

Biyolojik ajanların sınıflaması ve kullanım alanları

Dr. Selda SARIKAYA

ZBEÜ Tıp Fakóltesi

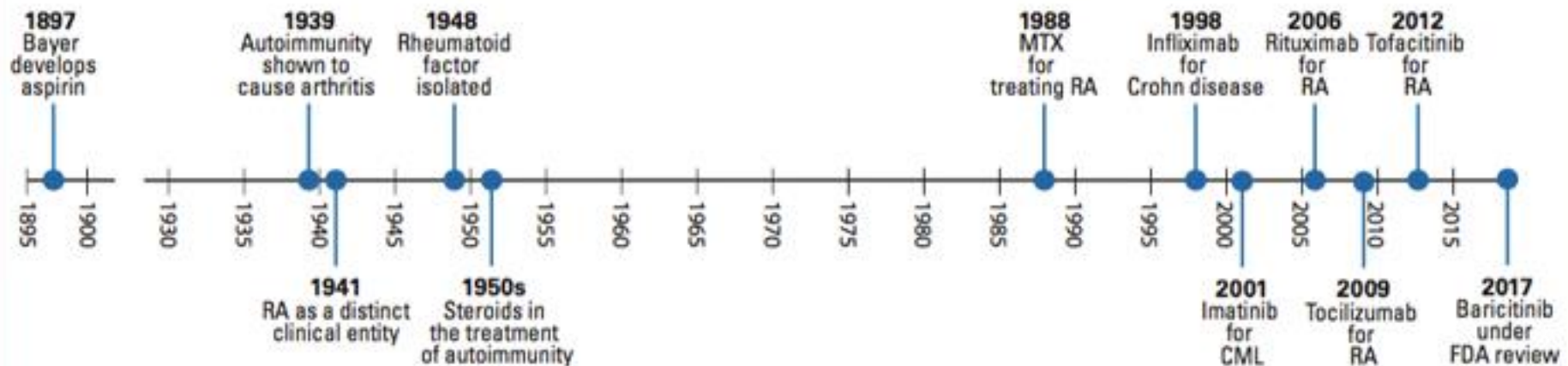
Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon AD



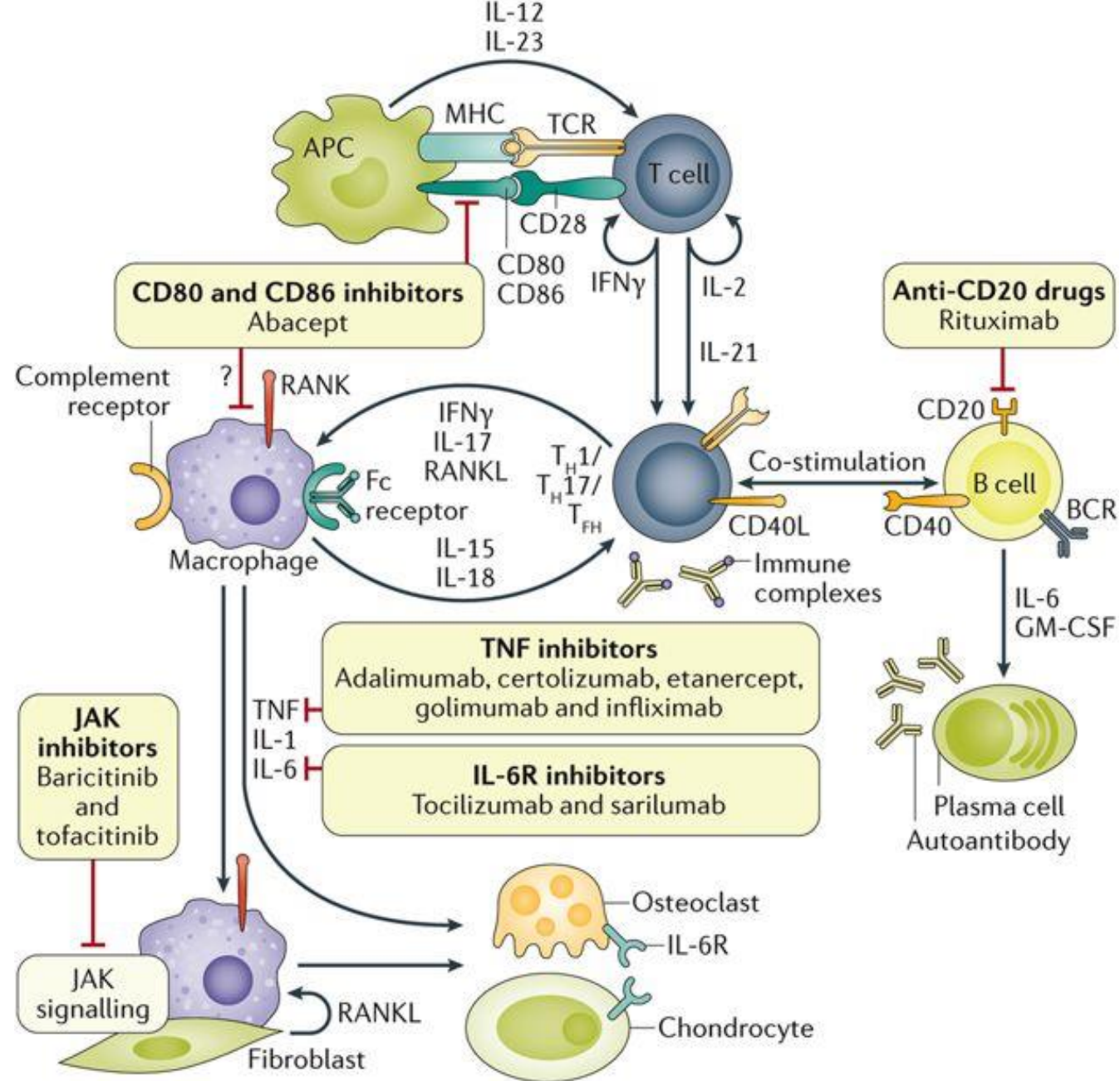
- Romatolojik/otoimmün hastalıkların patogeneğinde rol oynayan hücrelerin veya proteinlerin bloke edilerek sistemik inflamasyonun ve sonuç olarak hastalık aktivitesinin baskılanması temeline dayanan tedavilere “**biyolojik tedaviler**” adı verilir.
- **Biyolojik ilaçlar**, biyoteknolojik metodlar ile üretilen, özel proteinlerdir.



