ara ile izlemler yapılabilir. Karaciğer sirozu olan hastalarda farmakokinetik ve güvenlik çalışmaları yapılmamıştır ve orta veya şiddetli dekompanseasyonu olan hastalarda (Child B veya C) kladribin önerilmemektedir. Kladribin ile hepatit B reaktivasyonu görülebileceğinden HbsAg + ve/veya antiHbcIgG pozitif olgularda rehberin hepatit bölümünün incelenmesi önerilir. Kladribin, aktif viral hepatitte kontrendikedir.

Otoimmünite

Histolojik olarak kanıtlanmış antikor aracılı glomerülonefrit ve iki hipotiroidizm olgusu kladribin tedavisine bağlı otoimmün yan etki olarak sınıflandırılmıştır. Bu nedenle belirli aralıklarla böbrek fonksiyonları ve tiroid fonksiyonlarının değerlendirilmesi uygundur.

Enfeksiyon

Yapılan çalışmalarda kladribin ile enfeksiyonların kümülatif insidansı, çoğunlukla hafif veya orta düzeydedir. Klinik çalışmalarda rapor edilen en yaygın enfeksiyonlar, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları (nazofarenjit, sinüzit, bronşit, pnömoni), ağız ve sindirim sistemi enfeksiyonları (herpes, diş enfeksiyonları, gastroenterit), idrar yolu enfeksiyonu, ve mantar enfeksiyonlarıdır (oral ve vajinal kandidiyazis). MS dışı nedenlerle kladribin kullanan hematolojik hastalıklarda PML olguları bildirilmiştir. PML, kladribin kullanımına bağlı uzun süreli lenfopeninin sonucu olabileceğinden grade 3-4 lenfopenisi olan olgularda PML kliniği açısından dikkatli olunması uygundur.

Herpes enfeksiyonu

Kladribin ile herpes enfeksiyon sıklığı artmaktadır. Herpetik enfeksiyonların %94,7'sinin lenfopeni döneminde ortaya çıkması nedeni ile yakın lenfosit takibi ve lenfosit sayısını <200 hücre/mcL olan hastalarda antiherpes profilaksisinin uygulanabileceği akılda tutulmalıdır. VZV reaktivasyonunun insidansı, HSV enfeksiyonuna göre düşük lenfosit sayıları daha yakın ilişkilidir.

Malignite

Kladribin alan hastalarda da birkaç malignite olgusu bildirilmiştir, ancak nedensellik kurulmamıştır. Bildirilen maligniteler; melanom, bazal hücreli karsinom, skuamöz hücreli karsinom, pankreas, meme, over, rektal ve papiller tiroid kanserleri ve safra kanalı adenokarsinomlarıdır. Malignite için yaşa uygun ulusal kanser tarama kılavuzu dışında ek takip gerekli değildir.

NATALİZUMAB

Natalizumab Tedavisi Başlarken Dikkat Edilmesi Gerekenler

Uygulama Şekli

- 300 mg intravenöz (İV) Natalizumab 100 mL izotonik içinde/4 haftada bir (Tedavinin 1. yılından sonra seçilmiş olgularda 6 haftada bir) uygulanır.
- Uygulama için 100 mL izotonik içinde seyreltildikten sonra hemen kullanılması önerilmektedir. Eğer hemen kullanılmazsa seyreltilmiş çözelti 2°C - 8°C'de saklanmalı ve seyreltildikten sonraki 8 saat içerisinde infüzyonla verilmelidir.
- İnfüzyondan önce çözelti oda sıcaklığına getirilmelidir. Yaklaşık olarak 2 ml/dakika hızında, en az 1 saat sürede İV olarak uygulanmaktadır.
- NOVA çalışmasının sonuçlarında; 1. yıldan sonra ortalama 6 hafta boyunca uzatılmış aralıklı uygulamanın, 4 haftalık aralıkta tedaviye göre önemli ölçüde daha düşük PML riski ile sonuçlandığı ve yıllık atak sıklığı, dizabilitenin ilerlemesi ve MRG aktivitesi ile kanıtlanan etkinlik üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı bildirilmiştir.

Tedavi Öncesinde

Laboratuvar

- Hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin), idrar tetkiki, tiroid fonksiyon testleri
- Tedavi başlamadan önce serum JCV indeksi bakılmalıdır.
- Hastalar Progresif Multifokal Lökensefalopati (PML) riski-hakkında bilgilendirilmelidir.
- β -HCG bakılması (tedavi süresince etkin kontrasepsiyon yöntemleri uygulanması için hasta ile görüşülmeli ve bilgilendirme yapılmalıdır)

* Aktif hepatit ve HIV varlığının sorgulanmalıdır.

Natalizumab kullanırken dikkat edilmesi gereken durumlar

- Natalizumab tedavisinin ilk dozundan 1 ay, 3 ay sonra ve sonrasında 6 ayda bir ya da herhangi bir yan etki geliştiği düşünüldüğü durumda hemogram, biyokimya ve idrar tetkikleri tekrarlanmalıdır.
- Anti-natalizumab nötralize edici antikörler klinik şüphe olursa bakılmalı; eğer hastada aşırı duyarlılık reaksiyonu varsa ve nötralize edici antikor pozitifse 3 ay sonra tekrar bakılmalıdır.
- Her infüzyon öncesinde şüpheli gebelik açısından hasta sorgulanmalı ve şüphe olduğu durumda β HCG istenmelidir.
- Hastalar PML riski-hakkında ve PML'nin erken bulgu ve semptomları hakkında bilgilendirilmelidir.
- JCV indeksi takibi (bakınız bölüm 9)

Beyin MRG

- Anti-JCV indeks yüksekliği, ≥ 2 yıl süre ile natalizumab tedavisi kullanımı, daha önce immüsupresan tedavi kullanımı olarak tanımlanan risk faktörlerinden en az birine sahip olan hastalar için sık MRG izlemi önerilir (3-6 ayda bir)
- MRG incelemeleri; aksiyal FLAIR T2, T2 ağırlıklı ve difüzyon ağırlıklı sekansları içermelidir.

Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

1. HIV pozitifliği,
2. Aktif tüberküloz varlığı,
3. Aktif hepatit enfeksiyonu
4. Aktif ve ağır enfeksiyon varlığı
5. Gebelik,
6. Progresif Multifokal Lökoensefalopati,
7. Natalizumab içerisinde yer alan yardımcı maddelere (Monobazik sodyum fosfat monohidrat Dibazik sodyum fosfat heptahidrat Sodyum klorür Polisorbat 80 (E433) Enjeksiyonluk su) herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumu

Yan Etki

İnfüzyon İlişkili Reaksiyonlar (İR)

Natalizumab infüzyonları, genellikle iyi tolere edilir ve tipik olarak premedikasyon yapılmadan verilir, ancak baş ağrısı, ürtiker ve yorgunluk en yaygın olmak üzere hipotansiyon, depresyon, eklem ağrısı, karın ağrısı ve kızarma (flushing) görülebilir. Genellikle infüzyonun başlamasından sonraki 2 saat içinde meydana gelen, döküntü ve göğüs sıkışmasından anafilaksiye kadar uzanan alerjik reaksiyonlar da gelişebilir. Aşırı duyarlılık reaksiyonları hastaların %1'inden azında görülmüştür. Natalizumab ile tedavi edilen hastaların yaklaşık %6'sında, infüzyon reaksiyonlarına katkıda bulunabilen ve etkinliği sınırlayabilen kalıcı antinatalizumab antikorları bulunur.

Hepatotoksite

Bu ilacı kullanan hastalarda karaciğer enzimlerinde yükselme görülebilir. Faz III çalışmalarına göre, hastaların %5'inde anormal karaciğer fonksiyon testleri rapor edilirken, hastaların <%1'inde ciddi olarak derecelendirilmiştir. Bununla birlikte, 10 yıla kadar olan uzatma çalışmalarında, hastaların <%1'inde ciddi hepatobiliyer yan etki doğrulanmıştır. Nakil gerektiren karaciğer yetmezliği durumu birkaç olguyla raporlanmıştır. Ayrıca, hem natalizumabın indüklediği karaciğer hasarı hem de natalizumab tarafından tetiklenen otoimmün hepatit olguları bildirilmiştir. Özellikle ilk üç infüzyondan sonra ve daha sonra üç ayda bir karaciğer fonksiyon testi taraması ve izlemi önerilmektedir.

Progressif Multifokal Lökoensefalopati (Bölüm 9'da ayrıntılı anlatılmıştır)

Enfeksiyonlar

Pnömoni, idrar yolu enfeksiyonları, gastroenterit, kriptosporidial diyare, osteomyelit, sinüzit, apandisit ve kriptokokal menenjit bildirilmiştir.

Natalizumab tedavisi altında HSV-1 reaktivasyonu bildirilmiştir. PML dışındaki en yaygın bildirilen fırsatçı enfeksiyonlar, herpes virüs kaynaklı olup (herpes zoster ve herpes menenjit), varicella-zoster ensefaliti ve menenjit olguları da bildirilmiştir. Ayrıca, retinanın fulminan enfeksiyonu olan akut retinal nekroz rapor edilmiştir.

Hematolojik

Natalizumab tedavisi sırasında immün aracılı akut hemolitik anemi ve immün trombositopenik purpura bildirilmiştir. Çok nadir görülmesi ile birlikte bildirilen hastalıkların ciddi olması nedeniyle rutin hematolojik takip yapılması önerilmektedir.

Malignite

Natalizumab tedavisi altında cilt kanserleri rapor edilmiştir. Ayrıca SSS lenfoması, T hücreli lenfoma ve servikal displazi olgu raporları bildirilmiştir ancak küçük sayılar nedeniyle klinik önemi belirsizdir.

Ek notlar

- Birinci yıldan sonra doz aralığının 4 haftadan 6 haftaya uzatılması, daha düşük PML insidansı ile ilişkilendirilmiştir ve etkinlik üzerinde ve MRG aktivitesi ile kanıtlanan olumsuz bir etki bildirilmemiştir.
- PML gelişen hastalar plazma değişiminden sonra, günler ya da haftalar içinde gelişebilecek İmmün Rekonstrüksiyon İnflamatuvar Sendromu açısından yakın takip edilmelidir.
- JCV ile ilişkili başka bir yan etki olarak bildirilen hastalık; granül hücreli nöronopatidir (GCN). Klinik özellikler, MRG'de ilerleyici serebellar belirtiler ve serebellar atrofiyi içerir.

