



# Gebelikte Etanersept Kullanımı ve Yenidoğana Yaklaşım

Etanercept Use in Pregnancy and Approach to the Newborn

**Mustafa Hacımustafaoğlu**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa, Türkiye

**Zeynep Tobcu:**

**Soru:** Gebeliğinde etanersept alan annenin yenidoğan bebeğine nasıl yaklaşmak gerekir? BCG aşısı konusundaki öneriniz nasıl olur?

**Question:** How should we approach to the infant of the mother receiving etanercept, what is your recommendation?

## Yanıt

Etanersept gibi tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibitörleri son yıllarda özellikle erişkinlerde olmakla birlikte çocuklarda da özellikle romatoid artrit gibi hastalıklarda giderek daha fazla kullanılmaktadır. TNF- $\alpha$ ; enfeksiyonlara karşı, nötrofil ve makrofaj kemotaksisi, monositlerin makrofaja diferansiyasyonu, makrofaj aktivasyonu, fagozom aktivasyonu, granülom formasyonu, granülom bütünlüğünün idamesi gibi korunma mekanizmalarında önemlidir. TNF- $\alpha$ 'nın bu etkinlikleri hayvan çalışmalarında özellikle mikobakterilerin (*Mycobacterium tuberculosis*, *Mycobacterium avium*, *Mycobacterium bovis* gibi), BCG, aspergillus, histoplazma, kriptokok, kandida gibi etkenlerle mücadele ve korunmada gösterilmiştir. Bu çerçevede bu mikroorganizmalar vücut defans mekanizmalarıyla tam olarak öldürülemese bile granülomlar içinde hapsolunur ve etkisiz hale getirilir. TNF- $\alpha$  granülom oluşumu ve sağlıklı koruyucu yapının uzun süreli idamesi için de gereklidir.

TNF- $\alpha$  antagonistleri diğer ilaçlara yanıt vermeyen ciddi romatoid artrit ve Crohn hastalığı gibi hastalıklarda önerilen ilaçlar olup erişkinlerde daha çok olmak üzere çocuklarda da son yıllarda sıklıkla kullanılmaktadır. Bunlar arasında etanersept (solübil TNF- $\alpha$  reseptör füzyon proteini), infliksimab (şimerik; fare/insan anti-TNF- $\alpha$  antikoru), adalimumab (insan monoklonal anti-TNF- $\alpha$  antikoru) en sık kullanılanlardır.

Tüberkülozdan korunmak için BCG aşısı ülkemizde rutin bir aşı olup ve 2. ayda yapılmaktadır. BCG canlı bir bakteri aşısı olup immünyetmezlik/immünsüpresif gibi durumlarda (özellikle kombine hücrel ve granülositleri etkileyen immünyetmezliklerde) verilmesi kontrendikedir. Türkiye'de tüberküloz sık görülen bir hastalıktır, insidansı 2013 yılı için 20/100.000 kadardır. TNF- $\alpha$  yukarıda bahsedildiği üzere mikobakteriyel enfeksiyonlardan korunmada özellikle önemli rolü üstlenir; primer korunmanın yanı sıra granüloma formasyonu ve idamesiyle birlikte makrofaj içi intraselüler tüberküloz basillerinin inaktive edilmesi ve/

**Yazışma Adresi / Correspondence Address:**

**Mustafa Hacımustafaoğlu**

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, Bursa-Türkiye

**E-mail:** mkemal@uludag.edu.tr

©Telif Hakkı 2017

Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Derneği -Makale metnine [www.cocukenfeksiyon.org](http://www.cocukenfeksiyon.org) web sayfasından ulaşılabilir.