Figure 1. Timeline of RA Research and Therapy¹



CML=chronic myelogenous leukemia; FDA=US Food and Drug Administration; MTX=methotrexate; RA=rheumatoid arthritis.



Biyolojik ilaçlar

- Sitokin ve reseptörleri

- Anti-TNF (infliximab, etanercept, adalimumab, golimumab, certolizumab)
- IL1 β (Anakinra)
- IL6R (tocilizumab)
- Anti-IL17A (sekukinumab)
- Anti-IL12 ve IL23 (ustekinumab)
- JAK inhibisyonu (tofacitinib, baricitinib)

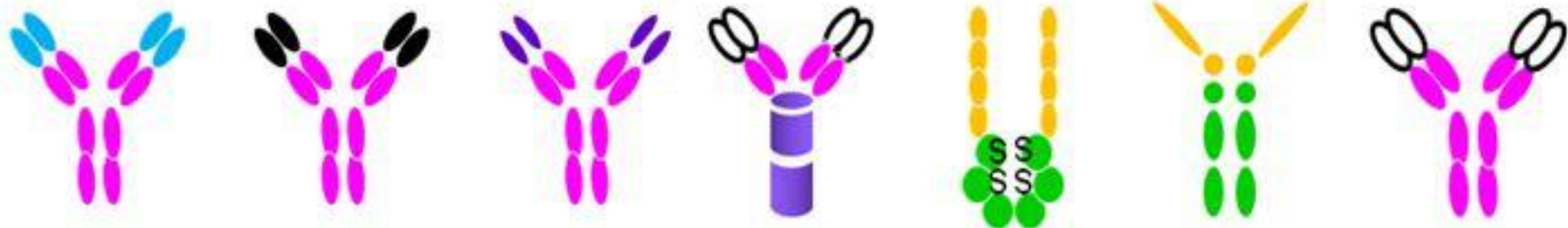
- B hücre (antiCD20)

- Rituximab

- T hücre (selektif T cell co-stimulator inhibitor)