OKRELİZUMAB

Okrelizumab Tedavisi Başlarken Dikkat Edilmesi Gerekenler

Uygulama Şekli

- Okrelizumab çözeltisi, %0,9 sodyum klorür ile dilüe edilerek kullanıma hazır hale gelir ve sonuç konsantrasyon yaklaşık 1,2 mg/mL'dir.
- İlk 600 mg okrelizumab dozu, 2 hafta arayla 2 ayrı infüzyon (her biri 300 mg) olarak İV verilmektedir. Her infüzyon yaklaşık ortalama 2 saat 30 dakika sürmektedir.
- Sonraki okrelizumab dozları 6 ayda bir, tek bir 600 mg infüzyon olarak uygulanmaktadır. İkinci doz, ilk dozun uygulanmasının ardından en az 6 ay sonra uygulanmalıdır. Sonraki 600 mg okrelizumab dozları, tek infüzyon olarak verilir. Her infüzyon yaklaşık 3 saat 30 dakika sürmektedir.
- 600 mg okrelizumab infüzyonlarının daha kısa sürede (2 saat) uygulanmasının, okrelizumabın güvenlik profilini, konvansiyonel süreye (3,5 saat) kıyasla önemli ölçüde değiştirmediği gösterilmiştir. İlk iki dozdan sonra herhangi ciddi infüzyon ilişkili reaksiyon (İİR) gelişmediyse, sonraki dozlar için daha kısa (2 saatlik) infüzyon süresi uygulanabilir.
- Eğer okrelizumabın bir dozu unutulursa, mümkün olan en kısa sürede uygulanmalı, unutilan dozun uygulanmasından 6 ay sonra bir sonraki doz uygulanacak şekilde doz planı yeniden oluşturulmalıdır.
- İnfüzyon sırasında ve infüzyon tamamlandıktan sonra hastalar en az 1 saat gözlenmelidir.
- Uygulama sırasında olabilecek alerjik reaksiyonları engellemek için, infüzyon sırasında ilaç içindeki büyük partikülleri süzmeye yarayan filtre kullanımı önerilmektedir.

Tablo: Okrelizumab dozu ve planı

		Uygulanacak OCREVUS Miktarı	İnfüzyon Şekli
İlk Doz (600 mg) İki infüzyona bölünmüş olarak	İnfüzyon 1	250 mL'de 300 mg	- İnfüzyona 30 mL/saat hızında başlanmalıdır. - Sonrasında, hızı her 30 dakikada bir 30 mL/saat artırarak maksimum 180 mL/saat'e çıkartılmalıdır. - Her bir infüzyon yaklaşık 2,5 saat boyunca uygulanmalıdır.
	İnfüzyon 2 (2 hafta sonra)	250 mL'de 300 mg	
Sonraki Dozlar (600 mg) Tek infüzyon 6 ayda bir	Seçenek 1 İnfüzyon süresi yaklaşık 3,5 saat	500 mL'de 600 mg	- İnfüzyona 40 mL/saat hızında başlanmalıdır. - Sonrasında, hızı her 30 dakikada bir 40 mL/saat artırarak maksimum 200 mL/saat'e çıkartılmalıdır. - Her bir infüzyon yaklaşık 3,5 saat sürer.
VEYA			
	Seçenek 2 İnfüzyon süresi yaklaşık 2 saat	500 mL'de 600 mg	- İnfüzyona ilk 15 dk için 40 mL/saat hızında başlanmalıdır. - Bir sonraki 15 dk için infüzyon hızı 200 mL/saat'e artırılmalıdır. - Bir sonraki 30 dk için; infüzyon süresi 250 mL/saat'e artırılır. - Kalan 60 dk için infüzyon hızı 300 mL/saat'e artırılır. - Her bir infüzyon yaklaşık 2 saat sürer.

Tedavi Öncesi

Laboratuvar

- Hemogram, glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH'ı içerecek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme, Anti HCV, Anti HIV, B-HCG
- Okrelizumab ile hepatit B reaktivasyon olguları bildirilmiştir. Okrelizumab alacak hastalarda tedaviye başlamadan önce antihbs, HBsAg ve anti-HBc taraması yapılmalıdır (Bölüm 4).
- Tedavi süresince etkin kontrasepsiyon yöntemleri uygulanması için hasta ile görüşülmeli ve bilgilendirme yapılmalıdır. Gebelik varsa başlanmaz, tedavi sırasında ve son dozdan 6 ay sonrasına kadar etkili korunma önerilir.
- Rutin idrar tetkiki
- Varicella zoster virüsüne (VZV) karşı antikorlar açısından test edilmelidir (VZV IgG), VZV IgG antikorlu negatif hastalara 1 ay arayla 2 doz şeklinde VZV aşısı yapılması önerilir.
- Anti-CD20 tedavisi, aşılara verilen hümmoral tepkileri bozabileceğinden aşılama ile ilgili bilgiler aşı bölümünde ayrıntılı anlatılmıştır.

İnfüzyon ilişkili Reaksiyon Riskinin Azaltılması ve Yönetimi

İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar en sık görülen yan etkidir. İİR semptomları herhangi bir infüzyon sırasında meydana gelebilir ancak sıklıkla ilk infüzyon sırasında izlenir. İİR'ler infüzyondan sonra 24 saat içerisinde görülebilir.

Reaksiyonların çoğu hafiftir ve infüzyon hızındaki ayarlamalarla yönetilebilir. Bu nedenle, baş dönmesi, hipertansiyon, hipotansiyon, taşikardi, yorgunluk, baygınlık hissi, ateş, kızarma, baş ağrısı, ürtiker, mide bulantısı, döküntü, nefes darlığı, boğazda şişme, boğazda tahriş veya ağrı, yorgunluk, nefes almada güçlük, hırıltılı solunum ve öksürük gibi yan etkilerin izlenmesi önemlidir. Okrelizumabın diğer yan etkileri arasında depresyon, ekstremitelerde ağrı, diyare ve periferik ödem bulunur. İİR'ler, genellikle infüzyon sayısı ile azalmaktadır.

Premedikasyon

Okrelizumab infüzyonu öncesi (30-60 dakika önce)

- Metilprednizolon 100 mg intravenöz (IV) veya eşdeğer dozda diğer kortikosteroidlerin uygulanması
- Difenhidramin 50 mg IV/oral
- Parasetamol 500 mg tablet oral
- Hidrasyonun sağlanması

Okrelizumab tedavisi ile İİR'leri azaltmak için ek antihistaminiklerin kullanımı, setrizin 10 mg ve ranitidin 75 mg (infüzyondan önceki gece ve sabah) eklenmesi, infüzyon reaksiyonlarını azaltabilir.

*İİR'nin bir semptomu olarak geçici hipotansiyon oluşabileceğinden, antihipertansif ilaçlar daha önce İİR öyküsü olan risk grubundaki hastalar için infüzyondan 12 saat önce kesilebilir.

İnfüzyon ilişkili reaksiyon

İnfüzyon sırasında, akut aşırı duyarlılık veya akut solunum güçlüğü gibi yaşamı tehdit edici bir belirti olursa, okrelizumab tedavisi kalıcı olarak kesilmelidir.

- **Hafif-orta İİR:** İnfüzyon hızı olay başlangıç hızının yarısına indirilir ve en az 30 dakika azaltılmış hızdan verildikten sonra tolere edilirse, infüzyon hızı hastanın başlangıç infüzyon planına göre artırılabilir.
- **Şiddetli İİR:** İnfüzyon durdurulup semptomatik tedavi uygulanmalıdır (1 ampul intravenöz antihistaminik). Tüm semptomlar geçene kadar beklenmeli ve olay başlangıcındaki doz yarıya düşürülerek tekrar başlanarak, hastanın başlangıç infüzyon planına göre artırılmalıdır.
- **Hayatı tehdit edici İİR:** Akut solunum güçlüğü gibi durumlarda infüzyon durdurulur ve tedavi tekrar başlanmaz, destekleyici tedavi uygulanır.

*İlaç, yaşamı tehdit eden bir infüzyon reaksiyonunu tetikleyebileceğinden, tedavi ekibinin infüzyon odasında gerekli ilaçları ve ekipmanı bulundurması gerekir.

*Hasta infüzyon öncesi İİR bulgu ve semptomları hakkında bilgilendirilmelidir.

*İnfüzyondan sonra en az 1 saat izlem gereklidir ve evde de bu gözlem 24 saat devam etmelidir.

Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

1. HIV pozitifliği,
2. Aktif tüberküloz varlığı,
3. Aktif hepatit enfeksiyonu
4. Aktif ve ağır enfeksiyon varlığı
5. Gebelik (Tedavi sırasında ve son dozdan 6 ay sonrasına kadar gebe kalınması önerilmez),
6. Malignite varlığı,
7. Daha önce okrelizumab ile hayatı tehdit edici infüzyon reaksiyonu varlığı
8. Etken madde veya içeriğinde yer alan yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı olan hastalar (sodyum asetat trihidrat, glasiyal asetik asit, α -trehaloz dihidrat, polisorbit 20...),
9. İmmün sistemi ciddi şekilde baskılanmış durumda olan hastalar

Okrelizumab Kullanırken Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

✱ Her infüzyon öncesi aktif enfeksiyon varlığı dışlanmalıdır.

✱ Okrelizumab tedavisinin ilk dozundan 3 ay sonra ve sonrasında 6 ayda bir her infüzyon öncesinde:

- Hemogram, biyokimya (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin, TSH'ı içerecek şekilde geniş biyokimyasal değerlendirme) tetkikleri tekrarlanmalıdır.
- AntiHbs, Hbsag, antihbc IgG, antiHIV, antiHCV
- *HBV için antiviral profilaksi alan hastalarda*, karaciğer fonksiyon testleri ve HBV DNA (seçilmiş olgularda), her 3-6 ayda bir ve profilaksinin kesilmesinden sonra en az 12 ay boyunca test edilmelidir.
- Sık ya da şiddetli enfeksiyon geçiren, farklı bir immünsupresan tedavi alan, ileri yaş grubundaki hastalarda yılda en az 1 defa immünglobulin panelinin bakılması önerilir. İmmünglobulin seviyeleri normal değerlerin altında ise daha sık kontrol edilebilir.

Yan Etki İzlemi

Nötropeni

Geç başlangıçlı nötropeni olguları bildirilmiştir ve sıklıkla okrelizumab infüzyonundan en az 4 hafta sonra rapor edilmiştir (grade 1 veya 2). Rutin planlanan ziyaretler dışında enfeksiyon belirti ve semptomları olan hastalarda mutlaka hemogram değerlendirmesi önerilir.

Enfeksiyon

Okrelizumab tedavisi ile kontrol gruplarına göre (IFN β veya plasebo) enfeksiyonlar daha yaygın görülmüştür. Nazofarenjit, idrar yolu enfeksiyonları, solunum yolu enfeksiyonları en sık görülürken, okrelizumab grubunda ayrıca herpes enfeksiyonu olguları da görülmüştür.

Okrelizumab ile tedavi edilen hastalarda, 12 Progresif multifokal lökoensefalopati (PML) olgusu tespit edilmiştir. 10 hastada öncesinde natalizumab, 1 hastada öncesinde fingolimod kullanımı vardır. Sadece bir hastada daha önce farklı DMT maruziyeti olmadığı anlaşılmıştır. Bu nedenle, PML belirtileri açısından farkındalık önemli olmakla birlikte, okrelizumab PML açısından düşük riskli grup içinde yer alır (<1:50,000). Okrelizumab ile tedavi edilen hastalarda anti-JCV antikörlerinin izlenmesini destekleyen kanıt yoktur.

Hepatotoksisite

Okrelizumab tedavisi ile hafif-orta düzeyde serum aminotransferaz değerinde yükselme görülebilir ve sıklıkla kendi kendini sınırlar.

Malignite

Malignite açısından her infüzyon öncesinde sistem sorgulaması yapılmalıdır. Yaş, cinsiyet ve risk özelliklerine göre ulusal kanser tarama rehberi doğrultusunda rutin tetkikleri yapılmalıdır.

