

**Biyolojik ajanların pulmoner komplikasyonları***Pulmonary complications of biological agents*M. Sezai Taşbakan 

Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı

**Öz**

İnflamatuvar romatolojik hastalıklarda biyolojik ajanların kullanımı ile ilgili veri sayısı artmaktadır. Son zamanlarda, biyolojik ajanlarla ilişkili non-enfeksiyöz komplikasyonlar arasında en sık granümatöz hastalık ve interstisyel akciğer hastalığı görülmektedir. Ek olarak, bu ilaçlarla ilişkili en ciddi yan etkiler bakteriyel pnömoni gibi solunum sistemi enfeksiyonları, tüberküloz ve *Pneumocystis jirovecii* pnömonisidir. Özellikle, tümör nekroz faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) gibi biyolojik ajanlar ile yapılan tedaviler artmış tüberküloz riski ile ilişkilidir. Bu ilaçları alan hastalarda tüberküloz taraması ve latent tüberküloz tedavisi yapılması bu nedenle endikedir.

**Anahtar Sözcükler:** Biyolojik ajanlar, akciğer, pnömoni, tüberküloz, tedavi.

**Abstract**

*There are increasing data available about use of biologic agents in treatment of systemic inflammatory rheumatologic disorders. Currently reported noninfectious pulmonary complications related to biologic agents use include most commonly granulomatous disease and interstitial lung disease. In addition, the most serious adverse events from these drugs are respiratory infections, especially bacterial pneumonia, tuberculosis, and Pneumocystis jirovecii pneumonia. Treatment with biologic agents, in particular tumor necrosis factor alpha (TNF- $\alpha$ ) inhibitors, is associated with an increased risk of tuberculosis. Screening and treatment for latent tuberculosis infection in patients undergoing such treatment is therefore indicated.*

**Keywords:** Biological agents, pulmonary, pneumonia, tuberculosis, treatment.

**Giriş**

Biyolojik ajanlar, inflamasyonun özgün yollarını ve sinyallerini bloke eden, sıklıkla romatolojik hastalıklarda kullanılan ilaçlardır. Biyolojik ajanlar üç temel yaklaşımla romatolojik hastalıklarda tedaviyi hedefler: İki patogeneze önemli olan bir sitokini engellemektir. Sitokinleri ve reseptörlerini hedefleyen çok sayıda biyolojik ajan vardır. Diğer mekanizma T lenfositlerin aktivasyonu için gerekli olan ikinci sinyali önleyerek T hücrelerin aktive olmasını önlemektir. Üçüncü yaklaşım ise B hücrelerin sayısını azaltmayı hedeflemektir. Humoral immünitenin temel elemanları olan B lenfositlerin azalması, ilişkili inflamatuvar sürecin kontrolünü kolaylaştırmaktadır.

Tümör nekroz faktörü (TNF) temel olarak monosit, makrofajlar ve T-lenfositlerce üretilen romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriatik artrit, psoriasis, inflamatuvar barsak hastalıkları başta olmak üzere birçok hastalığının patogenezinde önemli rolü olan pleomorfik proinflamatuvar bir sitokindir.

Anti-TNF ilaçlar biyolojik ajanlar arasında en sık kullanılan ilaç grubudur. Tüm biyolojik ajanlar aşağıdaki gibi gruplandırılmaktadır;

Anti-TNF ilaçlar: İnfliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab, Certolizumab

B hücre inhibitörleri: Rituximab

IL inhibitörleri: Anakinra (IL-1), Tocilizumab (IL-6)

Selektif kostimülasyon inhibitörü: Abatacept

**Biyolojik Ajanlara Bağlı Non-Enfeksiyöz Pulmoner Komplikasyonlar**

Sarkoidoza benzer granümatöz hastalık özellikle etanercept ve adalimumab kullanan hastalarda ortaya çıkabilmektedir. Tablo reversibldir, ilaç kesildiği zaman ortadan kaybolmaktadır. Bir diğer komplikasyon pulmoner fibrozistir. Anti-TNF tedavi ile IFN-gama'nın artmış proinflamatuvar ve profibrotik rolü sorumlu tutulmaktadır. TNF blokajı ile hücre lizisi ve makrofaj kaynaklı proteolitik enzimlerin salınımı artmaktadır. Bu da epitel hasarı ve fibrotik süreci başlatmaktadır. Tablo irreversibldir. En sık infliximab, etanercept ve adalimumab tedavisi ile görülmektedir. Bu ilaçlarla birlikte metotreksat kullanımı riski daha da arttırmaktadır.

Biyolojik ajanların kullanımı ile pulmoner emboli ve alveoler hemoraji riskinin de artabileceği söylene de bunları destekleyen yeterli kanıt henüz yoktur.

### **Biyolojik Ajanlara Bağlı Tüberküloz Dışı Enfeksiyöz Pulmoner Komplasyonlar**

Bakteriyel ve viral enfeksiyonlara karşı konak yanıtında TNF önemli rol oynamaktadır. Makrofajların aktivasyonu ile özellikle intrasellüler patojenlere karşı immün yanıtın başlamasını sağlarlar. Bu nedenle anti-TNF kullanan hastalarda *Legionella*, *P. Jirovecii* ve *Nocardia* etkenlerinin yol açtığı enfeksiyon tablosu sık görülmektedir.