- Abatacept

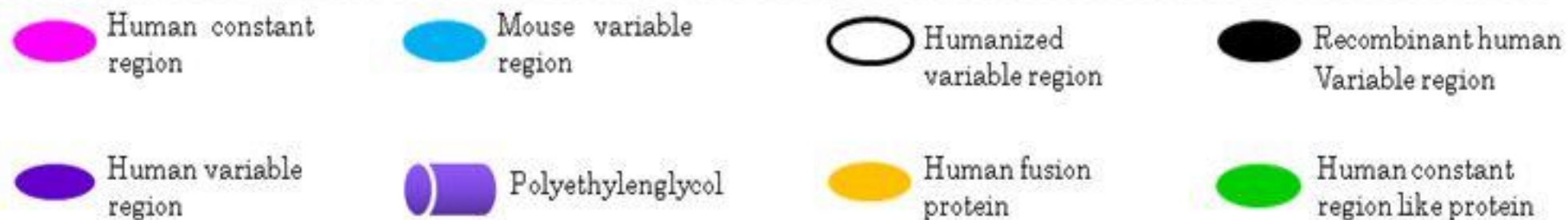
Infliximab Adalimumab Golimumab Certolizumab Etanercept Abatacept Tocilizumab



TNF T cell IL-6R

Antibody Fusion protein Antibody

Chimera Human Human Humanized
Pegylated Human protein Humanized



Sitokin inhibisyon mekanizmaları

- Sitokin kendisine
 - Infliximab, adalimumab, golimumab, certolizumab, kanakinumab, sekukinumab
- Sitokin bağlanacağı reseptöre
 - Tocilizumab
- Sitokin bağlanacağı reseptörle aynı yapıda bir reseptör füzyon proteini
 - Etanercept, rilanocept
- Sitokin doğal inhibitörleri
 - Anakinra

Inadequate response to MTX or
combination of other synthetic
DMARDs

Add a biologic DMARD

Difficulty of continuous use of MTX
Severe systemic inflammation
Complication with AA amyloidosis

With MTX or combination of
other synthetic DMARDs

TCZ

IFX

ETA

ADA

GOL

CEP

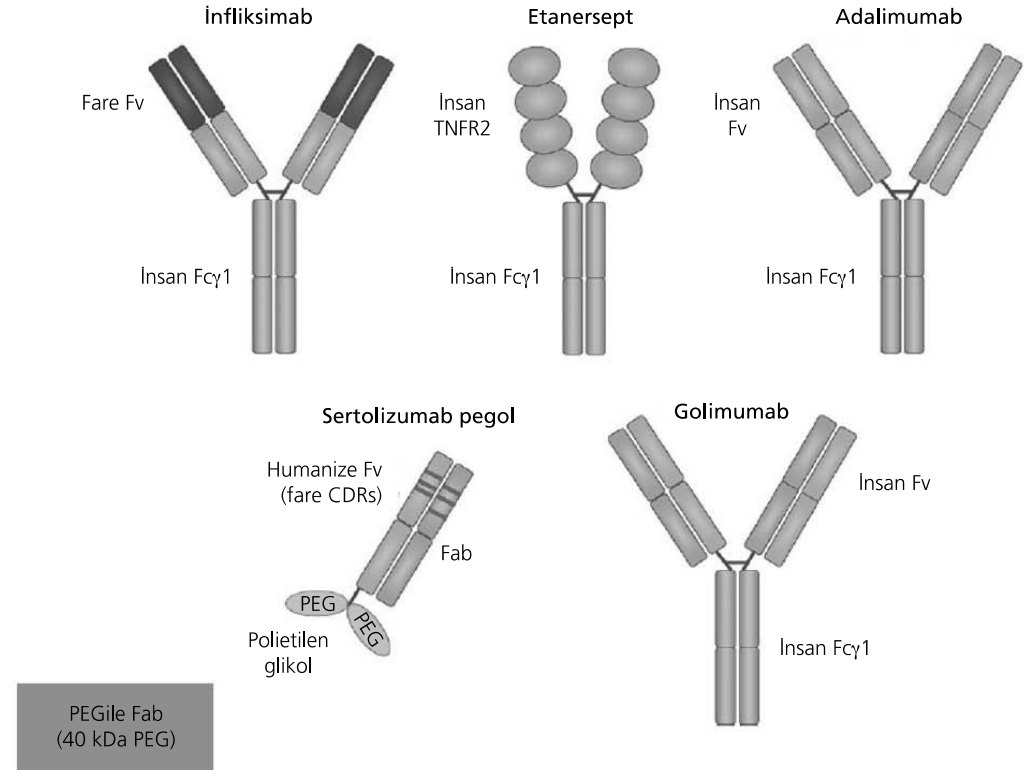
TCZ

ABA

RTX

Anti-TNF ilaçlar

- Romatoid artrit
- Spondilartritler
 - Ankilozan Spondilit
 - Psöriazis/Psöriatik artrit
 - Crohn/Ülseratif kolit
 - Akut anterior üveit
- Juvenil idiopatik artrit
- Sarkoidoz
- ANCA ilişkili vaskülit