Hipogamaglobulinemi (Bölüm 7'de ayrıntılı anlatılmıştır)

ALEMTUZUMAB

Alemtuzumab Tedavisi Başlarken Dikkat Edilmesi Gerekenler

Uygulama Şekli

Başlangıçta alemtuzumab uygulama programı, birbirini takip eden 5 gün boyunca (günde 12 mg [toplam 60 mg]) infüzyonları ve ardından 12 ay sonra ardışık 3 dozu (günde 12 mg [toplam 36 mg]) içermektedir. Hastalık aktivitesinin devam etmesi durumunda üçüncü ve dördüncü tedavi kürü (her kür arası 12 ay ve ardışık 3 doz olarak) verilebilir.

Premedikasyon

Her tedavi kürünün ilk 3 gününün her birinde tedaviden 1 saat önce kortikosteroidler uygulanmalıdır (IV 1000 mg metilprednizolon veya eşdeğeri). Antihistaminikler ve/veya antipiretikler ile ön tedavi düşünülmelidir.

İnfüzyon sırasında dikkat edilecek durumlar

- 1 flakon (12 mg) alemtuzumab 100 mL izotonik içinde verilir. Toplam 5 saatte olmak üzere İV infüzyon yapılır. İlk 1 saat içinde 15 dakikada bir, sonra 30 dakikada bir vital bulgular (kalp hızı, kan basıncı vb.) ve yan etkiler takip edilerek kaydedilir.
- İnfüzyon, dilüsyondan sonraki 8 saat içinde verilmelidir. Eğer hemen kullanılmayacaksa 2°-8°'de ışıktan korunarak saklanmalıdır.
- Şiddetli bir advers olay görülmesi durumunda (İİR ciddi yan etki, miyokard iskemisi, hemorajik inme, serviko-sefalik arteriyel diseksiyon veya pulmoner alveolar hemoraji geliştiğini düşündüren klinik semptomların görülmesi durumunda) infüzyon kesilmelidir.
- İnfüzyondan sonrası hastalar en az 2 saat boyunca gözlenmelidir. Hasta ve yakınlarına İİR belirtileri açısından eğitim verilmelidir ve bu belirtilerin geç çıkabileceği ile ilgili bilgilendirme yapılmalıdır.

Tedavi Öncesi

Laboratuvar

- Hemogram, biyokimya, (glukoz, AST, ALT, GGT, bilirubin, üre, kreatinin), idrar tetkiki, tiroid fonksiyon testleri
- β -HCG bakılması (tedavi süresince etkin kontrasepsiyon yöntemleri uygulanması için hasta ile görüşülmeli ve bilgilendirme yapılmalıdır)
- Mikroskopik değerlendirmeyi içeren idrar tahlili
- Kronik/aktif enfeksiyonun dışlanması (HCV, HBV, HIV)
- Alemtuzumab ile hepatit B reaktivasyon olguları bildirilmiştir. Alemtuzumab alacak hastalarda tedaviye başlamadan önce antihbs, HBsAg ve anti-HBc taraması yapılmalıdır (Bölüm 4).

- Tedavi kürü alırken ve tedavi kürünü takiben 4 ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemleri kullanması konusunda bilgilendirilmelidir.
- Rutin idrar tetkiki
- Varicella zoster virüsüne (VZV) karşı antikorlar açısından test edilmelidir (VZV IgG), VZV IgG antikoru negatif hastalara 1 ay arayla 2 doz şeklinde VZV aşısı yapılması önerilir.
- Alemtuzumab, aşılarla verilen hümmoral tepkileri bozabileceğinden aşılama ile ilgili bilgiler aşı bölümünde ayrıntılı anlatılmıştır.
- Alemtuzumab tedavisine başlamadan önce aktif veya latent tüberküloz enfeksiyonu değerlendirilmesi yapılmalı, ardından gerekirse uygun tedavi uygulanmalıdır.
- Tedaviye başlamadan önce yerel kılavuzlara göre sitomegalovirüs (CMV) immün serolojik durumunun değerlendirilmesi yapılabilir.
- Özellikle hastalarda (ileri yaş, farklı otoimmün hastalık varlığı, sık enfeksiyon, çoklu immünsüresif tedavi kullanımı gibi) Ig ve lenfosit alt grupları değerlendirilebilir (opsiyonel).
- İnfüzyon öncesi kalp hızı ve kan basıncı ölçülmesi önerilir.

Diğer özel durumlar

- Tedavinin başlatılmasından ve yeniden uygulanmasından önce beyin MRG taraması yapılmalı ve PML ile uyumlu bulgular açısından değerlendirilmelidir.
- *Listeria monocytogenes* enfeksiyonu riskini azaltmak için hastalara her infüzyondan en az 2 hafta önce, infüzyon sırasında ve 1 ay sonra diyet yapmaları (az pişmiş veya pişmemiş etleri, yumuşak peynirleri ve pastörize olmayan süt ürünlerini tüketmekten kaçınmalıdır) tavsiye edilir. Profilaktik önlemler yetersiz veya elde edilemezse, son infüzyondan sonraki 1 aylık süre boyunca trimetoprim/sülfametoksazol ile antibiyotik profilaksisi düşünülmelidir.
- Toksoplazma seronegatif hastalarda toksoplazmosis riskini azaltabilecek (örneğin çiğ veya az pişmiş etten ve kedi dışkısı ile temastan kaçınılması) diyet önerilmelidir.
- Her tedavi döngüsünün ilk infüzyonunun ilk gününden başlayarak oral antiviral (asiklovir) ile profilaksi başlanır (en az 1 ay süre ile), CD4+ T hücre sayısı 200 hücre/mm³'ün altında kalırsa daha uzun süre verilmelidir.
- Dermatoloji muayenesi
- Hastalar ve yakınları PML ile ilişkili belirtiler hakkında bilgilendirilmelidir.
- Alemtuzumab tedavisi ile ilişki riskler açısından periyodik yapılması gereken izlem şeması tablo 1'de verilmiştir. Bu izlemin son tedavi dozundan 48 ay sonrasına kadar devam edeceği ile ilgili bilgilendirme yapılmalıdır (Tablo 1).

Tablo 1: Alemtuzumab Güvenlik İzlemi

Tedavi Öncesi

- Hemogram
- Kreatin
- TSH
- ALT, AST, GGT
- Hepatit Paneli
- VZV IgG
- HIV
- PPD ya da quanteferon
- Mikroskopik idrar tahlili
- β HCG
- Dermatoloji muayenesi
- Jinekolojik muayene/HPV taraması

Tedavi Sırasında

- Son ilaç dozundan 48 ay sonrasına kadar ayda bir defa hemogram
- Kreatinin, ayda 1 defa son ilaç dozundan 48 ay sonrasına kadar
- Son ilaç dozundan 48 ay sonrasına kadar her 3 ayda bir TSH
- Son ilaç dozundan 48 ay sonrasına kadar ayda 1 defa idrar tahlili
- Gebelik için şüphe duyulduğunda β HCG
- Yılda bir cilt muayenesi
- Yıllık jinekolojik muayene/HPV taraması (öneri)

Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

- İnfüzyon sonrasında: İlk kürün 3. gününde ve 5. gününde ve sonraki her kürün 3. gününde, infüzyondan hemen sonra trombosit sayımı yapılmalıdır. İnfüzyondan sonra en az 2 saat trombositopeni açısından gözlem yapılmalı ve hastalar, infüzyondan sonra kendi kendilerine izlem yapabilmeleri için trombositopeniyle ilişkili belirtiler hakkında bilgilendirilmelidir.
- Son tedavi siklusundan sonra 5 yıl boyunca yıllık dermatolojik muayene yapılmalıdır.
- Alemtuzumab alan kadın hastalar için yıllık jinekolojik muayene ve human papilloma virüsü (HPV) taraması önerilir (Tablo 1).

Dikkat Edilmesi Gereken Durumlar

1. HIV enfeksiyonu,
2. Aktif hepatit enfeksiyonu,
3. Aktif ve ağır enfeksiyon varlığı,
4. Kontrol altına alınmamış hipertansiyon,
5. Arteriyel diseksiyon öyküsü,
6. İnme, angina pectoris/MI öyküsü,
7. Bilinen koagülopatisi olan, antikoagülan veya antiagregan tedavi kullanımı
8. Eş zamanlı diğer otoimmün hastalıkların varlığında risk değerlendirmesi yapılmalı,
9. Alemtuzumaba ya da yardımcı maddelerinden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık (Disodyum fosfat dihidrat, disodyum edetat dihidrat, potasyum klorür, potasyum dihidrojen fosfat, polisorbat 80, sodyum klorür ve enjeksiyonluk su)

Yan Etki

İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar

İnfüzyon ilişkili reaksiyonlar, tedavi edilen hastaların %90'ından fazlasında görülür. En yaygın reaksiyonlar baş ağrısı, döküntü, ateş, mide bulantısı, ürtiker, kaşıntı ve uykusuzluktur ve tekrarlanan infüzyon sırasında bunların ortaya çıkması ve ciddiyeti azalır. İnfüzyon ilişkili reaksiyonları alemtuzumab infüzyonundan 2-6 saat sonra ortaya çıkar. Alemtuzumab infüzyonundan önce yüksek doz metilprednizolonun intravenöz olarak verilmesi, İİR'leri önemli ölçüde azaltmaktadır.

Otoimmünite

Otoimmün bozukluklar, ilk infüzyondan 2 hafta sonra ortaya çıkabilir ve en yaygın olarak 12-18 ay arasında görülmektedir. Bununla birlikte tedaviden 5 yıl sonraya kadar görülebileceği akılda tutulmalıdır. 60 aydan sonra, yeni otoimmün hastalıklar geliştirme riski oldukça düşüktür. Alemtuzumab tedavisi sonrası otoimmün yan etkilerin insidansı, başlangıçtaki otoimmünite veya başlangıçtaki tiroid bozuklukları ile ilişkili bulunmamıştır. Otoimmün hastalık gelişimi için risk faktörleri sigara kullanımı ve ailede otoimmün bozukluk öyküsüdür. Aylık laboratuvar testleri ve üç aylık klinik değerlendirmelerden oluşan zorunlu risk yönetim planına sıkı sıkıya bağlı kalmak, alemtuzumab tedavisinin riskinin azaltılması için çok önemlidir.

Otoimmün tiroidit: Faz III çalışmalarda; alemtuzumab kullanan beş hastadan birinde, otoimmün tiroid hastalıkları gelişmiş, hastaların %40'ında ise tiroid ile ilgili bir yan etki bildirilmiştir. Alemtuzumab tedavisi altında tiroid ile ilgili bir yan etki görülen hastaların 6 yıllık uzatılmış gözlemlerinde konulan tanılar; Graves hastalığı, Hashimoto hastalığı ve geçici tiroidit iken, hastaların yaklaşık 1/3'ünde neden bulunamamıştır.

Hipertiroidi görülen hastalar; terleme, açıklanamayan kilo kaybı, gözde şişme, sinirlilik, taşikardi, hipotiroidisi olanlar; açıklanamayan kilo alımı, üşüme hissi, artan yorgunluk, yeni ortaya çıkan kabızlık şikayetleri ile başvurabilir.

Renal bulgular: Alemtuzumab tedavisi ile renal (glomerülonefrit) bulgular ortaya çıkabilir. Anti-glomerüler bazal membran antikorları ile Goodpasture hastalığı gelişebilir. Hematüri, bacaklarda ve ayaklarda şişme, hemoptizi renal bir etkilenmenin bulgusu olabilir. Yine izole mikroskobik hematüri, alemtuzumab ile ilişkili antiglomerüler bazal membran hastalığının ilk belirtisi olabilir.

