

# Biyolojikler – İmmün sistem

Dr. Mutlu Yüksek

## Anatomical and Physiological Barriers



Lysozyme in Tears and Saliva

## Innate Immunity

Natural Killer Cells

Neutrophils

Eosinophils

Cellular

Macrophages

Mast Cells

Dendritic Cells

Complement

Humoral

Antimicrobial Peptides

LPS Binding Protein

C-Reactive Protein

## Adaptive Immunity

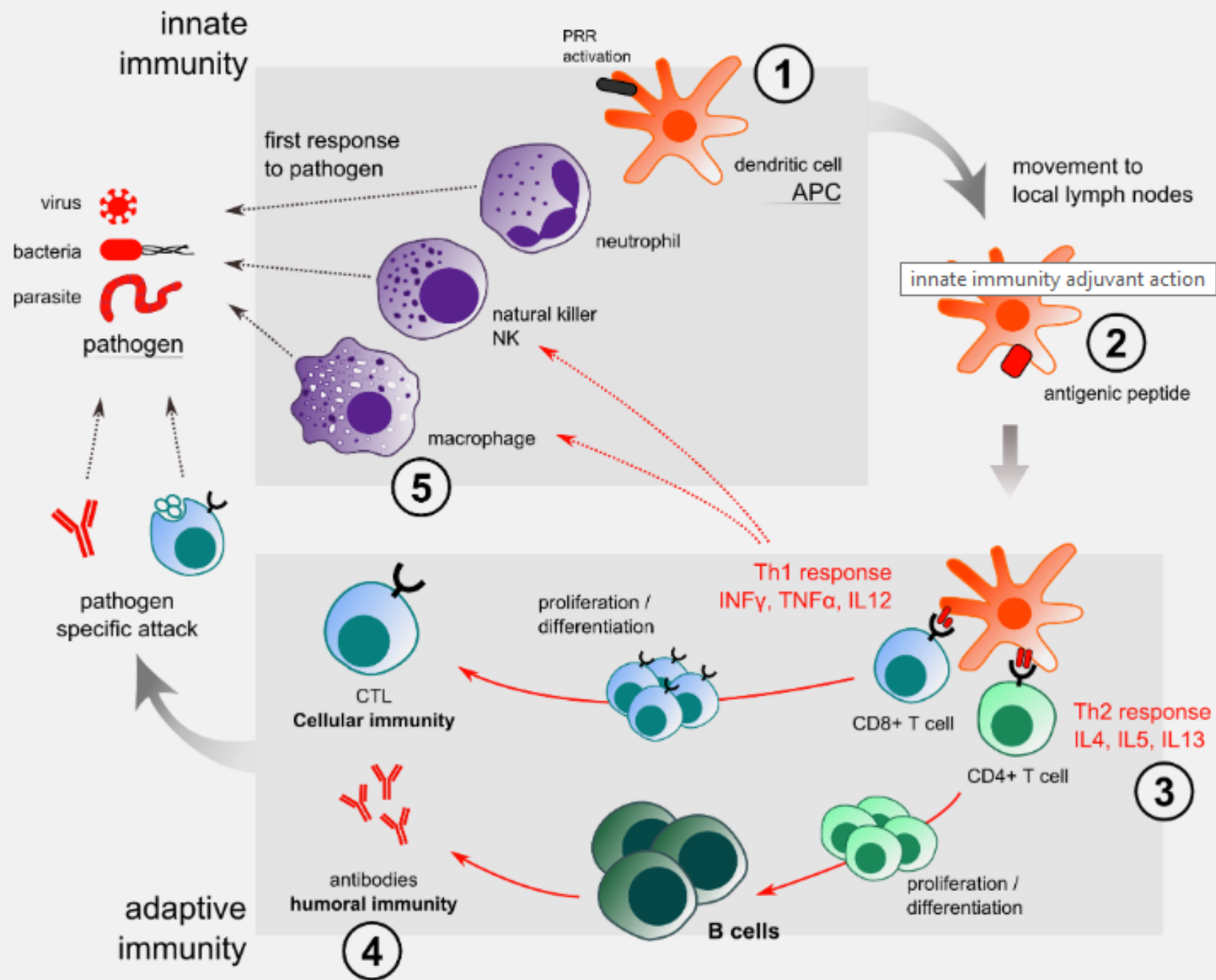
Cellular

T cells

B cells

Humoral

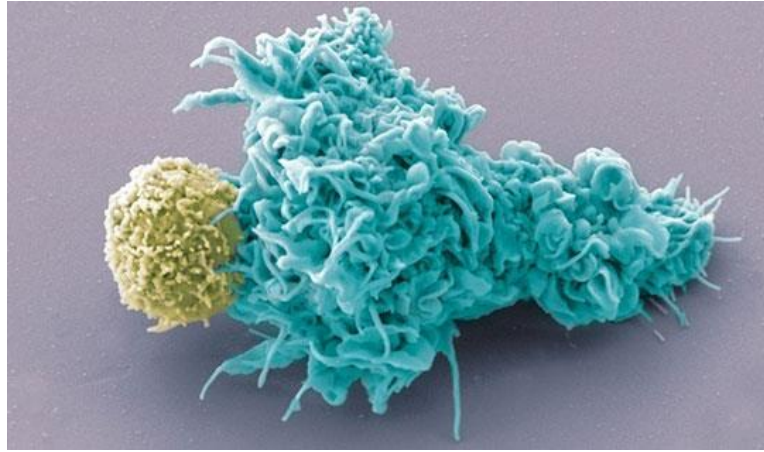
Antibodies



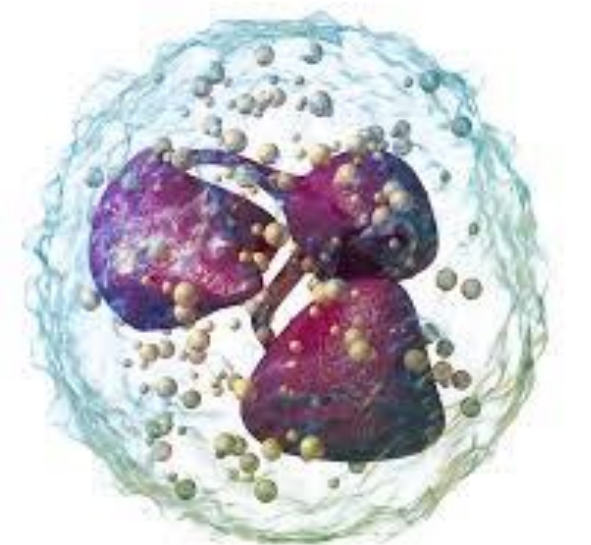
# Mikroorganizma vücuda girdi ve çoğalmaya başladı



