

İMMÜNMODÜLATÖRLER, İMMÜNSÜPRESİFLER VE İNFEKSİYON RİSKİ

H. Barbaros ORAL

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı, İmmünoloji Bilim Dalı, BURSA
oralb@uludag.edu.tr

ÖZET

Son yıllarda kanserlerin, alerjik ve otoimmün hastalıkların tedavisi ve transplant reddinin önlenmesi için immün sistemi aktive eden ya da baskılayan yaklaşımlar yaygın olarak kullanılır hale gelmiştir. Bu yeni yaklaşımlar birçok yararlı terapötik etkiler sağlamalarına rağmen toksisite, malignite ve enfeksiyon riski gibi bazı problemleri de yanında getirmiştir. Bu nedenle, immünomodülatör veya immünosüpresör ilaçların uygulanmasından önce veya uygulanması sırasında hastaların değerlendirilmesi oldukça önemlidir ve bu olası problemlerin üstesinden gelebilmek için özel tıbbi müdahaleler yapılmalıdır. Burada bu ilaçların kullanımı sırasında ortaya çıkabilecek enfeksiyöz problemlerin değerlendirilmesi ve kontrolü tartışılmaktadır.

Anahtar sözcükler: glukokortikoid, lenfosit, makrofaj, TNF, tüberküloz

SUMMARY

Immunomodulators, Immunosuppressives and Infection Risk

Recent years, the approaches which activate or suppress immune system, for the treatment of cancers, allergic and autoimmune diseases, and for the prevention of transplant rejection have become widely used. Although these novel approaches have provided many beneficial therapeutical effects, they have also brought some problems such as toxicity, malignity and infection risk. Therefore, the evaluation of patients before or during the administration of immunomodulatory or immunosuppressive drugs is extremely important, and the special medical intervention should be performed to overcome potential problems. Here, the evaluation and management of infectious problems which may appear during the use of these drugs are discussed.

Keywords: glucocorticoid, lymphocyte, macrophage, TNF, tuberculosis

Son yıllarda hastalıkların (alerjik ve otoimmün hastalıklar, kanserler) veya klinik tabloların (transplante edilen organın reddi.. gibi) birçoğunun patogenezinde immün sistem mekanizmalarının yer aldığı anlaşılmaya başlanmıştır. İmmün sistemi aktive eden veya baskılayan tedavi yaklaşımlarının kullanımı daha çok yaygınlaşmaya başlamıştır. İmmün sistemi düzenleyen ilaçların gelişimi de oldukça dinamik bir seyir göstermekte, yeni ilaçların keşfi ile uygulanan tedavi protokollerinde de hızlı değişiklikler olmaktadır.

Bu yeni ve etkin tedavi yaklaşımları birçok terapötik yararlarının yanı sıra toksisite, malignite ve enfeksiyonlara eğilimlerdeki artışlar gibi başka sorunları da yanında getirmiştir. Bu yüzden immünomodülatör veya immünosüpresif

ilaçlar uygulanacak hastaların seçimi ve takibi ayrı bir önem taşımaktadır.

İmmünosüpresif ilaçların prototipi olan glukokortikoidlerin kronik kullanımları sırasında adrenal sistemin baskılanması, osteoporoz, katarakt ve miyopati gibi istenmeyen etkilerin yanı sıra latent tüberküloz enfeksiyonunun aktifleşmesi veya ciddi varisella enfeksiyonunun gelişmesi gibi enfeksiyonlarla ilgili sorunlar ortaya çıkmaktadır⁽²⁰⁾. Glukokortikoidlerin kullanımı antijen-spesifik T hücre stimülasyonunun erken evrelerinde bir etki göstermezken, sitokinlerin transkripsiyonu ve yapımında yer alan daha sonraki olayları bloke eder^(9,18,19). Böylece kortikosteroidler IL-2 yapımını etkin olarak baskılayarak T hücre proliferasyonunu ve efektör sitotoksik T lenfositlerin (CTL) artmasını engel-