Hematolojik: Alemtuzumab ile immün trombositopenik purpura (ITP) oluşabilir. Alemtuzumabın faz 2 çalışmasında intrakraniyal hemorajinin eşlik ettiği bir fatal İTP olgusu bildirilmiştir. Faz 3 çalışmasında ise İTP'nin hastaların %1'inde görüldüğü ve hiçbirinin ölümcül olmadığı bildirilmiştir. Morarma, peteşi, purpura, mukozal kanama, artan menstrüel kanama, hematüri ve melana ile başvuran hastalarda İTP mutlaka akla gelmelidir. Tedavi öncesi değer $<30\%$ u veya alt sınırın altındaki trombosit sayısı için haftalık kontroller yapılmalı ve trombositler $<100.000 \text{ mm}^3$ olduğunda hematoloji görüşü alınmalıdır.

Diğer: Mikroskopik polianjit, nötropeni, hemolitik anemi, pansitopeni ve agranülositoz, otoimmün aracılı görülen diğer otoimmün yan etkilere aittir. Alemtuzumab kullanımıyla ilgili otoimmün aracılı SSS hastalığına ilişkin olgu bildirimleri bulunmaktadır. Ancak, SSS otoimmünitesinin alemtuzumab ile ilişkili olabileceği sonucuna varmak için daha fazla kanıt gereklidir. Klinik ortamda otoimmün aracılı hastalık semptomlarını MS doğal seyrinden ayırt etmenin zor olabileceği belirtilmektedir. İki nekrotizan ensefalopati olgu bildirimi (bir olguya otoimmün hemolitik anemi eşlik etmiştir ve ölümcül seyretmiştir) ve bir otoimmün ensefalit olgusu bildirilmiştir.

Enfeksiyon

Enfeksiyon riski, alemtuzumab ile artmaktadır. Klinik çalışmalarda rapor edilen en yaygın enfeksiyonlar, üst ve alt solunum yolu enfeksiyonları (nazofarenjit, sinüzit, bronşit, pnömoni), ağız ve sindirim sistemi enfeksiyonları (herpes, diş enfeksiyonları, gastroenterit), idrar yolu enfeksiyonu, ve mantar enfeksiyonlarıdır (oral ve vajinal kandidiyazis). Enfeksiyonların insidansı (ağırlıklı olarak hafif ila orta şiddette), infüzyonu takip eden ilk ayda en yüksektir.

MS dışı nedenlerle alemtuzumab kullanan hematolojik hastalıklarda PML olguları bildirilmiştir. Natalizumab tedavisinden alemtuzumab tedavisine geçen bir hastada PML bildirilmiştir. Geriye dönük yapılan değerlendirmede beyin MRG'deki PML düşündürülen bulguların alemtuzumab tedavisi başlamadan önce var olması nedeniyle bu PML olgusu, natalizumab tedavisi ile ilişkili bulunmuştur. Bir hastada ise ilk alemtuzumab küründen 14 ay sonra ve ikinci kürden 2 ay sonra, primer alemtuzumab ile ilişkili olan bir PML olgusu bildirilmiştir.

Alemtuzumab ile ilişkilendirilen nadir fakat ciddi bir enfeksiyon, genellikle pastörize edilmemiş süt ürünleri, çiğ balık, et ve yumuşak peynirlerden bulaşan gram pozitif bakteri olan *Listeria monocytogenes*'un sorumlu olduğu listeriosis'tir.

Trombositopeni

Infüzyondan sonra en az 2 saat trombositopeni açısından gözlem yapılmalı ve hastalar, infüzyondan sonra kendi kendilerine izlem yapabilmeleri için trombositopeniyle ilişkili belirtiler hakkında bilgilendirilmelidir.

Hepatotoksisite

Alemtuzumab ile karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma görülebilmektedir ancak hastaların <%1'inde ciddi olarak derecelendirilmiştir.

Otoimmün hepatit, alemtuzumab ile tedavi edilen 10.7/10.000 hasta insidansı ile nadir görülen bir olaydır. Literatürde alemtuzumabın neden olduğu iki akut karaciğer yetmezliği olgusu bildirilmiştir; ilk olgu uzun süreli immünsupresif tedavi gerektiren immün aracılı hepatitli bir hasta, diğeri ise klasik otoimmün hepatitli bir hasta olarak tanımlanmıştır.

Hematolojik hastalardan elde edilen verilerden yola çıkarak, alemtuzumab tedavisi ile yüksek bir HBV reaktivasyonu riski vardır. Hem HBsAg-pozitif/anti-HBc-pozitif

hastalarda hem de HBsAg-negatif/anti-HBc-pozitif hastalarda, son dozdan sonra en az 6-12 ay süreyle antiviral profilaksi önerilir. HCV alevlenmesi ve reaktivasyonu da alemtuzumab tedavisi alan hastalarda tanımlanmıştır. Ayrıca, alemtuzumab tedavisinden sonra HEV ile ilişkili akut hepatit, CMV ilişkili hepatit ve adenovirüs hepatiti olguları da bildirilmiştir.

Malignite

Alemtuzumab alan hastalarda da birkaç malignite olgusu bildirilmiştir, ancak nedensellik kurulmamıştır. Bildirilen maligniteler; papiller tiroid kanseri, bazalioma, EBV ile ilişkili olmayan Burkitt lenfoması, meme kanseri ve endometrium kanseridir. Alemtuzumab alan hastalar, tiroid kanseri ve bazal hücreli karsinom dahil olmak üzere malignite riskinde artış hakkında bilgilendirilmelidir.

Avrupa İlaç Ajansı (EMA), riskle ilgili kesin sonuçlara varılamamasına rağmen, malignite oranlarının genel popülasyondan farklı olmadığı sonucuna varmıştır.

Diğer Yan Etkiler

Alemtuzumab ile pazarlama sonrası sürveyans aşamasında, kardiyovasküler komplikasyonlara ilişkin ek ciddi güvenlik endişeleri tespit edilmiştir. Bunlar; kardiyak iskemi ve miyokard enfarktüsü (2,0/10.000), iskemik ve hemorajik inme (3,6/10.000), arteriyel diseksiyon (1,6/10.000), pulmoner kanama ve emboli (4,3/10.000) ve vaskülitlerdir.

Öncesinde kardiyovasküler hastalık, bilinen anjina pektoris öyküsü, miyokard enfarktüsü ve kontrolsüz hipertansiyonu olan hastalarda, alemtuzumab uygulaması ile vasküler yan etki arasında yakın zamansal ilişki kurulmuştur. Belirtilen risk faktörü olan hastalarda alemtuzumab'ın, sitokin salınım sendromu gelişimi ile akut koroner sendrom riskini artıracak varsayılmaktadır. Sonuç olarak, bu hassas hasta gruplarında alemtuzumab tedavisinden kaçınılması gerektiği konusunda fikir birliği vardır.

İyi bilinen yan etkilerin ötesinde, alemtuzumab tedavisi sırasında ve sonrasında hastalarda daha nadir fakat yine de önemli ciddi yan etkiler rapor edilmiştir (tümefaktif demiyelinizasyon, akut kolesistit, vaskülit, sarkoidoz, listeria menenjit ve meningoensefalit, hemolitik anemi, hemofagositik lenfositosis, fırsatçı enfeksiyonlar, akut pnömonit, perikardit ve edinsel hemofili A).

12

MULTİPL SKLEROZDA İLAÇ DEĞİŞİMİ

Dr. Uğur Uygunoğlu

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi,
Dahili Tıp Bilimleri Bölümü, Nöroloji Ana Bilim Dalı

MULTİPL SKLEROZ'DA İLAÇ DEĞİŞİMİ

Tedavi başlangıcında hastanın aklındaki en önemli soru şudur: "Bunu veya herhangi bir tedaviyi ne kadar kullanacağım?" Hastaya ilaç başlarken veya değiştirirken bu tedavilerin MS'i tam tedavi etmeyebileceği ve hastalığı yok etmeyeceği, oluşmuş nörolojik defisitlerin iyileşmesini sağlamayacağı, tedavi ile amaçlanan atak sıklığını ve şiddetini azaltmaya yönelik olacağı ve özür lülük gelişimini engelleyebileceği ya da geciktirebileceği vurgulanmalıdır. Tedaviye yanıtın değişken olabileceği, çok iyi yanıt alınanlar olduğu gibi tam yanıtın alınamayacağı hastalar da olduğu ama bu durumda farklı basamak tedavilere geçme şansının bulunduğu konusunda hastalar bilgilendirilmelidir.

Hekim tarafından MS'in klinik ve radyolojik heterojenitesi, hastanın ise tanı konulduğunda gerek çevresinden gerekse iletişim kanalları ile elde ettiği MS'e yönelik bilgi kirliliği ilk görüşmedeki en önemli zorluklardan birisidir. Buna bağlı olarak hasta, ilk görüşmede hekim tarafından verilen bilgileri yeterli düzeyde hatırlamayabilir. Bu nedenle, hastanın uzun süreli kullanacağı ilacın bilgisi eğer çok acil başlanması gerekmiyorsa tercihen bir sonraki görüşmede yapılmalıdır. Merkezimizde bu süreyi genellikle 1-2 ay olarak uygulamaktayız.

Hangi ilacın başlanacağı veya ilaç değişimi düşünüldüğünde kadınlarda hastalık düzenleyici tedavi (DMT) kullanımı sırasında üreme riskleri ve doğum kontrolünün kullanımı konusunda hasta mutlaka bilgilendirilmelidir. Tedavi başlangıcı veya değişiminde bir diğer dikkate alınması gereken durum ise MS ilaçları ile etkileşimi olabilecek komorbid hastalıklarının sorgulanması ve komorbid hastalıklarının tedavisinin kontrol altında olması gerekliliğidir. Tedaviyi sonlandırma kararı da aynı tedaviyi değiştirme kararındaki gibi 3 ana etkene bağlıdır:

1. İlaça Bağlı Etkenler (uyum, güvenlik, tolerabilite, ilaçlara karşı antikor gelişimi, etkinlik)
2. Hastaya Bağlı Etkenler (uyum, gebelik planı, komorbid hastalıklar)
3. MS Merkezine Bağlı Etkenler (ilaç mevcudiyeti, merkezin infüzyon kapasitesi, ilacın bilinirliği)

İlaça Bağlı Etkenler

Özellikle son yıllarda relapsing remitting MS'de tedavi seçeneklerinin artması ile ilaç tedavileri, risk/fayda profiline bağlı olarak basamaklı tedaviler haline getirilmiştir. MS tedavisindeki klasik yaklaşım, düşük riskli ve orta etkili DMT'lerle başlamak ve tedavi altında yüksek hastalık aktivitesiyle karşılaşılması durumunda daha etkili DMT'lere geçmek (escalation-dikey geçiş) şeklindedir. Klinik ve radyolojik olarak stabil seyreden hasta grubunda eğer ilaca bağlı yan etki nedeniyle ilacın kesilmesi gerekirse, mevcut DMT'ye benzer etkinlik profiline sahip bir DMT'ye geçmek ("yatay geçiş") önerilmektedir. Basamaklı tedavi protokolüne uygun olarak ilaç başlanan hastaların neredeyse yarısının intolerans, etkisizlik, hamilelik veya kişisel nedenlerden dolayı üç yıl içinde başka bir DMT'ye geçtiği gözlenmiştir. Bu nedenle, hastalığın başlangıcında

yüksek aktivite gösteren (klinik ve radyolojik) hastalarda alemtuzumab, okrelizumab, natalizumab, fingolimod, dimetil fumarat ve kladribin gibi 1. basamaktaki ilaçlara göre daha etkin olan ajanların hastalığın başlangıcından itibaren kullanımı gündeme gelmiştir.