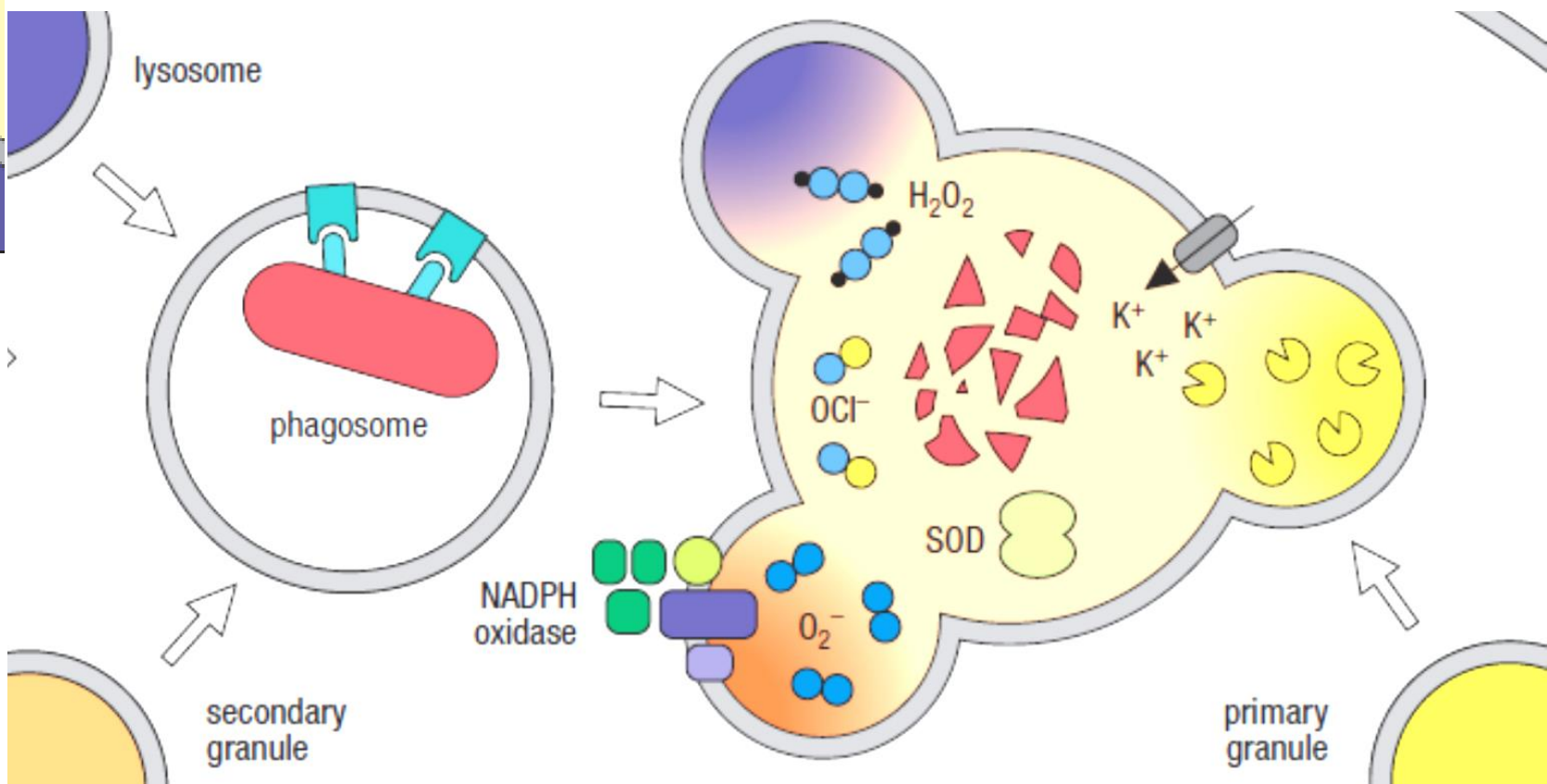
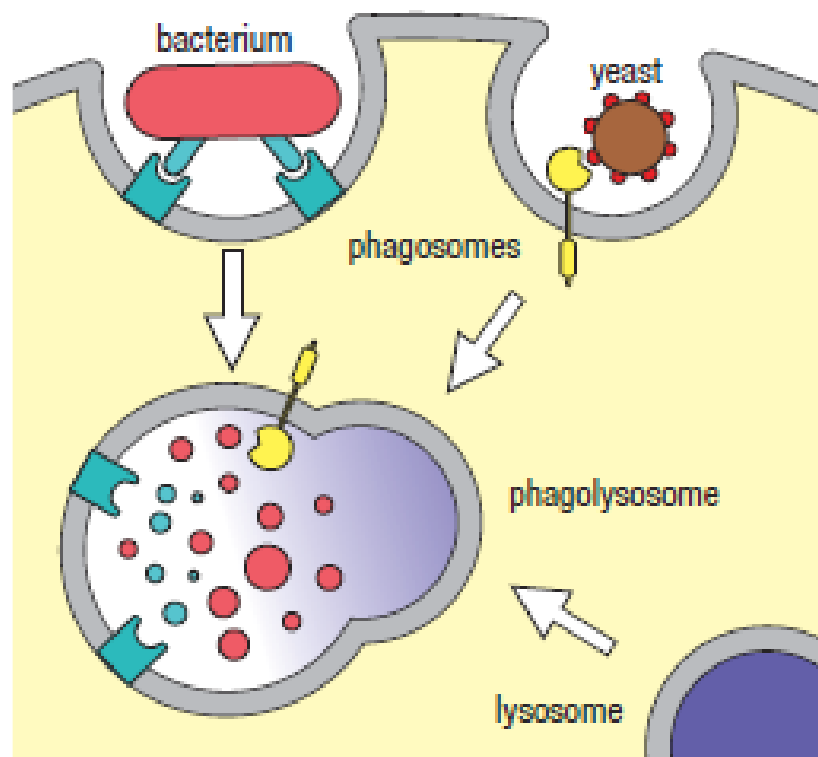
- Makrofaj
  - Mikroglial h
  - Kupffer