ler. Ayrıca bu ilaçlar çok yüksek dozlarda direkt olarak lenfositleri lize edebilirler. Glukokortikoidler makrofajlar tarafından lökotrienler ve prostaglandinlerin, tümör nekrozis faktör, IL-1 ve nitrik oksid gibi enflamatuvar mediyatörlerin yapımını da engeller^(2,7,16,25). Özellikle makrofajlar üzerine gösterdikleri bu etkiler nedeniyle steroid kullanan piyojenik enfeksiyonlu hastalarda ateş yüksekliği görülmemesinin olası sebebidir. Kortikosteroidler, lenfositler ve makrofajların enfeksiyon veya gecikmiş tipte aşırı duyarlılık bölgelerine trafiğini ve göçünü de engellemektedir^(17,21,23).

Glukokortikoidlerin dışındaki bir grup immüno-supressif ise kalsinörin yolunu hedef alır. Kalsinörin T hücrelerin aktivasyonu sonucunda tetiklenen sinyal yolağında yer alan bir moleküldür. Kalsinörin yolağı başta NFAT ve NF-κB gibi birçok enflamatuvar mediyatörlerin üretiminden sorumlu transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonunda ve FasL gibi moleküllerin yer değiştirmesinde rol alır⁽⁵⁾. Bu yolağı kesen başta siklosporin olmak üzere takrolimus ve sirolimus gibi immüno-supressörler organ reddinin önlenmesinde ve otoimmün hastalıkların tedavisinde artık yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu yolağın kesilmesi sonucunda T hücre aktivasyonu bloke edilir, IL-2 sentezi inhibe edilerek T hücrelerin çoğalması ve CTL'lerin ekspansiyonu engellenir⁽¹⁰⁾. Ayrıca, T hücrelerin B hücreler ile etkileşimi de bozulduğu için anti-jenlere yanıt olarak antikorların üretilmesi de bozulur⁽¹³⁾. Siklosporin ve takrolimusun uzun süre kullanımları ile EBV lenfoproliferatif hastalığının gelişme riskinin arttığı gözlenmiştir^(1,3,4).

İmmüno-modülatör ilaçlar biyolojik yanıt düzenleyicileri olarak da bilinir, çoğu zaman immüno-supressif ilaçlar da bu grup içerisinde değerlendirilmektedir. Bunlar immün düzenleyici şebekenin bir veya birden çok elemanına direkt veya dolaylı yoldan etki ederek konağın immün yanıtına etki eden ajanlardır. İmmüno-modülatörler altı ana grup içinde sınıflandırılır: 1) Sitokinler (Örneğin IL-2, GM-CSF), 2) Monoklonal antikorlar ve reseptör antagonistleri (Örneğin infliximab), 3) İmmüno-globulinler, 4) Glukokortikoidler, 5) İmmüno-modülatör etki gösteren sentetik maddeler, 6) Antikoagülan

proteinler (Örneğin Aktive protein C)⁽¹²⁾.