Bu enfeksiyon tablosunun en önemlisi pnömonidir. Özellikle romatoid artrit hastalarında mortalitenin en sık nedeni pnömoni olarak belirtilmiştir (1). Yine yapılan çalışmalarda anti-TNF kullanan romatoid artrit hastalarında enfeksiyon riskinin 1.52 kat arttığı gösterilmiştir (2). İleri yaş, anti-TNF ile steroid kullanımı ve altta yatan kronik akciğer hastalıkları bu hasta grubunda pnömoni riskini arttıran faktörler olarak göze çarpmaktadır (3).

Yapılan bir çalışmada anti-TNF kullanan romatoid hastalığı olan hastalarda, *legionella* pnömonisi riskinin yaklaşık 10 kat arttığı gösterilmiştir. Bu nedenle bu hastalarda ortaya çıkan pnömoni tedavisinde legionellayı kapsayacak antibiyotik tedavisi verilmeli ve idrarda legionella antijeni rutin olarak araştırılmalıdır (4).

*Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonuna karşı konak yanıtının oluşmasında CD4+ T lenfositler, alveoler makrofajlar önemli rol oynamaktadırlar. Biyolojik ajanlar ile immünsüpresif tedaviyi beraber kullanan, 65 yaş üstünde olan ve altta yatan kronik akciğer hastalığı olan hastalarda *Pneumocystis jirovecii* enfeksiyonu riski artmaktadır ve bu hastalarda trimetoprim sülfametaksazol ile kemoprofilaksi göz önünde bulundurulmalıdır (5).

Altta yatan hastalığın akciğer tutulumu ve kullanılan ilaçlara bağlı akciğer toksisitesi de pnömoni tanısı koyarken göz önünde bulundurulmalıdır.

Artmış akciğer enfeksiyonu riskine karşı biyolojik ajan kullanan hastalarda influenza ve pnömokok aşılı önerilmektedir. Rituksimab hariç, biyolojik ajan kullanımı sırasında da bu aşılardan yapılmasında sakınca yoktur.

### **Biyolojik Ajanlara Bağlı Tüberküloz**

Aktif ve bulaştırıcı tüberküloz hastası ile teması olan sağlıklı kişinin alveollerine inhalasyon yolu ile tüberküloz basili ulaşmaktadır. Alveollere ulaşan tüberküloz basili alveoler makrofajlar tarafından fagosite edilmektedir. Tüberküloz basili makrofaj içinde canlılığını sürdürmeye çalışırken, organizma, makrofajlar ve lenfositlerden oluşan iyi organize olmuş granülom denilen yapı içinde bu basilleri uzun yıllar boyunca inaktif olarak tutmaya çalışmaktadır. Granülom içinde basillerin sınırlandırıldığı bu immünolojik süreç sonunda tüberkülin deri testi (TDT) ve interferon gama salınım testi (İGST) pozitifleşmektedir. Latent tüberküloz enfeksiyonu (LTE) olarak tanımlanan bu durumun tanısı TDT ya da İGST pozitifliği ile konulmaktadır. Granülom

yapısının devamlılığının sağlanmasında TNF önemli role sahiptir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan anti-TNF ilaçlar granülom yapısının bütünlüğünü bozarak, LTE'den aktif tüberküloz enfeksiyonu gelişmesine neden olmaktadır.

Tüberküloz hastalığı anti-TNF kullanan hastalarda en sık gelişen yan etkilerden biridir (6). Yirmi dokuz randomize kontrollü çalışmanın değerlendirildiği meta analizde, romatolojik nedenlerle anti-TNF tedavisi alan hastalarda tüberküloz riskinin iki kat arttığı, bu risk artışının özellikle romatoid artrit hastalarında olduğu saptanmıştır (7). Yine aynı çalışmada tüberküloz yönünden endemik bölgelerde yaşayan hastaların daha yüksek tüberküloz riskine sahip olduğu saptanmıştır. İspanya'da yapılan bir çalışmada ise, romatolojik nedenlerle anti-TNF tedavisi alan hastalarda tüberküloz riskinin 20 kat arttığı gösterilmiştir (8). Ülkemizde son yıllarda tüberküloz insidansı yaklaşık olarak 100000'de 20'dir. Ülkemizde yapılan ve romatolojik hastalıkların tedavisi için anti-TNF tedavisi alan hastalarda tüberküloz insidansının 100000'de 5000 ile 1000 arasında değiştiği gösterilmiştir (9-12). Bu da ülkemizde bu hasta grubunda tüberküloz riskinin yaklaşık 50 kat artabileceğini göstermektedir.

Anti-TNF monoklonal antikorlar (adalimumab ve infliximab), solubl TNF-alfa reseptör tedavi ajanlarına (etanercept) göre daha yüksek tüberküloz geliştirme riskine sahiptir. Diğer ajanlarda belirgin risk artışı saptanmamıştır. Bunun yanında romatoid artrit, ankilozan spondilit, psoriatik artrit ve Behçet hastalıklarında; anti-TNF ile metotreksat ve azatioprin kullananlarda; tüberküloz insidansı yüksek bölgelerde yaşayanlarda tüberküloz gelişme riski daha fazladır.