- Dentritik hücre



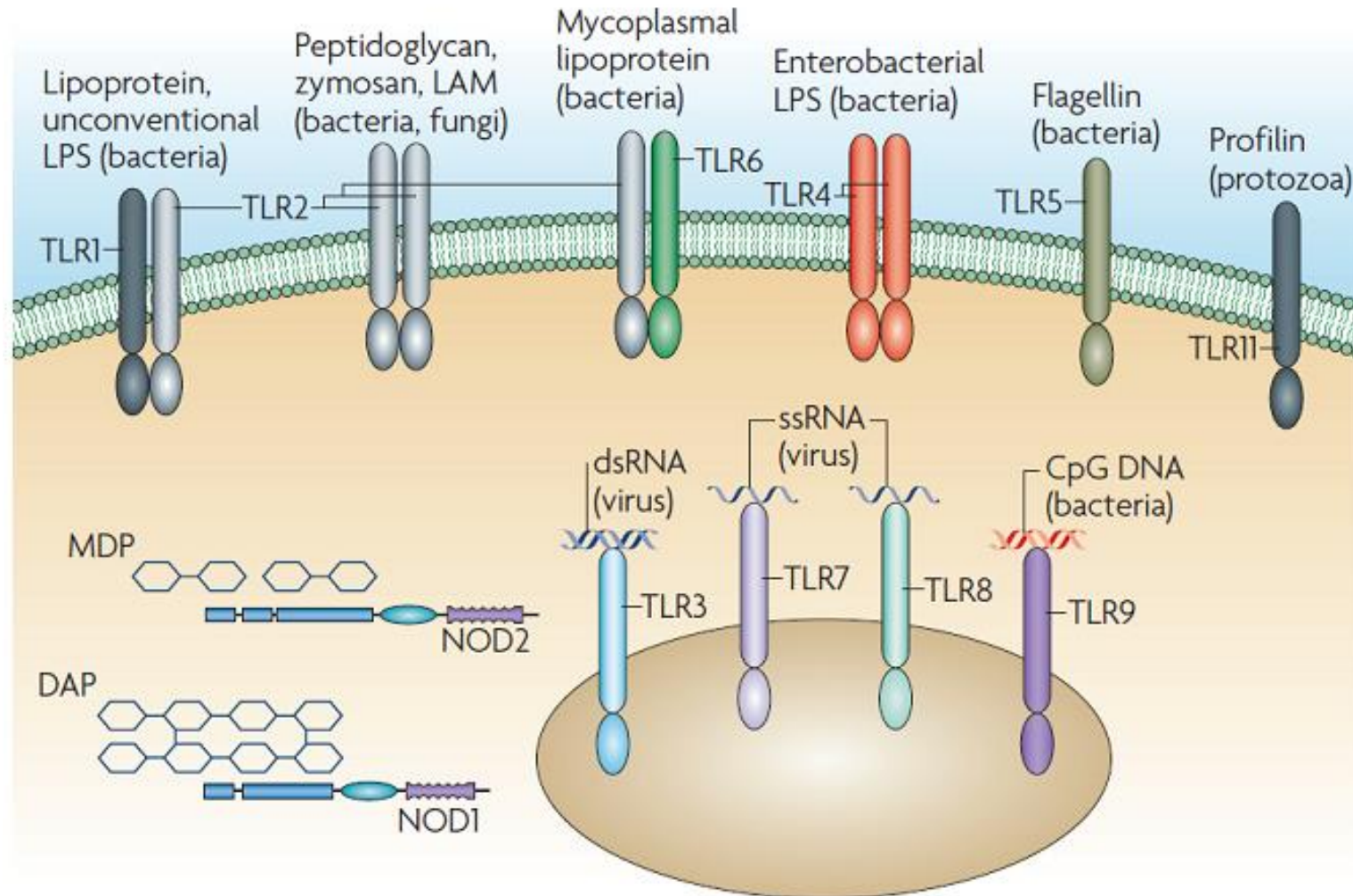
- Nötrofil

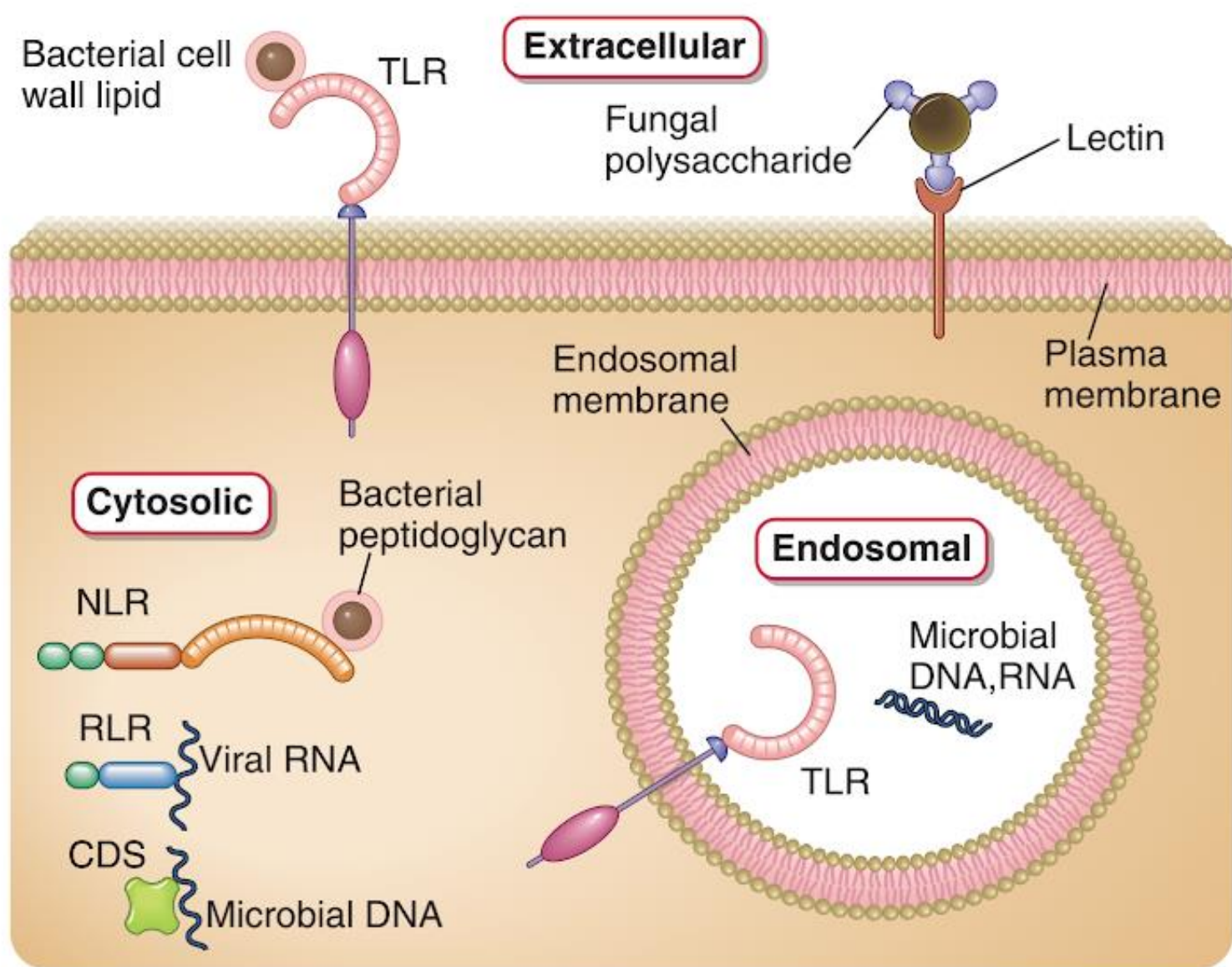