©Copyright 2017 by Pediatric Infectious Diseases Society -Available online at [www.cocukenfeksiyon.org](http://www.cocukenfeksiyon.org)

veya kontrolü açısından da önemlidir. Bütün TNF- $\alpha$  inhibitörleri tüberküloz riskini artırır, infliksimab ve adalimumabda bu risk etanerseptte göre daha yüksektir. TNF- $\alpha$  inhibitörleri alan olgularda gelişen tüberküloz hastalığı genellikle (kişideki) latent tüberküloz enfeksiyonu reaktivasyonu ile gelişir. Bu risk, bölgesel tüberküloz insidansının yüksek olduğu bölgelerde ve/veya maruziyet riskinin yüksek olduğu kişilerde daha yüksektir. TNF- $\alpha$  inhibitör ilaç tedavisi süresince ve hatta ilaç kesildikten sonra da risk devam eder. TNF- $\alpha$  inhibitörü başlanması sonrası tüberküloz hastalığı gelişmesi arasındaki ortalama süre değişken olup 5.5-18.5 ay arasında değişebilir, hatta tedavi kesildikten sonra da tüberküloz gelişebilir. TNF- $\alpha$  inhibitörü alan kişilerde tüberküloz semptom ve bulguları normal kişilere benzerdir. Ancak dissemine hastalık ve akciğer dışı hastalık görülme riski daha fazla olabilir.

Etanersept en fazla kullanılan anti-TNF- $\alpha$  ilaçtır. Hastalığı nedeniyle bu ilacı kullanan gebelerin sayısı da giderek artmaktadır. Etanersept gebelik için kategori B grup ilaçlardandır, yani tıbbi endikasyon varlığında gebeye verilebilir. Etanersept plasentadan geçer. Gebede kullanılan etanerseptte bağlı olarak doğum esnasında yenidoğanda serumda, maternal serum düzeylerinin %3-32'si kadar etanersept düzeyi saptanır. Etanersept ayrıca anne sütünde düşük konsantrasyonda bulunur ve anne sütü ile minimal absorbe edilir. Üretici firma etanersept alan bir annenin çocuğuna anne sütü verilmesini, yarar-zarar dengesi içinde değerlendirdikten sonra önerir. Etanersept subkütan (SC) verilir ve SC enjeksiyon sonrası yavaş biçimde absorbe edilir. Pik serum düzeyine ulaşma zamanı  $69 \pm 34$  saat kadardır, SC biyoyararlanımı ise %60 kadardır. Yarılanma ömrü SC uygulamada  $\geq 4$  yaş çocuk ve ergenlerde ortalama 70-95 saat, erişkinlerde ise daha uzun ortalama 100 saat kadardır. TNF- $\alpha$  alan kişilerde immünsüpresyon yapıcı etkisinden dolayı BCG ve canlı viral aşılardan önerilmez.

Genelde biyolojik TNF- $\alpha$  inhibitörleri gibi biyolojik ilaç alan kişilerde canlı aşılardan ilaç kesildikten sonra altı ay (bazı yazarlara göre üç ay) süresince verilmemesinin güvenli olduğu öne sürülür. İngiliz Romatoloji Derneği romatoid artritli olup cerrahi uygulanacak hastalarda postoperatif enfeksiyon riskini azaltmak için, TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin operasyon öncesi, 3-5 yarı ömür süresi kadar bir süre kesilmesini, ardından operasyonun yapılmasını önerir. Bu durum canlı aşı uygulaması için de önerilecek olursa kabaca etanersept kestikten sonra en erken 9-15 gün, infliksimab kestikten sonra 4-6 hafta, adalimumab sonrası 6-10 hafta, rituksimab sonrası 9-15 hafta sonra canlı aşı yapılabilir. Keza genel olarak immünsüpresif kemoterapi alan olgularda da BCG aşısı yapılmaz ve kemoterapi kesildikten altı ay kadar sonra yapılması önerilir.