Tedavi yanıtının yetersiz olduğunu gösteren parametreler genel olarak özürllülükteki (Expanded Disability Status Scale, EDSS) artış, sık ataklar, MR'da yeni ve/veya genişlemiş T2 lezyonların ya da kontrast tutan lezyonların varlığı, bir diğer deyişle aktif MR bulgularıdır. Fakat, "tedavi yanıtı" için halen geçerli bir tanım bulunmamakla birlikte, yukarıda bahsedilen parametrelerin hangilerinin tedavi yanıtının ölçülmesinde kullanılması gerektiğine dair fikir birliğine de tam olarak varılamamıştır. MS tedavisinde ulaşılması istenen hedef, hastada hastalık aktivitesine işaret eden herhangi bir bulgu olmamasıdır (no evidence of disease activity, NEDA). NEDA-3 diye adlandırılan hastalık durumu; hastanın ataksız, MR'ın inaktif ve özürllülüğün kötüleşmediği durumdur. NEDA kavramının da gündeme gelmesi, daha önceden tedavi değişiminde ön planda olan klinik aktivitenin yanına radyolojik aktivitenin de eklenmesini sağlamıştır. Özellikle NEDA kavramı hastaların ilaç değişim sıklığını belirgin ölçüde artırmıştır. Bununla birlikte, klinik ilaç denemelerinde tedavinin beyin hacim kaybı ve özürllülük progresyonu üzerine etkilerinin korele ettiği görülmüş olup, beyin atrofisi de etkili MS tedavisine işaret eden parametrelerden biri olarak kabul görmüştür. Ne var ki belirtilen klinik, MR ve lenfosit sayısı gibi bazı laboratuvar bulgularının işaret ettiği tahminlerin ötesinde güvenilir ve tekrarlanabilir bir biyobelirteç bulunmamaktadır. Bu ihtiyacın giderilmesine yönelik yapılan biyobelirteç çalışmalarında, single molecule array (SIMOA) tekniği ile yüksek hassaslıkla BOS, serum ya da plazma nörofilament hafif zincir (NF-L) seviyelerinin ölçüldüğü çalışmalarda, NF-L'nin tedavi yanıtını belirleyebilme potansiyelinin olduğu gösterilmiştir. Literatürdeki çalışmalara bakıldığında, serum NF-L seviyesinin klinik bulgular ve MR parametreleri ile güçlü bir korelasyon göstererek NEDA kriterlerinde yer alabileceği ve tedavi takibi ve kararı prosesleri için umut verici bir aday olduğu görülmektedir.

Tedavi değişiminin düşünülmesini gerektiren bir diğer tablo ise hastalığın ataklı tipinden ilerleyici tipine geçtiği durumdur. Hastalık fenotipleri arasındaki dönüşümü gösterebilecek laboratuvar biyobelirtecinin olmaması ve özellikle hastalık progresyonunun ne zaman başlayacağına yönelik her ne kadar birçok klinik ve radyolojik çalışma yapılsa da progresyon zamanının henüz öngörülebilmesi, tedavi başlangıcını/değiştirilmesini/kesilmesini kısıtlayan en önemli olumsuz faktörlerdir. Bu nedenle, hastalığın seyrinin daha erken öngörülmesine ve tedavi başlangıcı/değiştirilmesi/kesilmesi aşamalarında karar almaya yardımcı olacak kolaylaştırıcı parametrelere ve çözümlere gereksinim duyulmaktadır. Hastalığın seyrinde ilerleyici faz aksonal hasara ve nörodejenerasyona bağlı olduğundan, bu patolojilerin varlığını ve niceliğini özellikle hastalığın erken evrelerinde yansıtabilecek potansiyel biyobelirteçlerin klinik uygulamaya geçirilebilmesi, tedavi değişiminin daha rasyonel olarak yapılması açısından büyük önem taşımaktadır.

İlacın etkinliğine karar vermek için hastanın yeterli bir süre izlenmesi gerekir. IFN grubu ilaçlar koruyucu etkilerini 3. aydan sonra, GA ise 6. aydan sonra göstermeye

başlayacağından, bu süreler içindeki hastalık / MR aktivitesi agresif gidiş gösterme eğilimi olan hastalar dışında ilaç etkisizliği yönünde kabul edilmemelidir. İnjesiyon tedavilerinde değişimin hastalık aktivitesi dışındaki bir diğer önemli nedeni ise injesiyona bağlı yan etkilerdir. İnjesiyon tedavilerine bağlı ciddi yan etki yaşayan ve bu nedenle ilaç uyumsuzluğu olan hastalarda daha az sıklıkla enjekte edilebilir ilaçlara veya oral tedavilere geçilebilir. Hastalar istisnalar dışında en az 6-12 ay aynı tedavi altında tutulmalıdır.

2018 yılında Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından yayımlanan kılavuza göre DMT değişimi için öneriler şu şekildedir:

1. İlacın tam etki göstermesi için yeterince uzun bir süre ve düzenli kullanılması,
2. 1 yıllık süre içinde 1 veya daha fazla atak,
3. MR'da 2 veya daha fazla yeni lezyon,
4. Muayene bulgularıyla progresyonun kaydedilmesi.

Ancak bu kılavuza karşı olarak, yılda tek ılımlı atağın tedaviyi değiştirmek için yeterli olmadığı, yılda iki atağın suboptimal yanıt ya da tedavi yetersizliği olarak kabul edilebileceğini savunan görüşler de vardır.

Okrelizumab, fingolimod, alemtuzumab, kladribin ve dimetil fumarat gibi bazı DMT'ler tedavi süresince lenfosit düzeylerini azaltarak etkinliklerini gösterirler. Buna bağlı olarak, tedavi süresince lenfopeni gözlenen hastalarda lenfosit düzeyi yukarıda adı geçen ilaçların etki mekanizmaları ile ilişkili bir biçimde tedavinin kesilmesinden birkaç hafta veya ay sonra tekrar yükselir. Bu nedenle, DMT'lerin değiştirilmesine karar verildiğinde, kümülatif etkilerden kaynaklanan yan etki riskini önlemek için diğer ajana başlamadan önce lenfositlerin normal düzeye gelmesi için bir arınma süresi verilir. Geçiş döneminde iki zorluktan bahsedilebilir:

a) İki DMT arasındaki kısa arınma süresi ile özellikle enfeksiyöz olaylar olmak üzere yan etki riski

Farklı mekanizmalar ile etki eden ilaç sayısının artmasına bağlı ilaç değişimi sırasındaki arınma süreleri de değişiklik göstermektedir. Yeni ilaçların kesimi sonrası diğer ilacın ne zaman başlanacağı her geçen gün artan bilgi birikimine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Örneğin, 2018 yılında Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından yayımlanan kılavuz, 2022 yılı itibarıyla güncelliğini yitirmiştir. Bu konudaki en güncel çalışma, ülkemizdeki yaklaşıma da benzerlikler gösteren French Multiple Sclerosis Society (SFSEP) tarafından yayımlanan kılavuz olarak gösterilebilir. Tablo 1'de bu kılavuzda yer alan ilaç değiştirme zamanları gösterilmiştir.

Tablo : French Multiple Sclerosis Society (SFSEP) tarafından yayımlanan kılavuzda yer alan ilaç değiştirme zamanları

Tedavisi Kesilen İlaç	Birinci Basamak Tedaviye Başlamadan Önce Arınma Süresi	İkinci Basamak Tedavi veya İndüksiyon Tedavisine Başlamadan Önce Arınma Süresi
Glatiramer asetat	(-)	(-)
İnterferonlar	(-)	(-)
Teriflunomid	(-)	(-)
Dimetil Fumarat	Lenfosit sayısı 800/mm ³ ise (-)	Lenfosit sayısı 800/mm ³ ise (-)
Fingolimod	(-)	1 ay
Natalizumab	(-)	1 ay
Okrelizumab	3 ay	3 ay
Kladribin	Klinik veya radyolojik aktivite varsa başlanabilir	Klinik veya radyolojik aktivite varsa başlanabilir
Alemtuzumab	Klinik veya radyolojik aktivite varsa başlanabilir	Klinik veya radyolojik aktivite varsa başlanabilir

Birinci basamak tedavi: İnterferonlar, glatiramer asetat, teriflunomid, dimetil fumarat

İkinci basamak tedavi: fingolimod, natalizumab, okrelizumab

İndüksiyon tedavisi: alemtuzumab, kladribin

b) Uzun bir arınma süresi ile ilişkili 'Rebound' fenomeni

Rebound fenomeni, DMT tedavisinin kesilmesinden sonra hastada gözlemlenen klinik ve radyolojik aktivitenin DMT tedavisinin öncesindeki klinik ve radyolojik aktiviteden çok daha fazla olması olarak tanımlanabilir. 2018 yılında Amerikan Nöroloji Akademisi tarafından DMT başlama zamanı, DMT değişimi için gerekli kriterler ve tedaviyi kesmek için uygun zamanı belirlemek amacıyla bir kılavuz yayınlanmış olsa da bu kılavuzun içinde özellikle son zamanlarda literatürde bildirilen ilaç kesimi sonrası oluşabilecek 'rebound' fenomeni ile ilgili öneriler ayrıntılı olarak yer almamaktadır. Kılavuzun yayımlandığı tarihte natalizumab ile tedavi edilen hastaların, tedavinin kesilmesini takiben 'rebound' riski altında olduğu iyi bilinmesine rağmen, fingolimodun kesilmesinden sonra gelişebilecek 'rebound' fenomeni hakkında sadece sınırlı bilgi mevcuttu. Fingolimod kesimini takiben, tedaviye başlamadan önceki yıllık atak oranları daha yüksek ve EDSS skorları daha düşük olan hastalarda rebound fenomeninin ilk 3 ay içinde %25-30 gibi yüksek bir oranda gözlenmesi, klinisyenlerin fingolimod başlarken ve keserken daha dikkatli olmalarını sağlamıştır. Bu bilgilere paralel olarak 20 Kasım 2018'de FDA, fingolimodun kesilmesini takiben, hastalığın ilaca başlanmadan önceki durumuna veya ilacı aldığı döneme göre çok daha kötü hale gelebileceği ve ilaç kesimini takiben gözlenen ciddi hastalık aktivasyonun kalıcı nörolojik hasar bırakabileceği konusunda bir uyarı yayımlamıştır.

Günümüzde tedavi değişimi kavramı sadece hastalık modifiye edici ilaçlar arasındaki değişim olarak düşünülse de MS'e bağlı semptomların artması ve/veya değişkenlik göstermesi durumunda kullanılan ilaçların değiştirilmesi de tedavi

değişiminin bir parçası olarak sayılmalıdır. Geçmişte tedavi etkinliğini artırmak için mevcut MS tedavisine ek immünoterapi eklenmesi denenmiş olsa da gerek etkisizlik gerek yan etki profili nedeniyle bu yaklaşımdan vazgeçilmiştir. Hastada hastalık modifiye edici tedavi süresince yan etki gözlenmesi her ne kadar birçok molekülün düşük dozları olmasa da düşük doz alternatifi olan ilaçlarda doz azaltımı denenebilir. Yan etki gözlenen hastalarda bir diğer yaklaşım ise dozlar arası süreyi uzatmak olabilir. Bunun için en iyi örnek fingolimod ve natalizumabtır. Fingolimoda bağlı grade IV lenfopeni gelişen hastalarda ilacın gün aşırı alımı her ne kadar klinik aktiviteyi artırmasa da radyolojik aktivitede her gün alanlara göre belirgin bir farklılık gözlenmiştir.