# Doğuştan - innate immünite

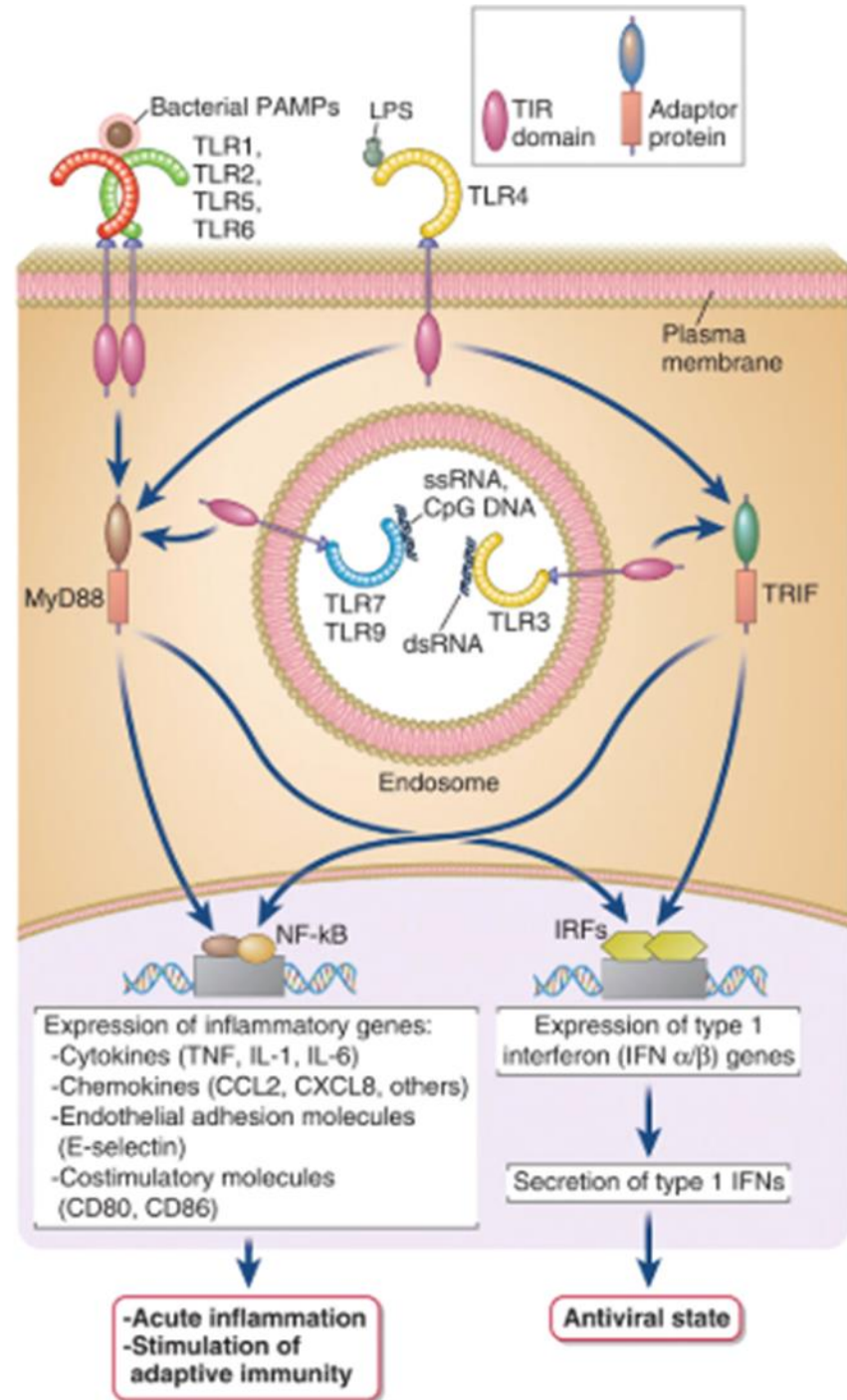
PAMP

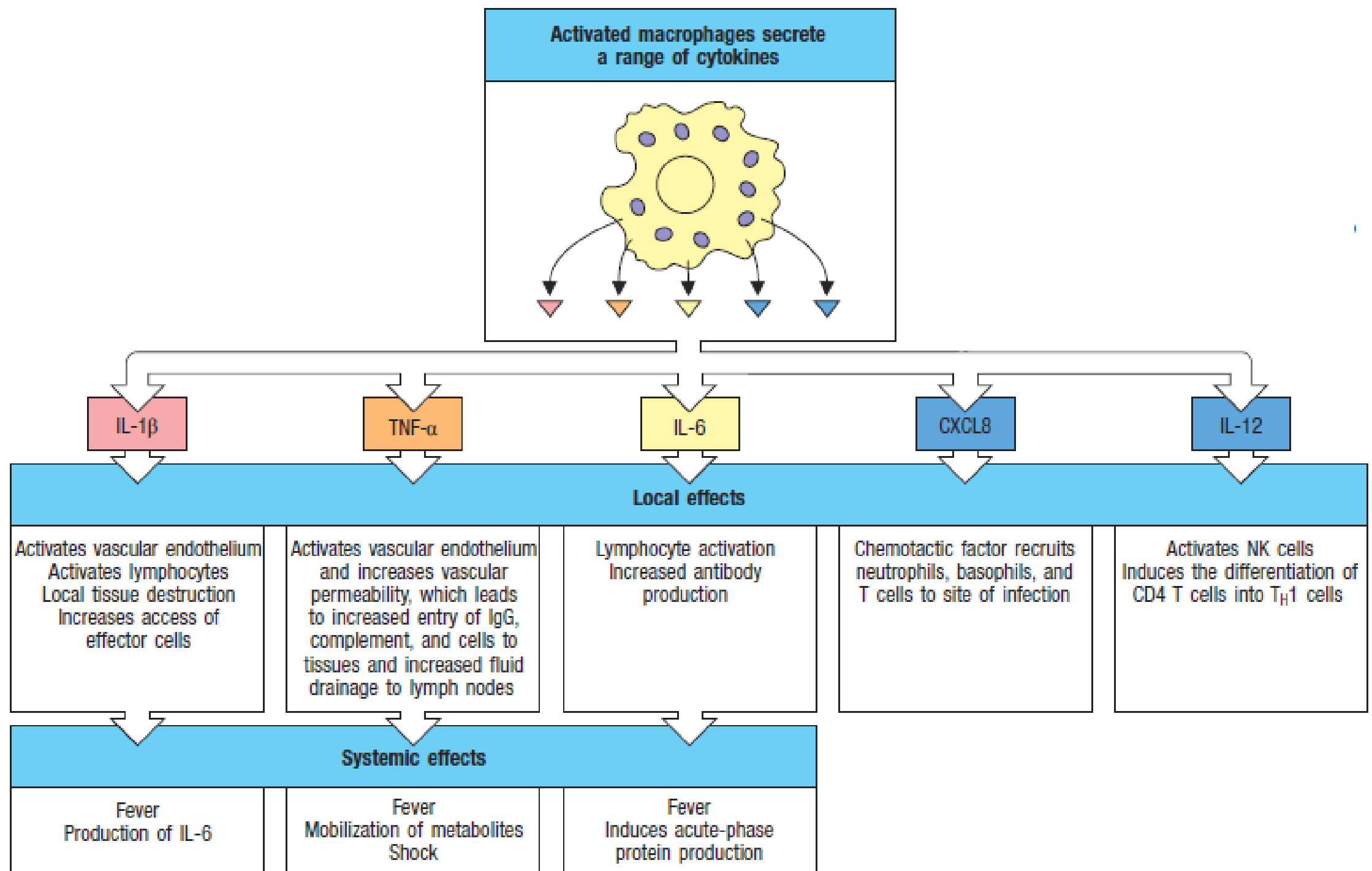
DAMP

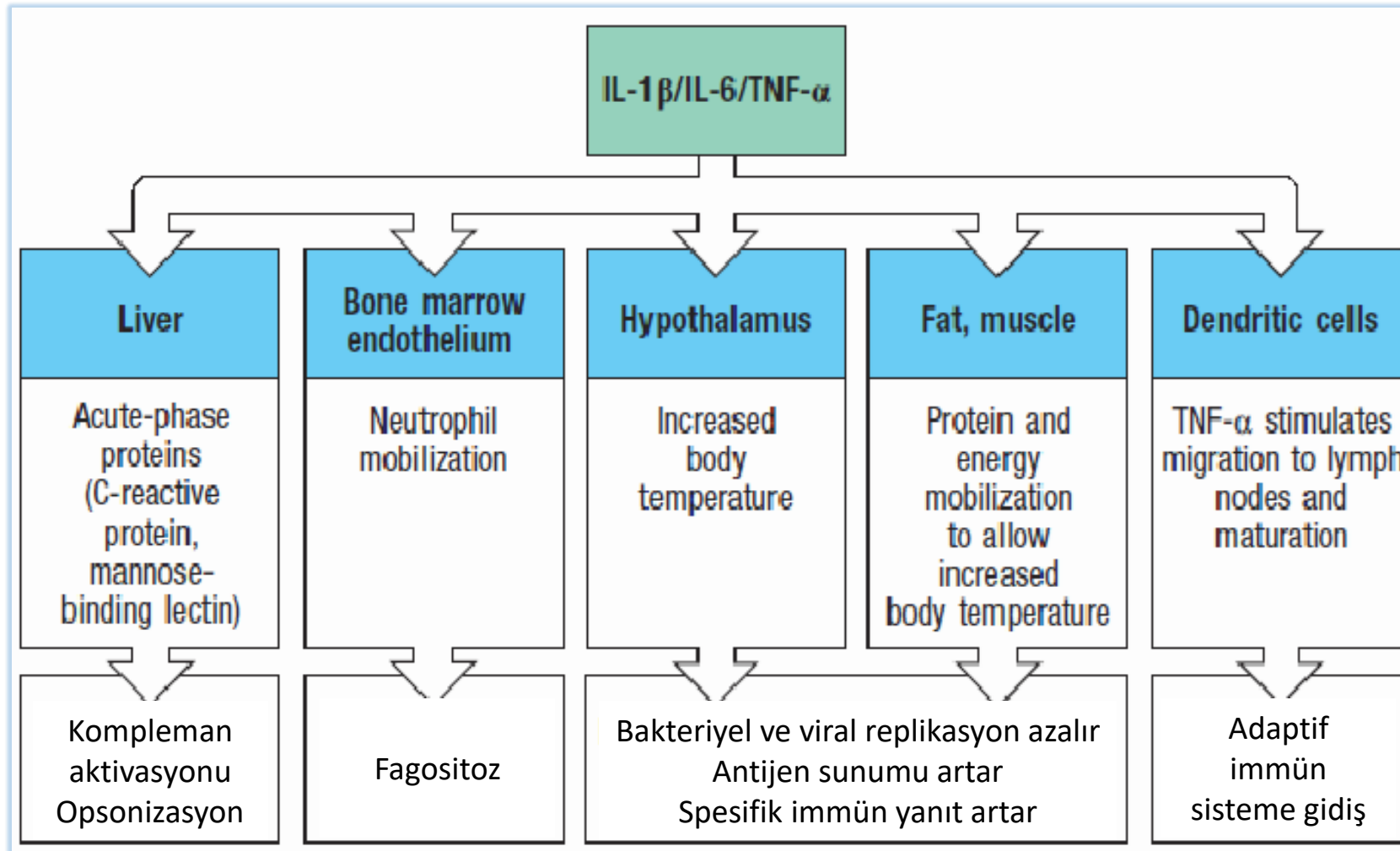