İlaç (Ticari isim)	Uygulama şekli	Uygulama sıklığı	Dozu
Infliximab (Remicade, Remsima)	IV infüzyon	0, 1, 2, 6.hf, 6-8 hf bir idame	RA için: 3 mg/kg SPA için: 5 mg/kg
Etanercept (Enbrel)	sc	Haftada bir	50 mg
Adalimumab (Humira)	sc	İki haftada bir	40 mg
Golimumab (Simponi)	sc	Ayda bir	50 mg
Certolizumab pegol (Cimzia)	sc	0,2,4. hf, 2 hf arayla idame	400 mg (yükleme) 200 mg (idame)

Yan etkiler

Enjeksiyon yeri reaksiyonları İnfüzyon reaksiyonları	ÜSYE
Ciddi enfeksiyonlar Mikobakteriyel enfeksiyonlar Fungal enfeksiyonlar Fırsatçı enfeksiyonlar Viral enfeksiyonlar (Herpes zoster, hepatit B ve C) Lenfoma ve maligniteler	Otoimmunte, otoantikör pozitifliği, lupus benzeri hastalık Kalp yetmezliği Sitopeniler Demyelinizan hastalıklar Hepatotoksisite
Kilo artışı Pulmoner fibrozis Astım Erişkin respiratuar distres sendromu Granülomatöz akciğer hastalığı Kolon perforasyonu Vezikokolik fistül	Parestezi Nöropati Konvülsiyon Düşük ayak Astenozoospermi Glomerülonefrit Proliferatif lupus nefriti

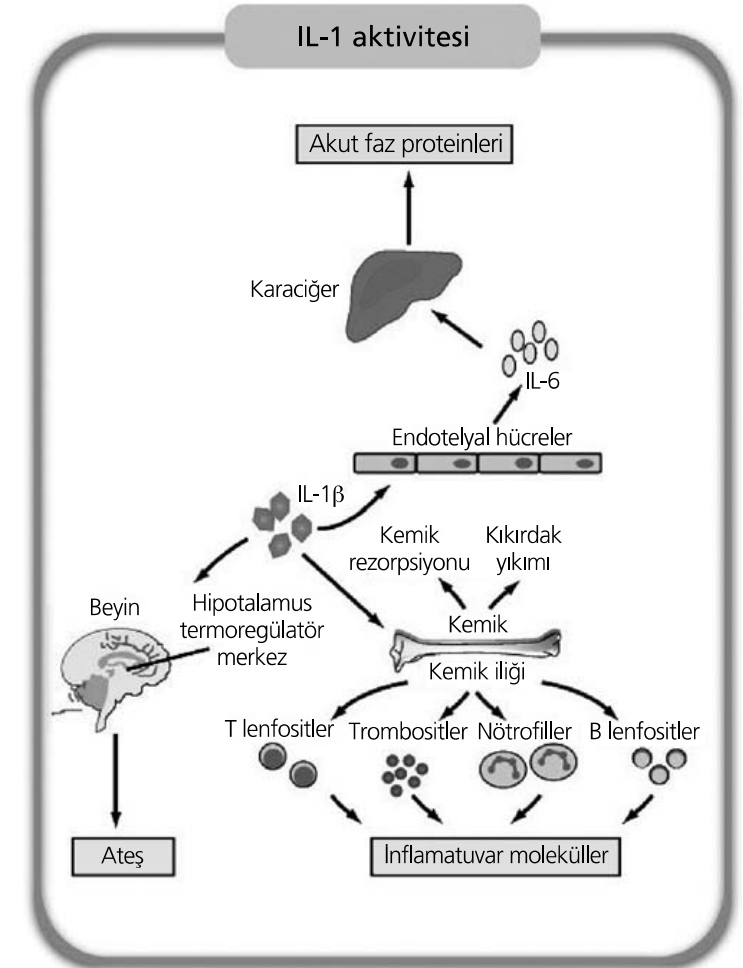
Kontrendikasyonlar

- SLE
- Demyelinizan hastalıklar, optik nörit
- Aktif ve ciddi enfeksiyon
- Tekrarlayıcı ve kronik enfeksiyon
- Tedavi edilmemiş aktif veya latent mikobakteriyel enfeksiyon
- Hepatit B
- Konjestif kalp yetmezliği Evre III ve IV
- Gebelik
- Malignite*