MS tedavisinde kullanılan bazı ilaçlarla ilişkili John Cunningham virüsü (JCV) aktivasyonuna bağlı oluşan progresif multifokal lökoensefalopati (PML), her ne kadar nadir gözlenirse de ciddi komplikasyonlar oluşturabileceği için çok yakından takip edilmelidir. JCV antikor testi pozitif olan MS hastalarının, natalizumab kullanırken, özellikle 2 yıldan fazla tedavi görmüş veya önceden immünsupresif tedavi görmüş ise PML geliştirme riski daha yüksektir. PML riski, anti-JCV antikor yanıtı (indeks) düzeyi ile artar. Örneğin, 25-36 ay boyunca natalizumab kullanan ve daha önce immünsupresan kullanmayan, indeksi 0,9 veya altında olanlarda PML riski 1000'de 0,2; indeksi 0,9-1,5 olanlarda 1,000'de 0,3; indeksi 1,5'ten büyük olanlarda ise 1000'de 3 olarak hesaplanmıştır. Günümüzde yüksek etkili ve PML riski daha düşük ajanların devreye girmesiyle natalizumab kullanımı azalmıştır.

Ancak yine de yüksek aktiviteli hastalık tedavisindeki etkinliği birçok çalışmayla ve klinik deneyimlerle gösterilen natalizumab, JCV antikoru pozitif olsa bile antikor indeksi sık takip edilerek kullanılabilir. Bu hastalarda doz aralıklarının açılmasının PML riskini azaltmasının yanı sıra rebound riskine de yol açmadığı akılda tutulmalıdır. Natalizumabın dışında hem fingolimod hem de dimetil fumarat kullanımı ile ilişkili nadir de olsa bildirilen PML olguları bulunmaktadır. HIV negatif olan ve MS dışındaki durumlar için rituksimab kullanan MS'li kişilerde de PML olgularının bildirildiği düşünülürse, diğer anti-CD20 antikorlarına benzerliği olan okrelizumab kullanımıyla da özellikle önceki immünsupresif tedavilerle birlikte potansiyel bir PML riski olduğu unutulmamalıdır.

İmmünsupresif etkinliği olan ilaçlar özellikle uzun süreli kullanımda fırsatçı enfeksiyon ve malignite riskini artırabilir. Yeni tedavilere geçiş yaparken uzun dönem güvenlik verisi yeterli olmayan ilaçlara bağlı oluşabilecek yan etkiler hasta ile paylaşılmalıdır. İlaçlara bağlı ciddi enfeksiyon riski olan hastalarda mevcut tedaviler, hastalık aktivitesi de göz önünde bulundurularak enfeksiyon riski daha az olan ilaçlarla değiştirilmelidir.

Hastaya Bağlı Etkenler (Uyum, Gebelik Planı, Komorbid Hastalıklar)

Adherans yani tedaviye uyum kavramı 3 alt kategoriden oluşmaktadır: kabullenme, süreklilik, uyum. Hastaların uzun süreli bir tedavi rejimine bağlanabilmeleri için öncelikle tedavinin gerekliliğini kabul etmeleri gereklidir. Birçok MS hastasında uzunca bir süre tekrar atak olmadığı için hastaların uzun süreli tedavi kullanımını kabul etmeleri zor olmaktadır. Bir sefer tedavi rejimini kabul ettikten sonra hastaların

tedavide süreklilik göstermeleri gereklidir. Tedaviye uyumsuz hastalarda görülen en yaygın şikayetler; “ilacı alma konusunda endişeli, depresif ve gergin hissetme”, “hafıza problemleri”, “ilacı almaktan yorulma”, “ilaçtan memnun olmama” ve “enjeksiyonların yan etkileri” olarak kaydedilmiştir. MS’de özellikle oral tedavilerin yaygın kullanılmaya başlaması ile 1. basamak enjeksiyon tedavileri yerine hastanın ilaca uyum sorununu da azaltan oral tedavilere geçiş ile sık karşılaşılmaktadır. Ancak eğer hastanın klinik ve radyolojik aktivitesi enjeksiyon tedavisi ile uzun süredir kontrol altındaysa öncelikli yaklaşım, ilacı değiştirmek yerine hastaya belirli aralıklarla ilaca uyumu arttıracak bilgilendirmelerin yapılması şeklinde olmalıdır.

Hamileliğin MS prognozu üzerinde olumsuz bir etkisi olmadığı birçok çalışmada gösterilmiştir. MS ve hamilelikle ilgili en önemli ilk geniş çaplı çalışma PRIMS çalışması olup bu çalışmada MS’li hamilelerde üçüncü trimesterde MS atak olasılığının %70 azaldığı ama doğum sonrası ilk 3 ayda kısmen arttığı gösterilmiştir. Gebelik öncesi kullanılan glatiramer asetat ve IFNB1b tedavisi gerekirse gebelik süresince de kullanılabilir. Gebelik öncesi natalizumab kesilmesine bağlı ataklar artabileceği için genel olarak gebe kalıncaya kadar ilaca devam önerilir. Natalizumab kesilmesi ile gebelik ve postpartum döneminde ataklar artabileceği için hekim tarafından hastalık durumu değerlendirilerek gebelik süresince en geç 34 hafta gebeliğe kadar 6 hafta aralıklarla ilaca devam edilebilir. Ancak ilacın hiç kesilmeden devamı ve fetus/bebekte kan sayımları ile geçici trombositopeni gelişse dahi buna yönelik önlem alınarak tedavinin hiç kesilmemesi de önerilmektedir.

Tüm ilaç çalışmalarının 55 yaş altındaki MS’lilerde yapılması ve yeni ajanların uzun dönem verilerinin sınırlı olması nedeniyle ileri yaşlarda DMT başlama veya değiştirme kararı, tedaviyle ilişkili riskler ve tedavinin etkinliği dikkate alınarak verilmelidir. İleri yaşlarda DMT etkinliği hakkında çok az bilgi olduğundan tedavi yaklaşımı gençlerde kullanılan tedavi algoritmalarına benzer şekilde olmalıdır. Yaştan bağımsız olarak, inflamatuvar aktivitenin olması durumunda hastanın immünomodülatör tedaviden fayda görebileceği akılda tutulmalıdır. Bununla birlikte, bazı ilaçlarla ilişkili enfeksiyöz ve neoplastik yan etkilerden dolayı ileri yaşlarda yeni kuşak ilaçları kullanan hastalar daha yakın izlenmelidir.

Multipl Skleroz Merkezine Bağlı Etkenler

Son yıllarda yüksek etkinlikli birçok tedavinin MS pratiğinde kullanılması, yıllık atak oranının belirgin derecede azalmasına ve buna bağlı olarak da uzun dönem progresyon üzerine olumlu katkı sağlamıştır. Ancak bu etkinliğin yanında ilaçların uzun dönemdeki güvenlik verileri için yeterli kanıt olmadığı düşünülürse hastaların yan etki profili açısından daha yakın takip edilmeleri gerekir. İlaçların güvenli bir şekilde kullanımlarının sağlanması amacıyla advers reaksiyonların ve yarar/risk dengelerinin sistematik bir şekilde izlenmesi, ilaçların yol açabileceği zararın en az düzeye indirilebilmesi için gerekli tedbirlerin alınması gerekmektedir. Bu nedenle, hastaların uygun şekilde izlenebileceği, kapsamlı bir değerlendirme ve yan etki tespitinin zaman kaybedilmeden yapılabilmesi merkezlere gereksinim vardır.

Kaynaklar

- Bigaut, K., Cohen, M., Durand-Dubief, F., Maillart, E., Planque, E., Zephir, H., Lebrun-Frenay, C., de Seze, J., & French Group for Recommendations in Multiple Sclerosis (France4MS) and the Société Française de la Sclérose En Plaques (SFSEP) (2021). How to switch disease-modifying treatments in multiple sclerosis: Guidelines from the French Multiple Sclerosis Society (SFSEP). *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 53, 103076. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.103076>
- Gross, R. H., & Corboy, J. R. (2019). Monitoring, Switching, and Stopping Multiple Sclerosis Disease-Modifying Therapies. *Continuum (Minneapolis, Minn.)*, 25(3), 715-735. <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000000738>
- Montalban, X., Gold, R., Thompson, A. J., Otero-Romero, S., Amato, M. P., Chandraratna, D., Clanet, M., Comi, G., Derfuss, T., Fazekas, F., Hartung, H. P., Havrdova, E., Hemmer, B., Kappos, L., Liblau, R., Lubetzki, C., Marcus, E., Miller, D. H., Olsson, T., Pilling, S., ... Zipp, F. (2018).ECTRIMS/EAN guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *European Journal of Neurology*, 25(2), 215-237. <https://doi.org/10.1111/ene.13536>
- Ostolaza, A., Corroza, J., & Ayuso, T. (2021). Multiple sclerosis and aging: comorbidity and treatment challenges. *Multiple Sclerosis and Related Disorders*, 50, 102815. <https://doi.org/10.1016/j.msard.2021.102815>
- Rae-Grant, A., Day, G. S., Marrie, R. A., Rabinstein, A., Cree, B., Gronseth, G. S., Haboubi, M., Halper, J., Hosey, J. P., Jones, D. E., Lisak, R., Pelletier, D., Potrebic, S., Sitcov, C., Sommers, R., Stachowiak, J., Getchius, T., Merillat, S. A., & Pringsheim, T. (2018). Practice guideline recommendations summary: Disease-modifying therapies for adults with multiple sclerosis: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, 90(17), 777-788. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000005347>
- Saccà, F., Lanzillo, R., Signori, A., Maniscalco, G. T., Signoriello, E., Lo Fermo, S., Repice, A., Annovazzi, P., Baroncini, D., Clerico, M., Binello, E., Cerqua, R., Mataluni, G., Bonavita, S., Lavorgna, L., Zarbo, I. R., Laroni, A., Rossi, S., Pareja Gutierrez, L., La Gioia, S., ... Sormani, M. P. (2019). Determinants of therapy switch in multiple sclerosis treatment-naïve patients: A real-life study. *Multiple Sclerosis (Houndmills, Basingstoke, England)*, 25(9), 1263-1272. <https://doi.org/10.1177/1352458518790390>
- Uygunoglu, U., Tutuncu, M., Altintas, A., Saip, S., & Siva, A. (2018). Factors Predictive of Severe Multiple Sclerosis Disease Reactivation After Fingolimod Cessation. *The Neurologist*, 23(1), 12-16. <https://doi.org/10.1097/NRL.0000000000000154>

13

MULTİPL SKLEROZ TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR İÇİN BAŞLAMA VE İZLEM ŞEMALARI

Dr. Pınar Acar Özen

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

Dr. Bilge Piri Çınar

Zonguldak Bülent Ecevit Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Nöroloji Ana Bilim Dalı

Dr. Aslı Tuncer

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Nöroloji Ana Bilim Dalı

Doi: 10.55697/MultiplSkleroz.2022.150-159

İnterferon B1a/B1b (SC/IM) Tedavisi:

Aktif hepatit enfeksiyonu, HIV enfeksiyonu, Karaciğer yetmezliği
Gebelik^a



Olan Bireylerde Dikkat

^a: Gebelik varsa hasta ile ilaç başlanması açısından

konusulmalıdır (Gebelik kategorisi B)

^b: AST, ALT, GGT yüksekliği... (rehberde anlatılmıştır)

^c: lökopeni ($<2,5 \times 10^3/\text{mm}^3$), nötropeni ($<500/\text{mm}^3$) lenfopeni ($<200/\text{mm}^3$)

(grade 4 lenfopeni) → rehberde anlatılmıştır

^d: tedavi sırasında gebelik gerçekleşirse hasta ve

hekim kararı doğrultusunda ilaca devam edilebilir

^e: Enjeksiyon yeri reaksiyonu ve grip benzeri yan

etki/yönetimi rehberde anlatılmıştır.