Yukarıdaki genel bilgiler ışığında soruyla ilgili uzman yorumu yapılacak olursa gebelikte etanersept gibi TNF- $\alpha$  inhibitörleri alan bir gebede yenidoğan bebekte immünsüpresyonun olabileceği dikkate alınmalıdır. Gebelik esnasında ve doğum öncesi hastayı izleyen doktor ve erişkin enfeksiyon hastalıkları uzmanı tarafın-

dan annenin tüberküloz açısından değerlendirilmesi ve gerekirse laboratuvar tetkiklerinin yapılması uygun ve gerekli olacaktır. Annenin değerlendirmesinde anti-TNF- $\alpha$  inhibitörleri alan kişilerde tüberküloz hastalığının akciğer dışı olma ihtimalinin normal kişilere göre daha yüksek olacağı da dikkate alınmalıdır. Eğer annede aktif tüberkülozu düşündürülen bulgu varsa bu açıdan tedavi başlanmalı ve doğum öncesi çocuk hekimi bilgilendirilmelidir. Anne normal olsa bile doğum öncesi annenin etanersept aldığı ve değerlendirilme sonucu hakkında çocuk hekimi bilgilendirilmelidir. Mümkünse doğumda plasenta da değerlendirilmeli ve normal olduğu görülmelidir. Bebek doğduktan sonra etanerseptin yenidoğanın serumuna belli oranda geçeceği ve bir süre immünsüpresif etki gösterebileceği akıldan tutulmalıdır. Bu bebeklerin anne sütü almalarında anne sütünün değeri ve yararı dikkate alındığında sakınca yoktur ve emzirmeye devam etmeleri önerilir. Doğumdan sonraki bu sürede tüberkülozu düşündürür herhangi bir semptom varlığında acilen tam bir fizik muayene ve gereken tetkiklerin yapılması ve bunların sonucuna göre bir yönetim yapılması uygundur. Ancak etanerseptin elimine edileceği güvenli bir süre zarfında BCG aşısının geciktirilmesi gerekir. Bu bebeklere BCG aşısının ortalama 6. ayda uygulanması ve aşı öncesi tüberkülin deri testi (TDT) dahil genel bir immünolojik değerlendirme yapılması ve uzman görüşü (tercihan çocuk enfeksiyon hastalıkları) alınarak BCG aşısının yapılması uygun olacaktır.

## Kaynaklar

1. Benini J, Ehlers EM, Ehlers S. Different types of pulmonary granuloma necrosis in immunocompetent vs. TNFRp55-gene-deficient mice aerogenically infected with highly virulent *Mycobacterium avium*. *J Pathol* 1999;189:127-37.
2. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: An overview of adverse effects. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Erişim tarihi: Aralık 2017).
3. Gardam MA, Keystone EC, Menzies R, et al. Anti-tumour necrosis factor agents and tuberculosis risk: mechanisms of action and clinical management. *Lancet Infect Dis* 2003;3:148-55.
4. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye'de Verem Savaşı 2015 Raporu. Ankara 2016. (<http://tuberkuloz.thsk.saglik.gov.tr/>) (Erişim tarihi: Aralık 2017).
5. Bekker LG, Freeman S, Murray PJ, et al. TNF-alpha controls intracellular mycobacterial growth by both inducible nitric oxide synthase-dependent and inducible nitric oxide synthase-independent pathways. *J Immunol* 2001;166:6728-34.
6. Clay H, Volkman HE, Ramakrishnan L. Tumor necrosis factor signaling mediates resistance to mycobacteria by inhibiting bacterial growth and macrophage death. *Immunity* 2008;29:283-94.
7. Tumor necrosis factor-alpha inhibitors and mycobacterial infections. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Erişim tarihi: Aralık 2017).
8. Dixon WG, Hyrich KL, Watson KD, et al. Drug-specific risk of tuberculosis in patients with rheumatoid arthritis treated with anti-TNF therapy: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register (BSRBR). *Ann Rheum Dis* 2010;69:522-8.
9. Etanercept (including biosimilars of etanercept): Drug information. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Erişim tarihi: Aralık 2017).

10. *Tumor necrosis factor-alpha inhibitors: Bacterial, viral, and fungal infections.* [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com) (Erişim tarihi: Aralık 2017).
11. *Rubin LG, Levin MJ, Ljungman P, et al. 2013 IDSA clinical practice guideline for vaccination of the immunocompromised host. Clin Infect Dis 2014;58:e44-100.*
12. *Available from: <https://www.nras.org.uk/immunisation-for-people-with-rheumatoid-arthritis>-(Erişim tarihi: Aralık 2017).*