IL-1 inhibitörleri

(Anakinra, Kamakinumab, Rilonacept)

- IL-1 inflammatuar yanıtta akut faz proteinlerinin üretimi, ateş yüksekliği ve diğer klinik bulgulardan sorumludur.
- Sistemik başlangıçlı JIA
- Erişkin Still Hastalığı
- Kristal artritlerin akut atağı
- Ailesel Akdeniz Ateşi ve diğer otoinflammatuar hast
- Behçet hastalığı



IL-1 inhibitörleri

(Anakinra, Kamakinumab, Rilonacept)

- *Anakinra (Kineret)*: 100 mg/g, sc (pediatrik doz 1-2 mg/kg/g)
 - *Kamakinumab (Ilaris)*: 150 mg/8 hf, sc (pediatrik doz 2 mg/kg)
 - *Rilonacept*: 320 mg yükleme dozu, 160 mg/hf (pediatrik 4.4 mg/kg yükleme dozu, 2.2 mg/kg/hf idame)
-
- Lokal enj reaksiyonu
 - Nötropeni
 - Aşılama !!!

IL6 inhibitörleri

(Tocilizumab)

- IL6 birçok immun hücre tarafından salınır (T hücre, B hücre, monosit, fibroblast, keratinosit, endotel h, mezenkimal h)
 - RA (Mtx ihtiyaç duymadan monoterapi!)
 - Sistemik başlangıçlı JIA
 - Castleman hast
 - Erişkin Still hast
 - Takayasu arteriti
-
- Hızlı etkili, anemi ve halsizlikte hızlı düzelme
 - 8 mg/kg, 4 haftada bir, 1 saatlik infüzyon
 - 162 mg/2 hf sc

IL6 inhibitörleri (Tocilizumab)

- Yan etkileri:
 - En sık: ÜSYE, pnömoni, nazofarenjit, baş ağrısı, transaminaz yüksekliği ve karın ağrısı
 - Enfeksiyon!!!
 - CRP de hızlı düşme yaptığı için enfeksiyon durumunda beklenen CRP artışı olmayabilir.
 - Kolonda divertiküler perforasyon (1.9/1000 hasta yılı)
 - Lipid düzeyinde yükselme
- Yaşlı hastada dikkatli olunmalı!!!

IL17A inhibitörleri (Sekukinumab)

- Özellikle Th17 hücre alt grubu tarafından üretilir.
- IL17 reseptörleri monosit, makrofaj, kondrosit, osteoblast ve fibroblastlarda bulunur.
- Ankilozan spondilit
- Psöriazis
- Psöriatik artrit
- *PMR, dev hücreli arterit*
- 150-300 mg/4 hf

Janus Kinase 1-3 inhibitörü

Tofacitinib (Xeljanz)