Tedavi öncesinde

- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...), idrar tetkiki, hemogram^c

Tedavi Başlarken

- Enjeksiyon hakkında bilgilendirme
- Yan etki ve yönetimi hakkında bilgilendirme^e

1.ay

- Yan etki değerlendirme
- Tedavi uyumu değerlendirme
- Biyokimya^a (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...) hemogram^c

3.ay

- Yan etki değerlendirme
- Tedavi uyumu değerlendirme
- Biyokimya^a (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...) hemogram^c

6.ay
(Tedavi Süresince 3-6 ayda bir tekrarlanır)

- Yan etki değerlendirme
- Tedavi uyumu değerlendirme
- Biyokimya^a (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...) hemogram^c, idrar tetkiki

Tedavi kesimi/Ara verme düşünülebilir

- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma^b
- Lökopeni, nötropeni^c
- Tedavi uyumsuzluğu/yan etki yönetiminde sorun
- Gebelik^d

Glatiramer Asetat (SC) Tedavisi:

Aktif hepatit enfeksiyonu,
Karaciğer yetmezliği
Gebelik^a



Olan Bireylerde Dikkat

^a: Gebelik varsa hasta ile ilaç başlanması açısından konuşulmalıdır (Gebelik kategorisi B)
^b: AST, ALT, GGT yüksekliği... (rehberde anlatılmıştır)

^c: lökopeni ($<2,5 \times 10^3/\text{mm}^3$), nötropeni ($<500/\text{mm}^3$) lenfopeni ($<200/\text{mm}^3$) (grade 4 lenfopeni) → rehberde anlatılmıştır

^d: tedavi sırasında gebelik gerçekleşirse hasta ve hekim kararı doğrultusunda ilaca devam edilebilir

^e: Yan etki ve yönetimi rehberde anlatılmıştır.

Tedavi öncesinde

• Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...) hemogram^c

Tedavi Başlarken

• Enjeksiyon hakkında bilgilendirme
• Yan etki ve yönetimi hakkında bilgilendirme^e

1. ay

• Yan etki değerlendirme
• Tedavi uyumu değerlendirme
• Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...) hemogram^c

3. ay

• Yan etki değerlendirme
• Tedavi uyumu değerlendirme
• Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...) hemogram^c

6. ay

(Tedavi süresince 3-6 ayda bir tekrarlanır)

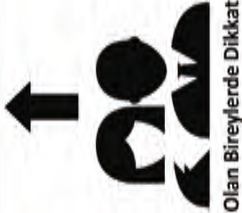
• Yan etki değerlendirme
• Tedavi uyumu değerlendirme
• Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...) hemogram^c, idrar tetkiki

Tedavi kesimi/Ara verme düşünülebilir

• Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma^b
• Lökopeni, nötropeni^c
• Tedavi uyumsuzluğu/yan etki yönetiminde sorun
• Gebelik^d

Teriflunomid:

**Aktif hepatit enfeksiyonu,
Karaciğer yetmezliği
Gebelik^a
Gebelik planı**



Olan Bireylerde Dikkat

- ^a: Gebelik varsa başlanmaz (Gebelik kategorisi X)
^b: AST, ALT, GGT yükseliği... (rehberde anlatılmıştır)
^c: lökopeni ($<2.5 \times 10^3 / \text{mm}^3$), nötropeni ($<500 / \text{mm}^3$) lenfopeni ($<200 / \text{mm}^3$)
^d: Tedavi sırasında gebelik saptanırsa; hızlı arınma önerilir: 11 gün süre ile 8 gr Kolestiramin 3x1, 8 gr tolere edilemezse 4 gr 3x1 verilebilir. Kolestiramine ulaşılmadığında 11 gün süre ile 50 gr aktif kömür 2x1 verilir. (ilaç kan düzeyi güvenlik sınırı $< 0.02 \text{ mg/l}$)
^e: saç dökülmesi, saç incilmesi varlığı...

Tedavi Öncesinde

- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...), hemogram^c, B-HCG^a, etkili kontrasepsiyon

Tedavi Başlarken

- Yan etki hakkında bilgilendirme^e

1.ay

- Yan etki değerlendirme (KB ölçümü, saç dökülmesi, saç incilmesi varlığı...)
- Tedavi uyumu değerlendirme
- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...) hemogram^c
- Gebelik^d

3.ay

- Yan etki değerlendirme (KB ölçümü, saç dökülmesi varlığı...)
- Tedavi uyumu değerlendirme
- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...) hemogram^c
- Gebelik^d

6.ay (Tedavi süresince 3-6 ayda bir tekrarlama)

- Yan etki değerlendirme (KB ölçümü, saç dökülmesi varlığı...)
- Tedavi uyumu değerlendirme
- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...) hemogram^c
- Gebelik^d, idrar tetkiki

Tedavi kesimi/Ara verme düşünülebilir

- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma^b
- Lökopeni, nötropeni^c
- Tedavi uyumsuzluğu/yan etki varlığı
- Gebelik^d

Dimetiltumamat Tedavisi:

**Aktif hepatit enfeksiyonu,
Karaciğer yetmezliği
Gebelik^a**



Olan Bireylerde Dikkat

Tedavi öncesinde

- Yan etki hakkında bilgilendirme*
- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...)
- hemogram^c, etkili kontrasepsiyon

İlaç Başlama Şeması

- Dimetil fumarat 120 mg 2x1 başlanarak, yan etkiler dikkate alınarak doz titrasyonu ile etkin doz olan 240 mg 2x1 e çıkarılır
- Asetilsalisilik asit 100 mg 1x1 (1 ay)
- Proton pompa inhibitörü 1x1 (1 ay)

1.ay

- Yan etki değerlendirme (yüzde kızarma, karın ağrısı, ishal, döküntü...)
- Tedavi uyumu değerlendirme
- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...)
- hemogram^c

3.ay

- Yan etki değerlendirme (yüzde kızarma, karın ağrısı, ishal, döküntü...)
- Tedavi uyumu değerlendirme
- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...)
- hemogram^c

6.ay

(Tedavi süresince 3-6 ayda bir tekrarlanır)

- Yan etki değerlendirme (yüzde kızarma, karın ağrısı, ishal, döküntü...)
- Tedavi uyumu değerlendirme
- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...)
- hemogram^c, idrar tetkiki

Tedavi kesimi/Ara verme düşünülebilir

- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma^b
- Lökopeni, nötropeni^c
- Tedavi uyumsuzluğu
- Gebelik^d

6. aydan sonra 3-6 ayda bir Grade III-IV olduğunda dikkat

^a: Gebelik kategorisi C

^b: AST, ALT, GGT yüksekliği... (rehberde anlatılmıştır)

^c: lökopeni ($<2,5 \times 10^3/mm^3$), nötropeni ($<500/mm^3$) lenfopeni ($<200/mm^3$)

^d: tedavi sırasında gebelik gerçekleşirse Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği/Perinatoloji bölümünden görüş alınması önerilir, ilaç kesimi hasta özelinde karar verilmelidir.

*: Flushing ve GIS gibi yan etkileri ve yönetimi rehberde anlatılmıştır

Fingolimod Tedavisi:

**Akut/Kronik Karaciğer yetmezliği,
Aktif Tbc/Aktif hepatit enfeksiyonu
Gebelik^a/Gebelik planı**
Kardiyak ritm bozukluğu olan ya da
ritmi etkileyen ilaç kullanan hastalar



Olan Bireylerde Dikkat

^a: Gebelik kategorisi C
^b: AST, ALT, GGT yüksekliği... (rehberde
anlatılmıştır)

^c: lökopeni (<2.5x10³/mm³), nötropeni
(<500/mm³) lenfopeni (<200/mm³) [grade
4 lenfopeni] → rehberde anlatılmıştır

^d: tedavi sırasında gebelik gerçekleşirse
Kadın Hastalıkları ve Doğum

Kliniği/Pernatoloji bölümünden görüş
alınması önerilir, ilaç kesimi hasta
özelinde karar verilmelidir.

^e: Rebound için dikkatli olunmalıdır

İlk doz gözlemi sırasında yapılacaklar:

İlk dozdan itibaren 6 saat süresince
saatlik kan basıncı ve nabız takibi

İlaç öncesi ve tedavi bitiminde EKG
çektirimi

6 saatlik izlem sonunda en düşük
nabız değeri gözlenen hastalar,
nabız değeri yetkişliğ altına
geçene kadar takip edilmelidir

Nabız her 45/dak'ın altında
olursa, QT uzaması ya da AV blok
gelişen hastalar, durum düzelen
kadar izlenmeli ve gerekirse
kardiyoloji ile konsülte edilmelidir

6 saatlik gözlem sırasında
semptomatik bradikardi gelişen
hastalar gece boyu kesintisiz EKG ile
izlenmelidir

Tedavi Öncesinde

- Hemogram^a, biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre,
kreatinin...), B-HCG, etkili kontrasepsiyon,
varisella zoster antikor testi (VZV IgG/IgM), EKG
çekilmesi ve Kardiyolojik değerlendirme (özellikli
durumlarda 24 saatlik ritim/tansiyon holter, EKO
içeren ayrıntılı kardiyolojik değerlendirme)
- Makula ödemi açısından oftalmolojik
değerlendirme, gerekli durumlarda dermatolojik
değerlendirme

1. Ay

- Yan etki değerlendirme (KB:
ölçümü, aritmi varlığı)
- Tedavi uyumu değerlendirme
- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT,
üre, kreatinin...) hemogram^a

2. Ay

- Yan etki değerlendirme (KB:
ölçümü, aritmi varlığı)
- Tedavi uyumu değerlendirme
- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT,
üre, kreatinin...) hemogram^a
- Makula ödemi açısından
Oftalmolojik değerlendirme

3. Ay

- Yan etki değerlendirme (KB:
ölçümü, aritmi varlığı,
makula ödemi varlığı,
apandisit oftalmolojik
değerlendirme/sorgulama)
- Tedavi uyumu değerlendirme
- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT,
üre, kreatinin...) hemogram^a

4. Ay

- OCT dahil oftalmolojik
muayene
- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT,
üre, kreatinin...) hemogram^a,
idrar tüküli

5. Ay

- Karaciğer fonksiyon
testlerinde bozulma^b
Lökopeni, nötropeni^c
Tedavi uyumsuzluğu
Gebelik^d

Kladribin Tedavisi:

Akut/Kronik Karaciğer yetmezliği,
Aktif Tbc/Aktif hepatit enfeksiyonu,
malignite, HIV enfeksiyonu
Gebelik



Olan Bireylerde Dikkat

İlaç Uygulama Şeması



Toplam doz 3,5 mg/kg (10 mg'lık tablet)