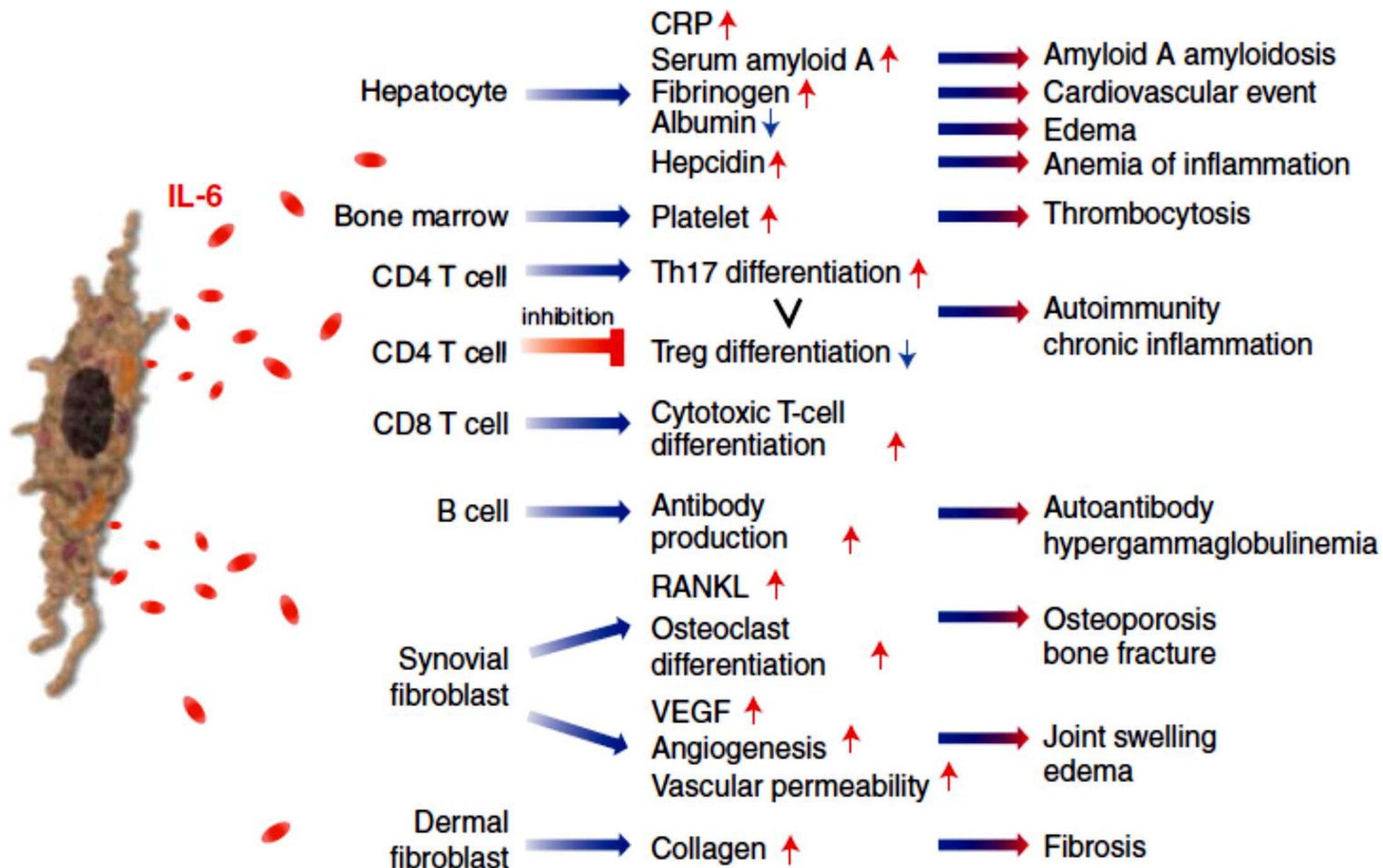


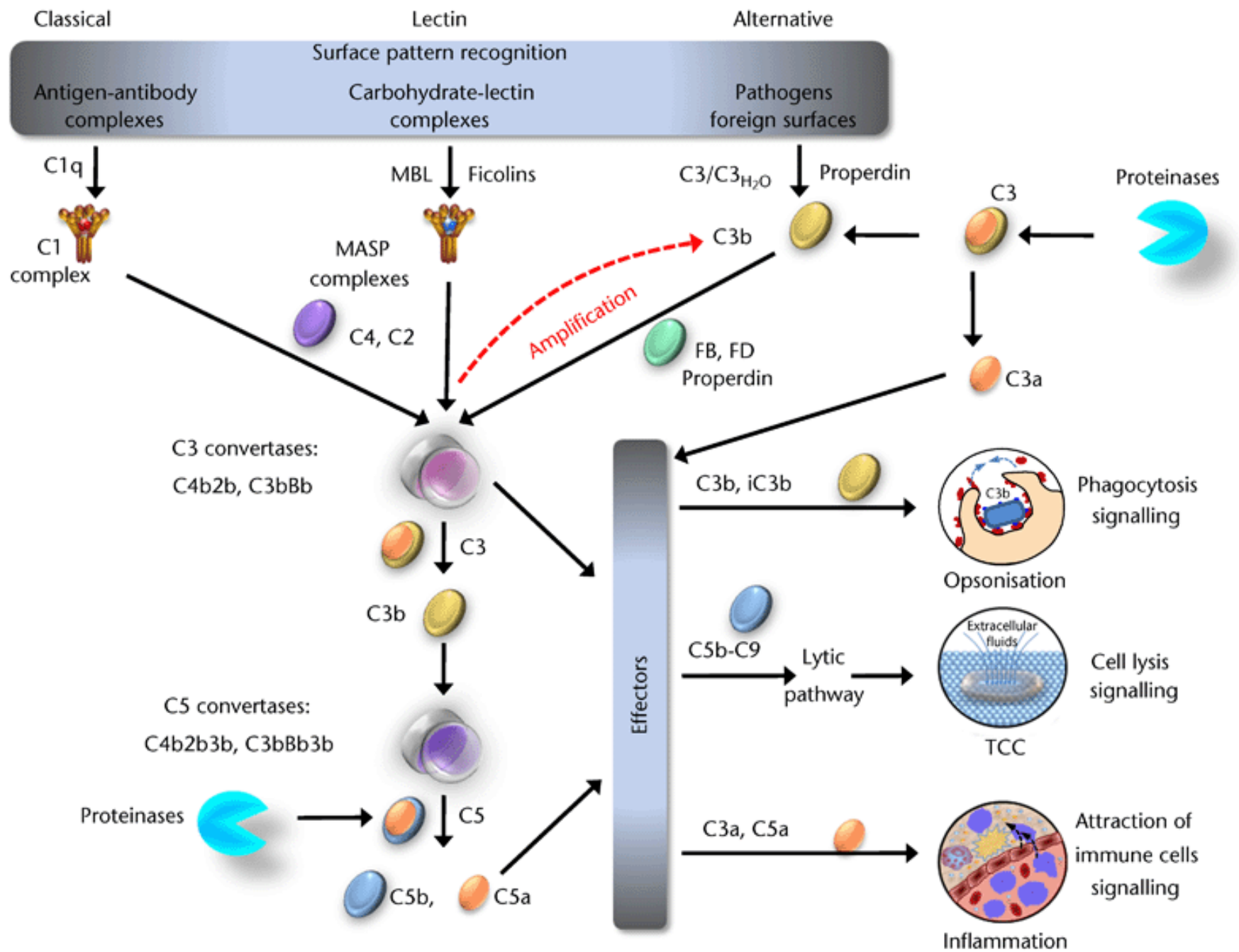
Abbas. Cellular and Molecular Immunology