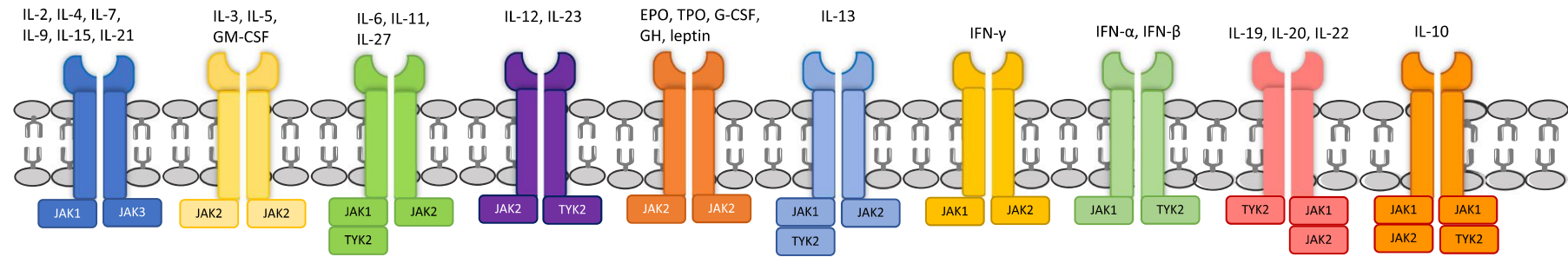


Fig. 1 Specific Janus Kinases associate with different receptors [8]. Janus kinases (JAKs) consist of four subtypes: JAK1, 2, 3 and TYK2. Different receptors signal exclusively via specific JAK subtypes. Receptor subunits have varying affinity for these separate JAKs. First generation JAK inhibitors (JAKinibs) have a side effect profile influenced by their

cross-JAK effects, e.g. haematological sequelae due to blockade of JAK2. EPO: erythropoietin; G-CSF: granulocyte colony-stimulating factor; GH: growth hormone; GM-CSF: granulocyte-macrophage colony-stimulating factor; IL: interleukin; TPO: thrombopoietin; TYK: tyrosine kinase

Enzyme assay IC ₅₀ (nM)				
Compound	JAK1	JAK2	JAK3	TYK2
Tofacitinib [8]	15.1	77.4	55.0	489
Baricitinib [8]	4.0	6.6	787.0	61.0
Ruxolitinib [8]	6.4	8.8	487.0	30.1
Filgotinib [35]	363	2400	> 10,000	2600
Peficitinib [36]	3.9	5.0	0.71	4.8

Janus Kinase 1-3 inhibitörü

Tofacitinib (Xeljanz)

- Sentetik DMARDs grubunda
- RA
- PsA
- JIA
- Oral 5 mg tb 2x1/g
- Yan etkiler: Biyolojik DMARD benzer
- Varisella zoster enf!!!!
- Lipid profili!! (IL6 üzerine etkisi)
- Anemi, lökopeni

B hücre aracılı biyolojik tedavi (Rituximab-Anti CD20)

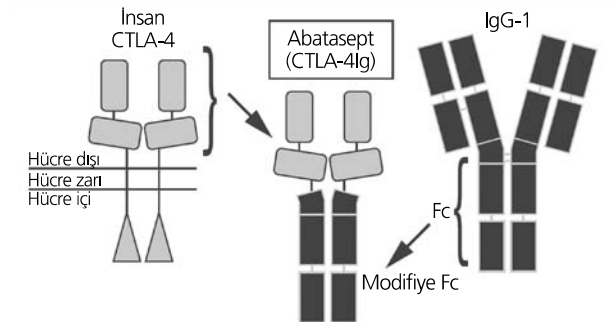
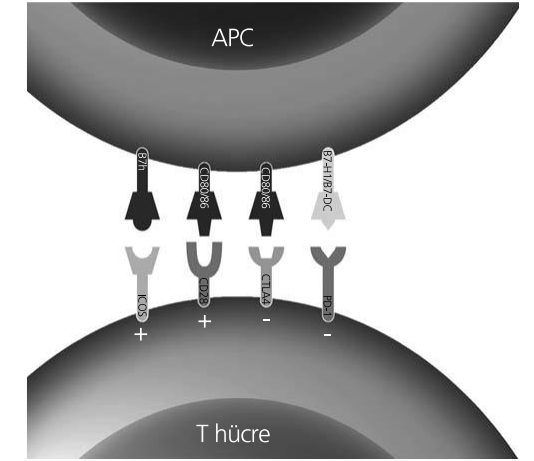
- CD20 sadece naiv B hücre yüzeyinde bulunur!!
- RA
 - Seropozitif
 - Özgeçmişinde malignite bulunan
 - Tbc riski yüksek veya geçirmiş olan
 - Ciddi pulmoner tutulumu olan
- ANCA ilişkili vaskülitler
- SLE, SjS ve diğer bağ dokusu hast !! endikasyon dışı
- 1. ve 15.gün 1000 mg, 6 ay arayla tekrar

B hücre aracılı biyolojik tedavi (Rituximab-Anti CD20)

- Yan etkileri:
 - İnfüzyon reaksiyonu (%30), anafilaksi (<%1)
 - Enfeksiyon
 - Progresif multifokal lökoensefalopati (John Cunningham Virus)
 - RA'da 1/25000
 - **Hepatit B**
 - Hepatit C