İnfeksiyon riski açısından ele alındığında immüno-modülatörler içerisinde en dramatik örnek olarak TNF inhibitörleri verilebilir. Birçok otoimmün hastalığı tetikleyen faktör henüz bilinmemesine rağmen, TNF-α'nın kronik enflamatuvar süreçlerde yer alan önemli bir mediyatör olduğu ortaya konmuştur. TNF birçok enfeksiyöz uyarana yanıt olarak aktif makrofajlardan, T lenfositlerden ve immün sistemin diğer bazı hücrelerinden salınan bir sitokindir. TNF sepsis gibi sistemik enflamatuvar yanıtlardaki rolünün, antiviral ve antitümöral etkilerinin yanı sıra *Mycobacterium tuberculosis* ve diğer hücre içi patojenler ile enfeksiyonlara karşı konak yanıtında önemli roller oynar. Hücre içi patojenlerle oluşturulan enfeksiyonlarda enflamatuvar hücreleri (makrofajlar ve lenfositler) enfeksiyon bölgesinde toplayarak enfeksiyonu fiziksel olarak sınırlayan granülomların oluşumunda ve sürdürülmesinde en önemli rolü oynarlar⁽²⁴⁾. Bütün bunlara ek olarak, TNF-α'nın aşırı ekspresyonu kırıkdamak, kemik ve barsak duvarı gibi dokulara hasar veren enflamatuvar olaylara yol açar⁽¹⁵⁾. Dolayısıyla TNF-α'nın etkisini engelleyen (TNF-α inhibitörleri) ilaçlar (infiximab, etanercept ve adalimumab) bazı otoimmün hastalıkların (romatoid artrit, psöriatik artrit, ankilozan spondilit, Crohn Hastalığı) tedavisinde başarıyla kullanılmaktadır^(15,24). Ancak, bu tedaviler uygulanan hastalarda tedavi sırasında tüberküloz ve çeşitli fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkabildiği gözlenmiştir⁽²⁴⁾. Özellikle anti-TNF tedavisinin ekstrapulmoner veya dissemine tüberküloza yol açtığı bildirilmiştir^(6,8,11,14,22). Bu nedenle TNF-α antagonistleri uygulanacak hastaların öncelikle tüberküloz enfeksiyonu yönünden taranması ve latent tüberküloz saptanan hastalarda TNF-α antagonistleri başlanmadan önce tüberküloz tedavisine başlanması gerekmektedir⁽²⁴⁾.

Örneklerden de anlaşıldığı gibi immüno-modülatör ve immüno-supressif ilaçların yaygın olarak kullanıma girmesi primer hastalığın tedavisi yönünden başarılı olmakla birlikte başta enfeksiyonlara eğilimde artış gibi riskleri de beraberinde getirmiştir. Bu nedenle anti-jenlere öz-