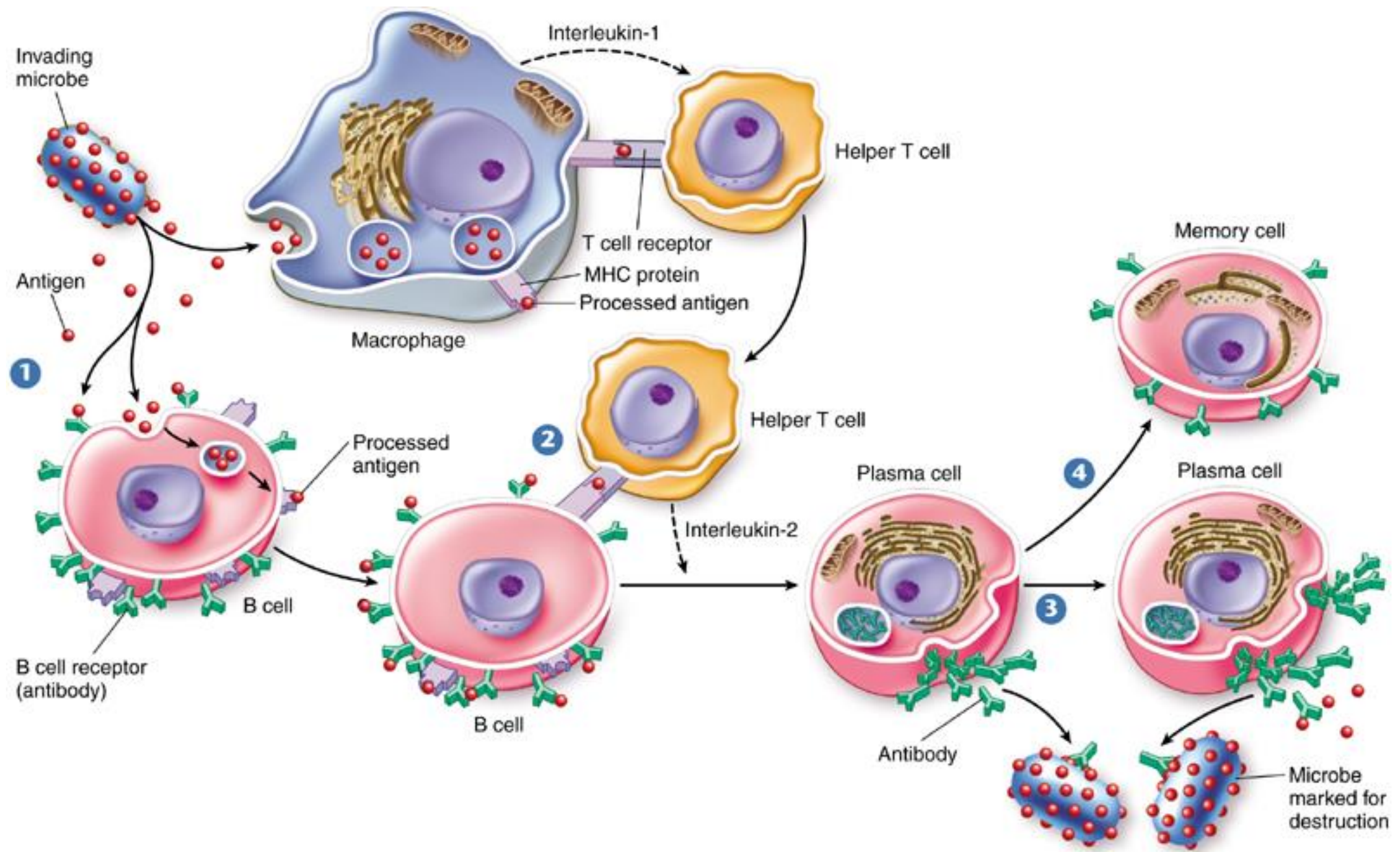


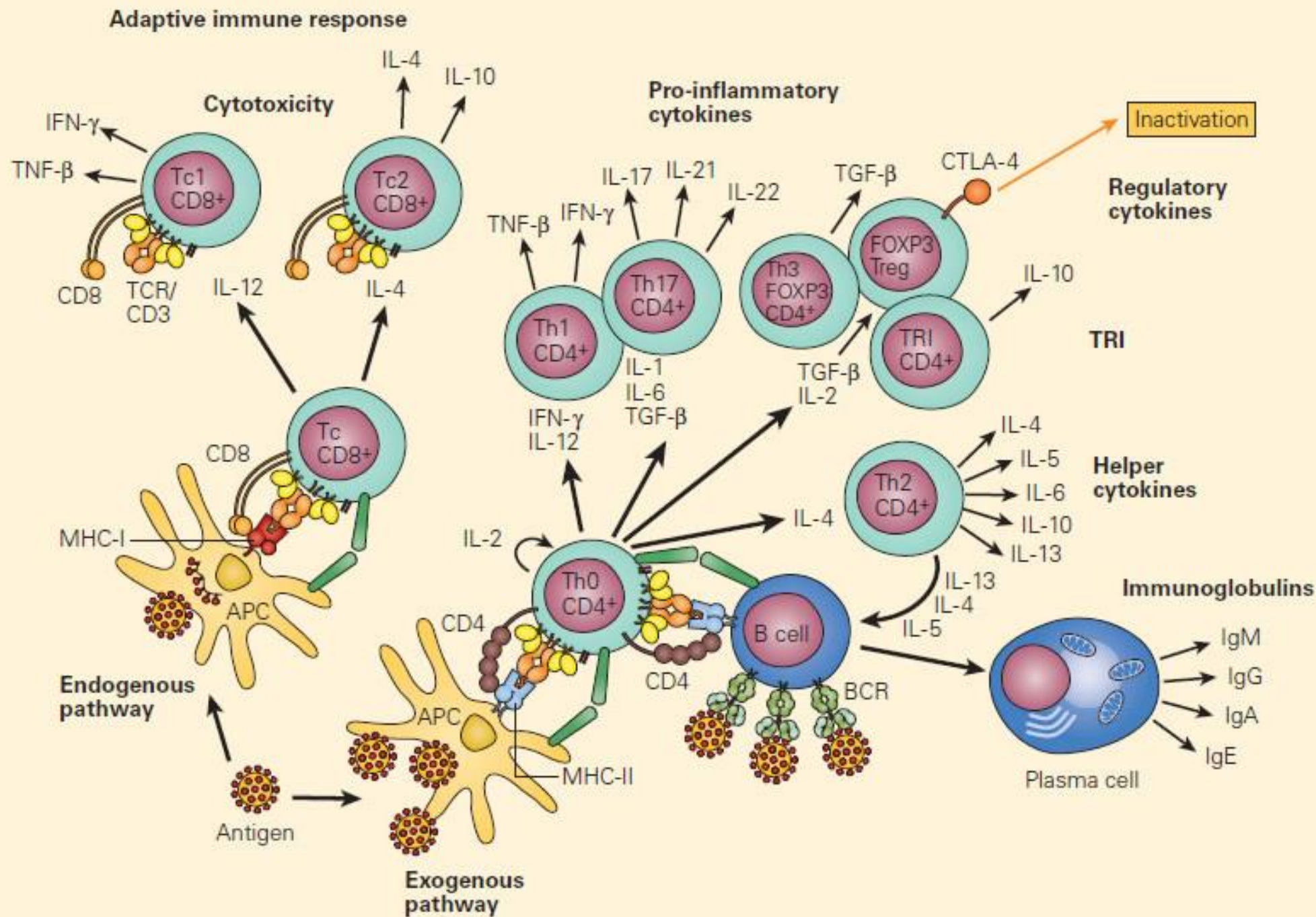












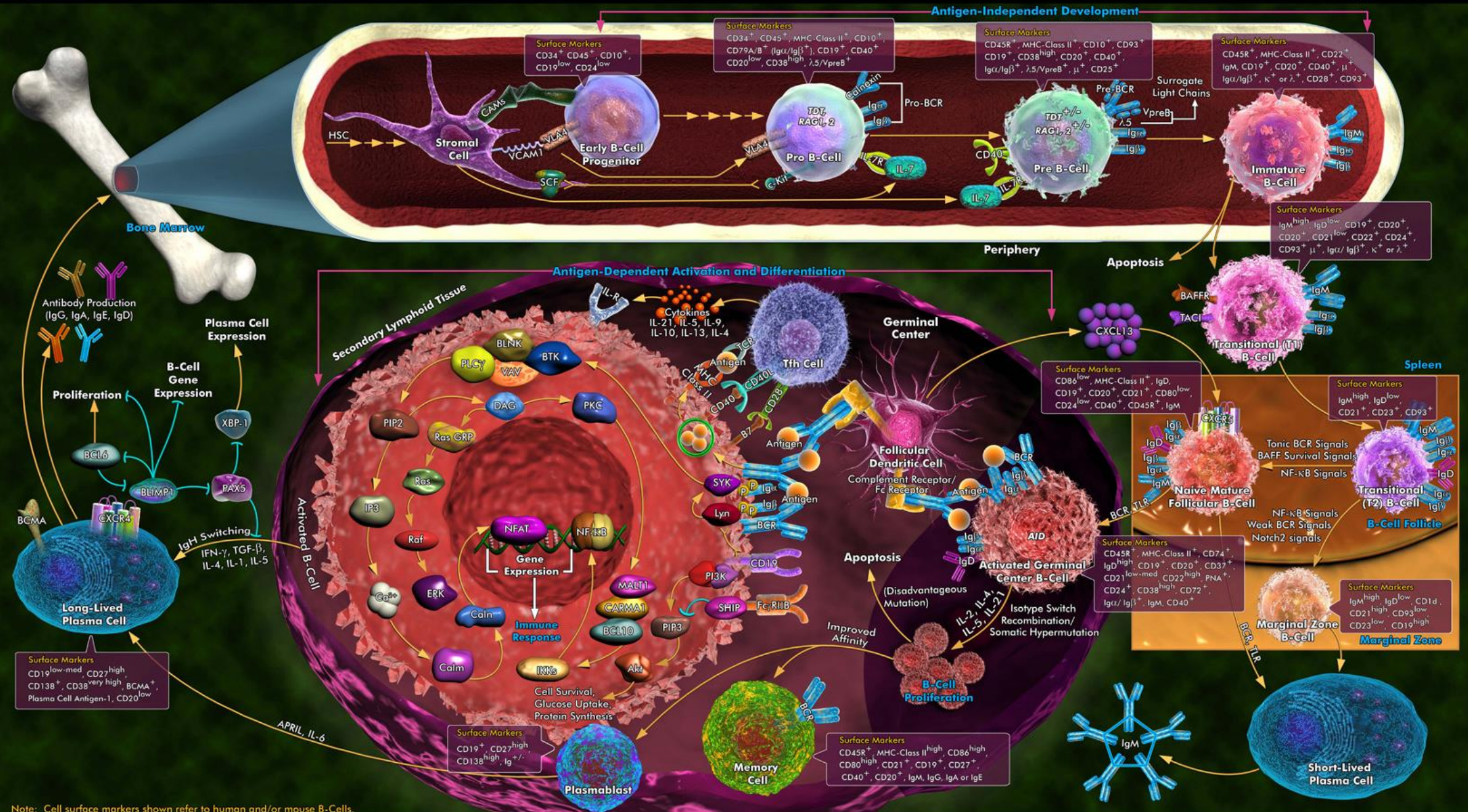
- **Biyolojik ajanlar hastalıklarda regülasyonu bozulan sitokin veya hücrelerin yeniden düzenlenmesi için kullanılır.**
- **Tümü normal immün sistemde anahtar rol oynayan molekül veya hücreler.**