T hücre aracılı biyolojik tedavi (CD28- CD80/86) kostimülatör inhibisyonu (Abatacept)

- Füzyon proteinidir.
- CD4+ T hücreleri üzerine daha fazla etkili
- Endikasyonları:
 - RA
 - JIA
- IV infüzyon: 0., 2., 4. hf, 4 hf arayla idame
 - 500 mg/750/1000 mg (<60 kg/60-100 kg/>100 kg)
- sc: IV yükleme sonrası 125 mg/hf



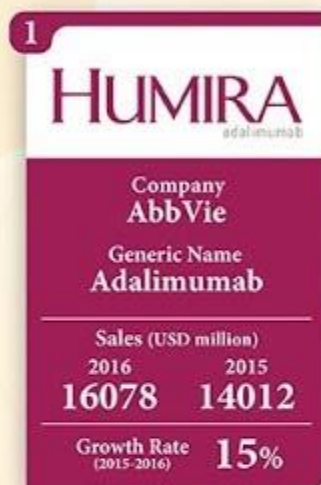
T hücre aracılı biyolojik tedavi (CD28- CD80/86) kostimülatör inhibisyonu (Abatacept)

- Sitokin blokajına göre etkisi biraz daha geç ortaya çıkar.
- Enfeksiyon ve malignite riski yönünden antiTNF tedavilere göre daha güvenlidir.
- Tbc için standart prosedür uygulanmalıdır.
- Osteoklast inhibisyonu ile kemik yıkımını azaltır.
- Aşı cevabını azaltır/geciktirir.