gül yanıtların modüle edileceği immün tolerans mekanizmalarını uyaran yaklaşımlar geliştirilene kadar sistemik etkiler gösteren bu ilaçların kullanımı sürecek ve enfeksiyon risk olmaya devam edecek gibi görülmektedir. Bu ilaçların kullanımı sırasında enfeksiyon gelişebileceği riski göz ardı edilmemeli ve hastalar tedavileri sırasında yakından takip edilerek gerekli müdahaleler yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Armitage JM, Kormos RL, Stuart RS et al: Posttransplant lymphoproliferative disease in thoracic organ transplant patients: ten years of cyclosporine-based immunosuppression, *J Heart Lung Transplant* 1991;10(6):877-87.
2. Beuparlant P, Hiscott J: Biological and biochemical inhibitors of the NF-kappa B/Rel proteins and cytokine synthesis, *Cytokine Growth Factor Rev* 1996;7(2):175-90.
3. Boubenider S, Hiesse C, Marchand S, Hafi A, Kriaa F, Charpentier B: Post-transplantation polyomavirus infections, *J Nephrol* 1999;12(1):24-9.
4. Cox KL, Lawrence-Mitasaki SL, Garcia Kennedy R et al: An increased incidence of Epstein-Barr virus infection and lymphoproliferative disorder in young children on FK506 after liver transplantation, *Transplantation* 1995;59(4):524-9.
5. Cristillo AD, Bierer BE: Calcineurin as a therapeutic target, "Austen KF, Frank MM, Atkinson JP, Cantor H (eds): *Samter's Immunologic Diseases*, 6th ed." kitabında s. 1147-55, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA (2001).
6. Crum NF, Lederman ER, Wallace MR: Infections associated with tumor necrosis factor-alpha antagonists, *Medicine (Baltimore)* 2005;84(5):291-302.
7. De Caterina R, Sicari R, Giannessi D et al: Macrophage-specific eicosanoid synthesis inhibition and lipocortin-1 induction by glucocorticoids, *J Appl Physiol* 1993;75(6):2368-75.
8. Ellerin T, Rubin TH, Weinblatt ME: Infections and anti-tumor necrosis factor alpha therapy, *Arthritis Rheum Dis* 2003;48(11):3013-22.
9. Goodwin JS, Atluru D, Sierakowski S, Lianos EA: Mechanism of action of glucocorticoids: inhibition of T cell proliferation and interleukin 2 production by hydrocortisone is reversed by leukotriene B4, *J Clin Invest* 1986;77(4):1244-50.
10. Kaini A, Rao A, Aramburu J: Manipulating immune responses with immunosuppressive agents that target NFAT, *Immunity* 2000;12(4):359-72.
11. Keane J, Gershon S, Wise RP et al: Tuberculosis associated with infliximab, a tumor necrosis factor alpha-neutralizing agent, *N Engl J Med* 2001;345(15):1098-104.
12. Liles WC: Immunomodulators, "Mandell G, Bennett J, Dolin R (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*, 6th ed." kitabında s. 551-68, Churchill Livingstone, Philadelphia, PA (2005).
13. Matsuda S, Koyasu S: Mechanisms of action of cyclosporine, *Immunopharmacology* 2000;47(2-3):119-25.
14. Mohan AK, Cote TR, Block JA, Manadan AM, Siegel JN, Braun MM: Tuberculosis following the use of etanercept, a tumor necrosis factor inhibitor, *Clin Infect Dis* 2004;39(3):295-9.
15. Nash PT, Florin TH: Tumor necrosis factor inhibitors, *Med J Aust* 2005;183(4):205-8.
16. Newton R: Molecular mechanisms of glucocorticoid action: what is important?, *Thorax* 2000;55(7):603-13.
17. North RJ: The action of cortisone acetate on cell-mediated immunity to infection: histogenesis of the lymphoid cell response and selective elimination of committed lymphocytes, *Cell Immunol* 1972;3(3):501-15.
18. Northrop JP, Crabtree GR, Mattila PS: Negative regulation of interleukin 2 transcription by the glucocorticoid receptor, *J Exp Med* 1992;175(5):1235-45.
19. Paliogianni F, Raptis A, Ahuja SS, Najjar SM, Boumpas DT: Negative transcriptional regulation of interleukin 2 (IL-2) gene by glucocorticoids through interference with nuclear transcription factors AP-1 and NF-AT, *J Clin Invest* 1993;91(4):1481-9.
20. Spahn JD, Leung DYM, Szeffler SJ: Glucocorticoids, "Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, Kotzin BL, Schroeder HW (eds): *Clinical Immunology: Principles and Practice*, 2nd ed." kitabında 106.1-106.13, Mosby, London (2001).
21. Taube M, Carlsten H: Action of dexamethasone in the suppression of delayed-type hypersensitivity in reconstituted SCID mice, *Inflamm Res* 2000;49(10):548-52.
22. Wallis RS, Broder MS, Wong YJ, Hanson ME, Beenhouwer DO: Granulomatous infectious diseases associated with tumor necrosis factor antagonists, *Clin Infect Dis* 2004;38(9):1261-5.
23. Weston WL, Mandel MJ, Krueger GG, Claman HN: Differential suppressive effect of hydrocortisone on lymphocytes and mononuclear macrophages in delayed hypersensitivity of guinea pigs, *J Invest Dermatol* 1972;59(4):345-8.
24. Winthrop KL: Risk and prevention of tuberculosis and other serious opportunistic infections associated with the inhibition of tumor necrosis factor, *Nature Clin Pract Rheumatol* 2006;2(11):602-10.
25. Zicari A, Ticconi C, Pontieri G, Loyola G, Piccione E: Effects of glucocorticoids and progesterone on prostaglandin E2 and leukotriene B4 release by human fetal membranes at term gestation, *Prostaglandins* 1997;54(2):539-47.