0=İlk yıl / ilk uygulama / 5 gün
1.ay= İlk yıl / ikinci uygulama / 5 gün
12. ay= İkinci yıl / ilk uygulama / 5 gün
13. ay= İkinci yıl / ikinci uygulama / 5 gün

Lenfosit sayısı > 1000 mm³

Tedavi öncesinde:

1. yıl

2. yıl

Lenfosit sayısı > 800 mm³

Tedavi öncesinde:

- Hemogram, biyokimya (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...), Beta-HCG, etkili kontrasepsiyon.
- VZV IgG düzeyi, HIV, Hepatit B ve C enfeksiyonu açısından tarama, aktif Tbc açısından değerlendirilme
- Aktif malignite varlığı sorgulanmalı
- Aktif enfeksiyon varlığı sorgulanmalı
- Lenfosit sayısı > 1000/mm³

Tedavi süresince:

- Tedavi süresince ve son dozdan 6 ay sonrasında kadar gebelikten kaçınılmalı
- HBs Ag negatif olup anti HBc-IgG pozitif olan hastalarda HBV reaktivasyonu açısından HBV DNA, ALT, AST 3-6 ay ara ile bakılmalı
- Gerekli durumlarda antitviral kullanımı rehberde anlatılmıştır

Gebelik kategorisi C

- Tedavi sırasında gebelik gerçekleşirse ilaç kesimi önerilir
- Tedavi dozlarını takip eden birer ay boyunca çift koruma yöntemi, son dozdan 6 ay sonraya kadar tekli korunma yöntemi önerilir
- İlaç kullanımı ile ilgili ayrıntılı bilgi rehberde anlatılmıştır

Başladıktan 2 ay sonra

Başladıktan 6 ay sonra

	1.ay	2.ay	3.ay	4.ay	5.ay	6.ay	7.ay	8.ay	9.ay	10.ay	11.ay	12.ay
1. yıl	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
2. yıl	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●

1.ay

7.ay

12.ay

- AST, ALT, GGT... (rehberde anlatılmıştır)
- Hemogram
- Lenfosit sayısı < 500/mm³ ise, diğerler yüksekse kadar aktif ilim
- Lenfosit sayısı < 200/mm³ ise, (grade 4 lenfopeni) → rehberde anlatılmıştır

- AST, ALT, GGT... (rehberde anlatılmıştır)
- Hemogram
- Lenfosit sayısı < 500/mm³ ise, diğerler yüksekse kadar aktif ilim
- Lenfosit sayısı < 200/mm³ ise, (grade 4 lenfopeni) → rehberde anlatılmıştır

- AST, ALT, GGT... (rehberde anlatılmıştır)
- Hemogram
- Lenfosit sayısı < 500/mm³ ise, diğerler yüksekse kadar aktif ilim
- Lenfosit sayısı < 200/mm³ ise, (grade 4 lenfopeni) → rehberde anlatılmıştır

Natalizumab Tedavisi:

Aktif hepatit enfeksiyonu, HIV enfeksiyonu, Karaciğer yetmezliği Gebelik^a



Olan Bireylerde Dikkat

Tedavi Öncesinde

- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...), hemogram^c, B-HCG^a, etkili kontrasepsiyon
- Serum JCV indeksi^d

İlaç uygulama

- 300 mg IV Natalizumab 100 mL izotonik içinde/4 haftada bir (Tedavinin 1. yılından sonra seçilmiş vakalarda 6 haftada bir verilebilir)

1.ay

- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...) hemogram^c
- Gebelik^e

3.ay

- Tedavi uyumu değerlendirme
- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...) hemogram^c
- Gebelik^e

6.ay

(Tedavi süresince 6 ayda bir tekrarlanır)

- Tedavi uyumu değerlendirme
- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...) hemogram^c
- Gebelik^e
- JCV indeksi/PML riskine göre değerlendirme^d
- JCV indeksine göre PML riski yüksek olan bireylerde PML semptom/bulgusu açısından değerlendirme ve 4-6 ayda bir difüzyon ağırlıklı görüntüleri içeren MRG takibi önerilir

Tedavi kesimi /Ara verme düşünülebilir

- Karaciğer fonksiyon testlerinde bozulma^b
- Lökopeni, nötropeni^c
- Tedavi uyumsuzluğu
- Gebelik^e
- JCV indeksi/PML riskine göre^d

^a: Gebelik varsa genellikle başlanmaz (Gebelik kategorisi C)

^b: AST, ALT, GGT... (rehberde anlatılmıştır)

^c: Lökopeni ($<2.5 \times 10^3/mm^3$), nötropeni ($<500/mm^3$) lenfopeni ($<200/mm^3$) (grade 4 lenfopeni) → rehberde anlatılmıştır

^d: rehberde anlatılmıştır.

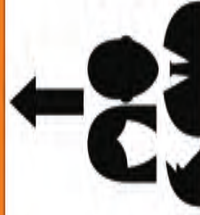
^e: tedavi sırasında gebelik gerçekleşirse ilaç kesimi önerilmekle birlikte hasta özelinde karar verilmelidir.

*JCV pozitifliği ve indeks değerlerine göre yaklaşım rehberde ayrıntılı anlatılmıştır

†: Rebound için dikkatli olunmalıdır

Okrelizumab Tedavisi:

HIV Pozitifliği
Aktif Tüberküloz varlığı
Aktif hepatit enfeksiyonu
Aktif ve ağır enfeksiyon varlığı
Gebelik^a
Malignite



Olan Birylelerde Dikkat

^a: Gebelik varsa başlanmaz (Gebelik kategorisi C)
Tedavi sırasında ve tedaviden 6 ay sonrasına kadar etkili korunma önerilir

^b: AST, ALT, GGT yüksekliği... (rehberde anlatılmıştır)
^{*} Uygulama sırasında olabilecek alerjik reaksiyonları engellemek için, infüzyon sırasında ilaç içindeki büyük partikülleri süzmeye yarayan filtre kullanımı önerilmektedir.

^{**} Okrelizumab infüzyonunun sırasında takip edilmesi gereken parametreler ve alerjik reaksiyon yönetimi vardır, rehberimizde özetlenmiştir.

TEDAVİ ÖNCESİNDE

- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...), hemogram, B-HCG, etkili kontrasepsiyon
- AntiHbs, Hbsag, antiHbc IgG, antiHIV, antiHCV, VZV IgG/IgM

6 ayda bir yapılacaklar

- Biyokimya^b (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...), hemogram, etkili kontrasepsiyon hakkında bilgilendirme
- AntiHbs, Hbsag, antiHbc IgG, antiHIV, antiHCV
- HBsAg negatif/anti-HBcIgG pozitif hastalar HBV reaktivasyonu açısından HBV DNA ve karaciğer fonksiyon testleri ile 3 ayda bir tetkik edilmeli (rehberde hepatit bölümünde ayrıntılı anlatılmıştır)
- Yan etki monitorizasyonu

İlaç uygulama

- İlk uygulama 1. ve 15. günlerde 300 mg/gün iv, sonrasında ise 6 ayda bir olacak şekilde tek günde 600 mg/gün^{**}

• Malignite:

- Her infüzyon öncesinde sistem sorgulaması
- Yaş, cinsiyet ve risk özelliklerine göre ulusal kanser tarama rehberi doğrultusunda rutin davranış

Özellikli hastalarda (ileri yaş, farklı otoimmün hastalık varlığı, sık enfeksiyon, çoklu immünsupresif tedavi kullanımı gibi....) Ig ve lenfosit alt grupları değerlendirilebilir

Alemtuzumab Tedavisi:

HIV enfeksiyonu, aktif hepatit enfeksiyonu
Aktif ve ağır enfeksiyon varlığı
Kontrolsüz hipertansiyon
Arteriyel diseksiyon, inme, angina
pektoris/MI öyküsü
Pıhtılaşma bozukluğu, antikoagülan veya
antiagregan tedavi kullanımı
Ek otoimmün hastalık
Gebelik^a



Olan Bireylerde Dikkat

^a: Gebelik varsa başlanmaz (Gebelik kategorisi C), tedavi sırasında ve tedaviden 4 ay sonrasında kadar etkili korunma önerilir

^b: AST, ALT, GGT yüksekligi... (rehberde anlatılmıştır)

^c: Trombositopeni (TTP), lökopeni açısından dikkatli olunması gereklidir (rehberde ayrıntılı anlatılmıştır)

^d: Glomerulonefrit açısından dikkatli olunması önerilir (rehberde ayrıntılı anlatılmıştır)

^e: Alemtuzumab infüzyonunun sırasında takip edilmesi gereken parametreler ve alerjik reaksiyon yönetimi vardır, rehberimizde özetlenmiştir.

Tedavi Öncesinde

- Biyokimya^a (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...), hemogram^c, idrar tetkiki, B-HCG^a, etkili kontrasepsiyon
- Aktif ve latent tüberküloz açısından değerlendirme, AntiHbs, Hbsag, antiHbcIgG, antiHIV, antiHCV, VZV IgG/IgM



Toplam 5 saatte intravenöz infüzyon yapılır
• İlk 1 saat içinde 15 dakikada bir, sonra 30 dakikada bir vital bulgular ve yeni etkiler takip edilmeye devam edilir

1 flakon
(12 mg) 100 mL
izotonik içinde verilir

Bu protokol ilk
uygulamada arka
arkaya
5 gün boyunca

İkinci uygulama bir yıl
sonra arka arkaya 3 gün
boyunca uygulanır

Her ay (son tedaviden
sonra 48 aya kadar ayda
bir yapılmalıdır^d)

3 ayda bir

12.ay
(tedavinin ikinci kuru
hazırlık)

- Hemogram^c
- İdrar tetkiki^d
- Biyokimya^a (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...), (sıklığı hasta özelliklerine ve klinisyen tercihine bağlıdır)
- Tiroid fonksiyon testleri (fT3, fT4, TSH): son tedaviden sonra 48 aya kadar 3 ayda bir bakılmalıdır (otoimmün tiroitit olasılığı nedeniyle)

- Biyokimya^a (AST, ALT, GGT, üre, kreatinin...), hemogram^c, idrar tetkiki^d, B-HCG^a, etkili kontrasepsiyon
- Aktif ve latent tüberküloz açısından değerlendirme, AntiHbs, Hbsag, antiHbc IgG, antiHIV, antiHCV, VZV IgG/IgM
- Tiroid fonksiyon testleri

Özellikli hastalarda (ileri yaş, farklı otoimmün hastalık varlığı, sık enfeksiyon, çoklu immünsupresif tedavi kullanımı gibi...) Ig ve lenfosit alt grupları değerlendirilebilir

Enfeksiyon Kimlik Kartı

- Aile hikayesi ve özgeçmişi (sosyal hayatı ve çalışma durumuna göre değerlendirme)
 - Mümkünse yapılan aşıların sorgulanması (MMR, Hep B, Hep A, menenjit, HiB....)
 - Seyahat durumu, geçirilmiş enfeksiyon öyküsü ve aşılama durumuna göre değerlendirme
-

Seroloji

- VZV İgG ve İgM
 - HBV ve HCV serolojisi (anti Hbs, Anti Hbc İgG ve İgM, HbsAg, anti-HCV)- latent enfeksiyon, okült enfeksiyon, aktif ve kronik enfeksiyon varlığında enfeksiyon hastalıkları görüşü ile gereğinde profilaktik tedavi)
 - Anti HIV
 - Tüberküloz açısından değerlendirme
-