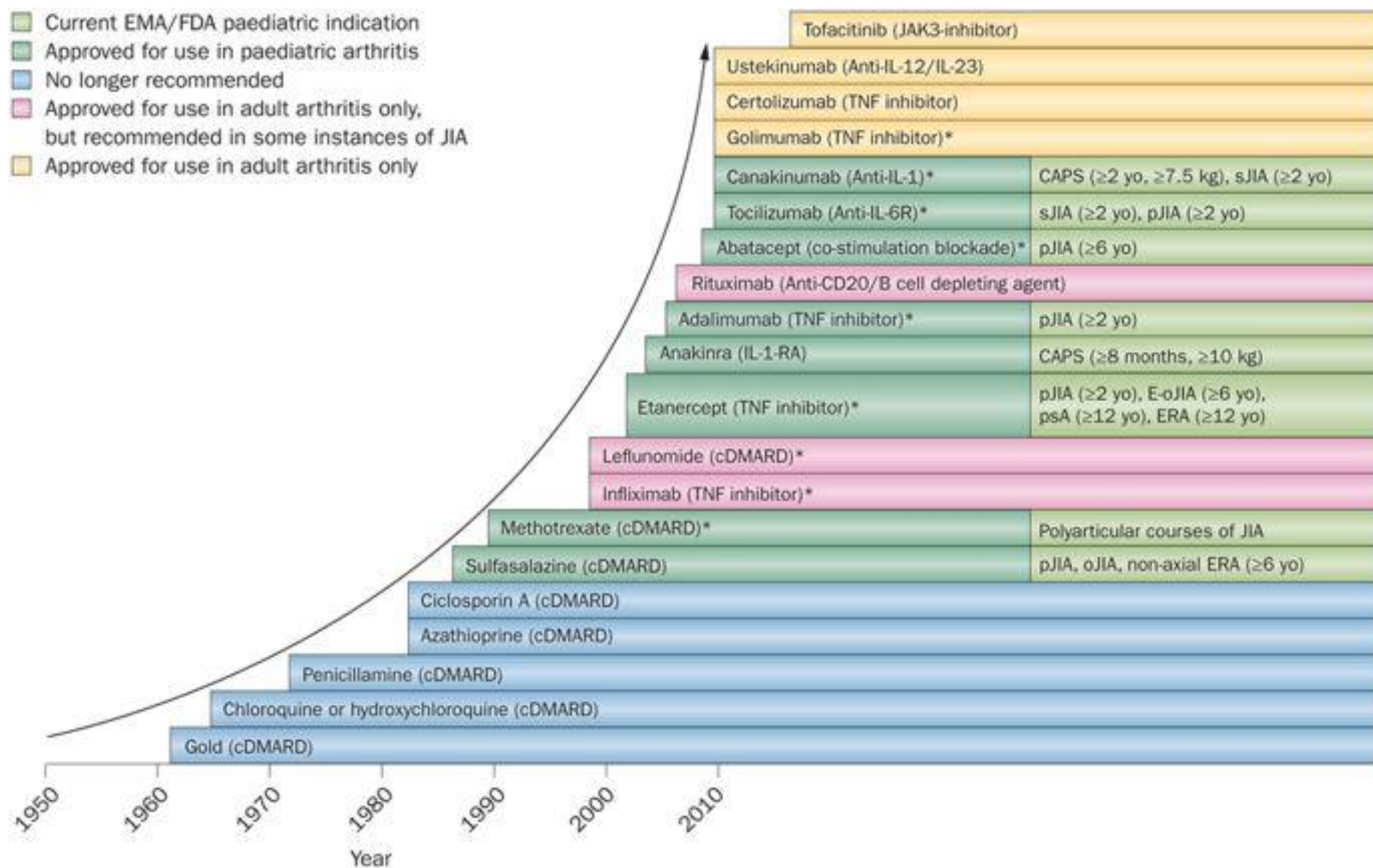




TOP 25

RHEUMATOLOGY DRUGS
2017





BIOLOGICS IN RHEUMATIC DISEASES – UPDATE 2017

Class	Drug	Treatment guidelines and Dosing
ANTI TNF - cept = receptor molecules - mab = monoclonal antibodies - omab = murine; - ximab = chimeric; - zumab = humanized; - umab = human.	infliximab (Remicade, Inflectra **)	3 mg/kg @ wk 0, 2, 6, then 8 weekly IV over 2 hrs; max x 6 maintenance doses per year RA, AS, 2nd line for polyarticular JIA, JSpA
	etanercept (Enbrel)	50mg SC weekly or 25 mg SC twice a week for RA, PsA, AS 0.8 mg/kg per week (up to a maximum of 50mg per week) for JIA (JSpA, JIA poly)
	adalimumab (Humira)	40 mg SC every 2 weeks (dosing for JIA 24 mg per m2) RA, AS, PsA, polyarticular JIA
	golimumab (Simponi)	50 mg SC every month for RA, AS, PsA or 2 mg/kg over 30 minutes at weeks 0, 4, then every 8 weeks thereafter for RA*
	certolizumab (Cimzia)	400 mg SC at weeks 0, 2, 4 then 200 mg every 2 weeks, or 400 mg every 4 weeks for RA, PsA, AS
ANTI CD20	rituximab (Rituxan)	RA 1000 mg IV day 1 and day 15 - RA (post 1 anti TNF or see list of specific indications for primary use. GPA / MPA 375 mg/m2 once weekly for 4 weeks, see EAP criteria
ANTI IL6 receptor	tocilizumab (Actemra)	IV for RA : 4/mg/kg 4 weekly IV over 1 hr – increase to 8 mg based on response. SC for RA : <100kg, 162 mg every other week; increase to every week based on clinical response; in patients 100 kg or greater, use 162 mg administered every week. See EAP criteria for , sJIA , polyarticular JIA
Selective T Cell Co-stimulatory inhibitor	abatacept (Orencia)	30 min IV : at 0, 2, 4 weeks then every 4 weeks after. Dose by weight: 500 mg for patients < 60 kg, 750 mg 60–100 kg, 1000 mg > 100 kg or SC 125 mg weekly RA, 2nd line for polyarticular JIA
ANTI IL12 and IL23	ustekinumab (Stelara)*	45 mg SC at weeks 0 and 4, then every 12 weeks thereafter. Alternatively, 90 mg with body weight > 100 Kg PsA
JAK 1/3 inhibitor	tofacitinib (Xeljanz)	5 mg PO BID RA
JAK 1/2 inhibitor	baricitinib*	4 mg daily
ANTI IL17 inhibitor	secukinumab (Cosentyx)*	dose once a week for 5 weeks, then 4 weekly Dosing: AS: 150 mg SC PsA: 150 mg SC for bionative patients; 300 mg SC for anti TNF inadequate responders or for patients with moderate to severe PsO; PsO: 300 mg SC (LU code)
Anti IL 1	Anakinra (Kineret)	100 mg SC daily . For cryopyrin associated periodic syndrome 1-2 mg per kg SC daily starting dose
PDE4 inhibitor	apremilast (Otezla)*	30 mg PO BID: 2 week starter pack PsO and PsA