Anti-TNF kullanan hastalarda artmış tüberküloz riski nedeniyle, bu hastalarda LTE taramasının yapılması ve saptanan LTE'nin tedavi edilmesi önem taşımaktadır. Bu nedenle Dünya Sağlık Örgütü bu hastalarda rutin LTE taraması önermektedir. LTE taraması için TDT ya da İGST kullanılmaktadır. Ülkeler, BCG aşısı uygulanma sıklığı, LTE sıklığı ve ekonomik kaynaklarını göz önüne alarak bu iki testten birini seçmektedir ya da her iki testi kombine olarak kullanmaktadır. LTE saptandığı zaman, dokuz ay izoniazid ya da dört ay rifampisin ile tedavisi önerilmektedir. LTE tedavisine başladıktan bir ay sonra anti-TNF tedavi başlanabilmektedir. Anti-TNF tedavisi boyunca 3-6 ay ara ile hastaların tüberküloz açısından değerlendirilmesi, anti-TNF tedavisi bittikten altı ay sonrasına kadar da bu izlemi sürdürülmesi önerilmektedir. Anti-TNF tedavisi süresinde tüberküloz gelişen hastalarda, anti-TNF tedavinin kesilmesi ve standart tüberküloz tedavisi başlanması önerilmektedir. Tüberküloz tedavisinin 2-3. ayında tekrar anti-TNF tedavinin başlanabileceği belirtilmektedir.

Ülkemizde LTE taramasında hem TDT ve hem de İGST kullanılmaktadır. Pozitif TDT ve İGST testi sonucunda LTE tedavisi önerilmektedir. TDT negatif olarak saptanırsa, 1-3 ay sonra TDT tekrarı ya da İGST yapılması değerlendirilmelidir (13).

## Kaynaklar

1. Nakajima A, Saito K, Kojima T, et al. No increased mortality in patients with rheumatoid arthritis treated with biologics: results from the biologics register of six rheumatology institutes in Japan. *Mod Rheumatol* 2013 Sep;23(5):945-52. doi: 10.1007/s10165-012-0773-z.
2. Greenberg JD, Reed G, Kremer JM, et al; CORRONA Investigators. Association of methotrexate and tumour necrosis factor antagonists with risk of infectious outcomes including opportunistic infections in the CORRONA registry. *Ann Rheum Dis* 2010 Feb;69(2):380-6.
3. Takayanagi N. Biological agents and respiratory infections: Causative mechanisms and practice management. *Respir Investig* 2015 Sep;53(5):185-200.
4. Lanternier F, Tubach F, Ravaud P, et al; Research Axed on Tolerance of Biotherapies Group. Incidence and risk factors of *Legionella pneumophila* pneumonia during anti-tumor necrosis factor therapy: a prospective French study. *Chest* 2013 Sep;144(3):990-8.
5. Vallabhaneni S, Chiller TM. Fungal infections and new biologic therapies. *Curr Rheumatol Rep* 2016 May;18(5):29. doi: 10.1007/s11926-016-0572-1.
6. Kılıç E, Kılıç G, Akgül Ö, Akgöl G, Özgöçmen S. The Reported Adverse Effects Related to Biological Agents Used for the Treatment of Rheumatic Diseases in Turkey. *Turk J Rheumatol* 2013;28(3):149-62.
7. Zhang Z, Fan W, Yang G, et al. Risk of tuberculosis in patients treated with TNF- $\alpha$  antagonists: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ Open* 2017;7:e012567. doi:10.1136/bmjopen-2016-012567.
8. Gómez-Reino JJ, Carmona L, Valverde VR, Mola EM, Montero MD; BIOBADASER Group. Treatment of rheumatoid arthritis with tumor necrosis factor inhibitors may predispose to significant increase in tuberculosis risk: a multicenter active-surveillance report. *Arthritis Rheum* 2003 Aug;48(8):2122-7.
9. Elbek O, Uyar M, Aydın N, et al. Increased risk of tuberculosis in patients treated with antitumor necrosis factor alpha. *Clin Rheumatol* 2009 Apr;28(4):421-6.
10. Mutlu P, Sevinç C, Kılıç O, Uçan ES. Follow up results of latent tuberculosis infection in patients treated with anti-TNF-alpha. *Nobel Med* 2014;10(1):47-52.
11. Doğan C, Kırıl N, Cömert SŞ, Fidan A, Çağlayan B, Salepçi B. Tuberculosis frequency in patients taking TNF-alpha blockers. *Turk Thorac J* 2012; 13: 93-8.
12. Borekci S, Atahan E, Demir Yılmaz D, et al. Factors affecting the tuberculosis risk in patients receiving anti-tumor necrosis factor- $\alpha$  treatment. *Respiration* 2015;90(3):191-8.
13. T.C. Sağlık Bakanlığı anti-TNF kullanan hastalarda tüberküloz rehberi, 2016.