# Yan etkiler

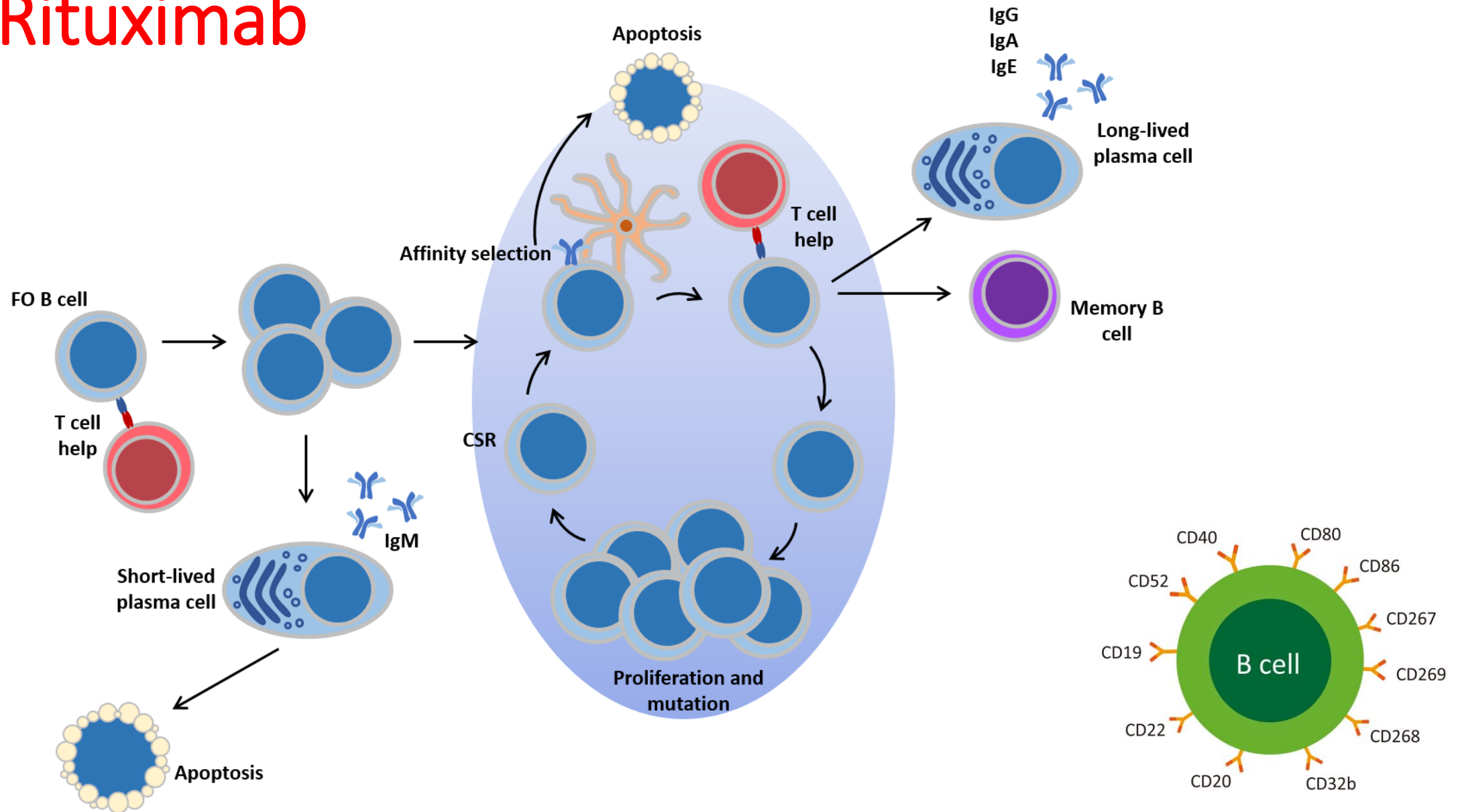
## Mekanistik sınıflama

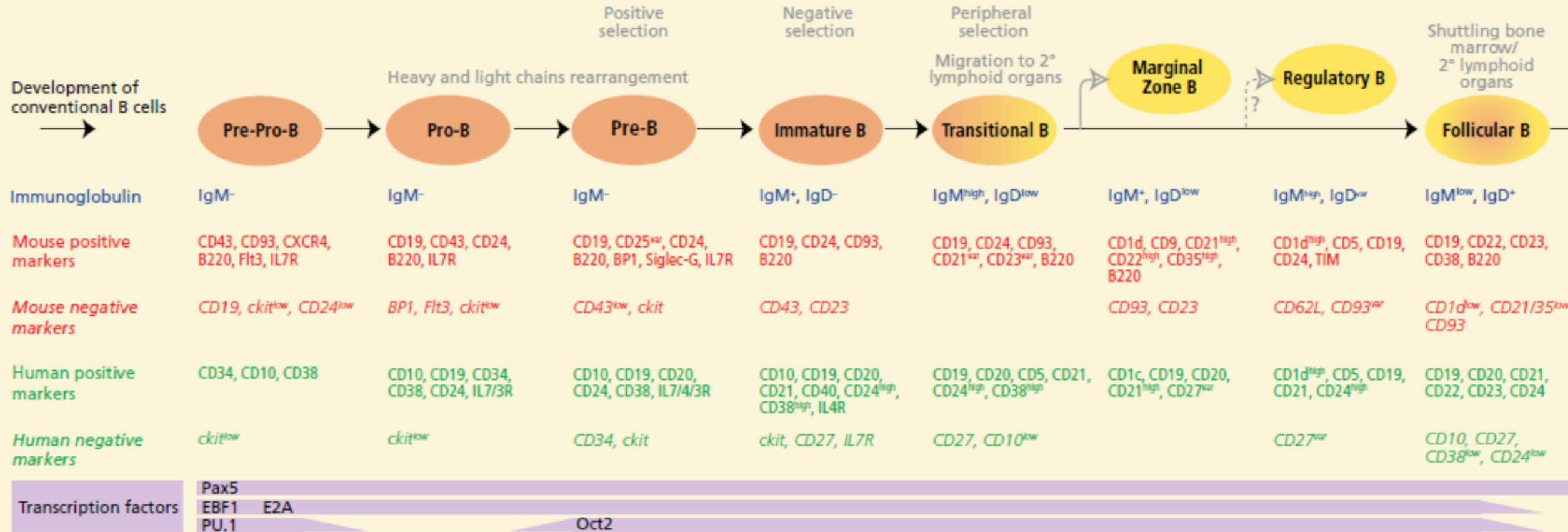
- $\alpha$ 
  - Yüksek sitokin düzeyleri, sitokin salım sendromu (sitokin fırtınası)
- $\beta$ 
  - Hipersensitivite, akut infüzyon reaksiyonu, enjeksiyon yeri reaksiyonu, veya anti ilaç antikorlar
- $\gamma$ 
  - İmmün dengesizlik sendromu, azalmış immün yanıt, otoimmünite veya alerjik/atopik rahatsızlıklar
- $\delta$ 
  - Kros reaktivite
- $\epsilon$ 
  - Non immünolojik fonksiyon

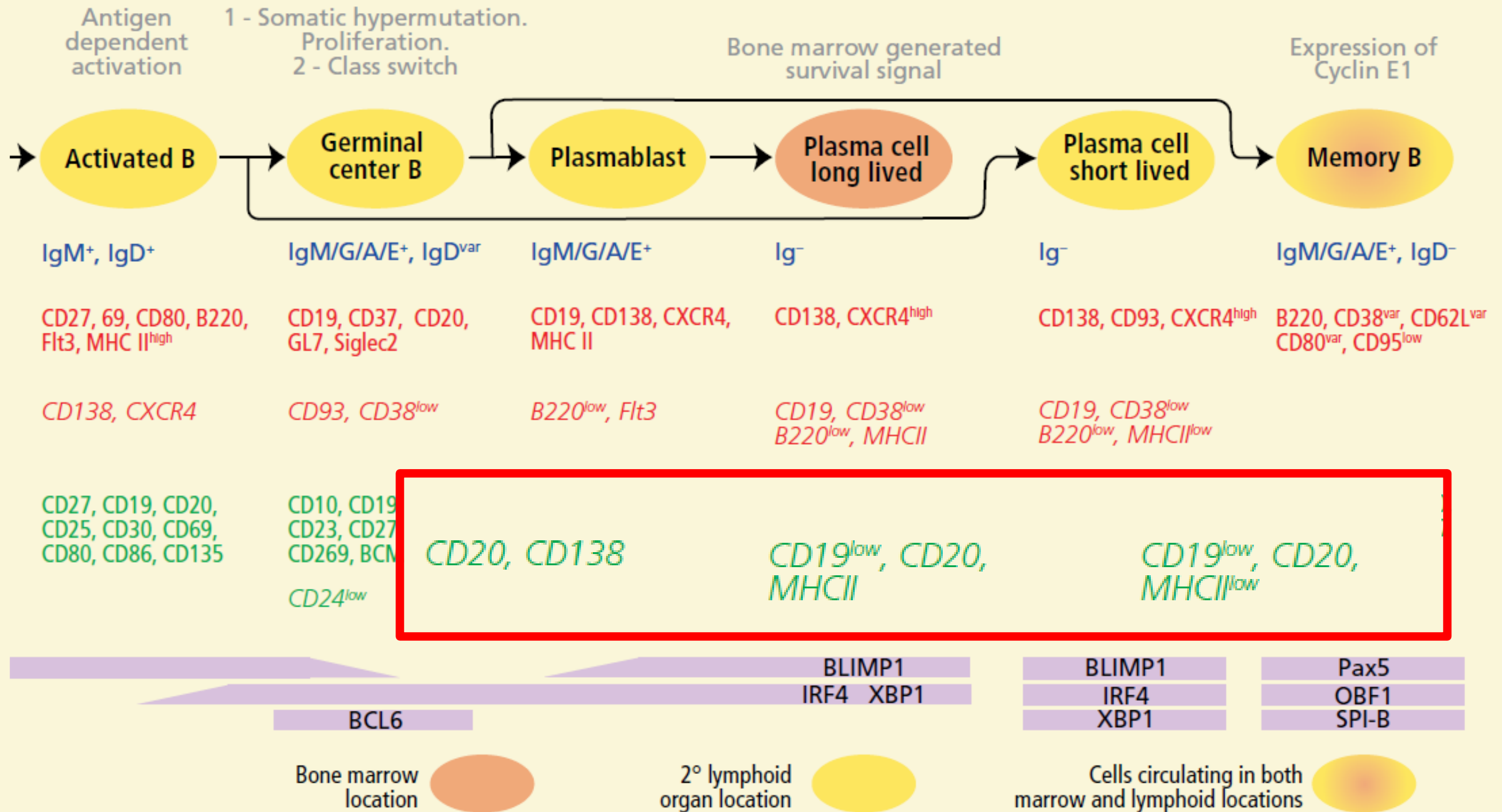
# B-Cell Development and Activation



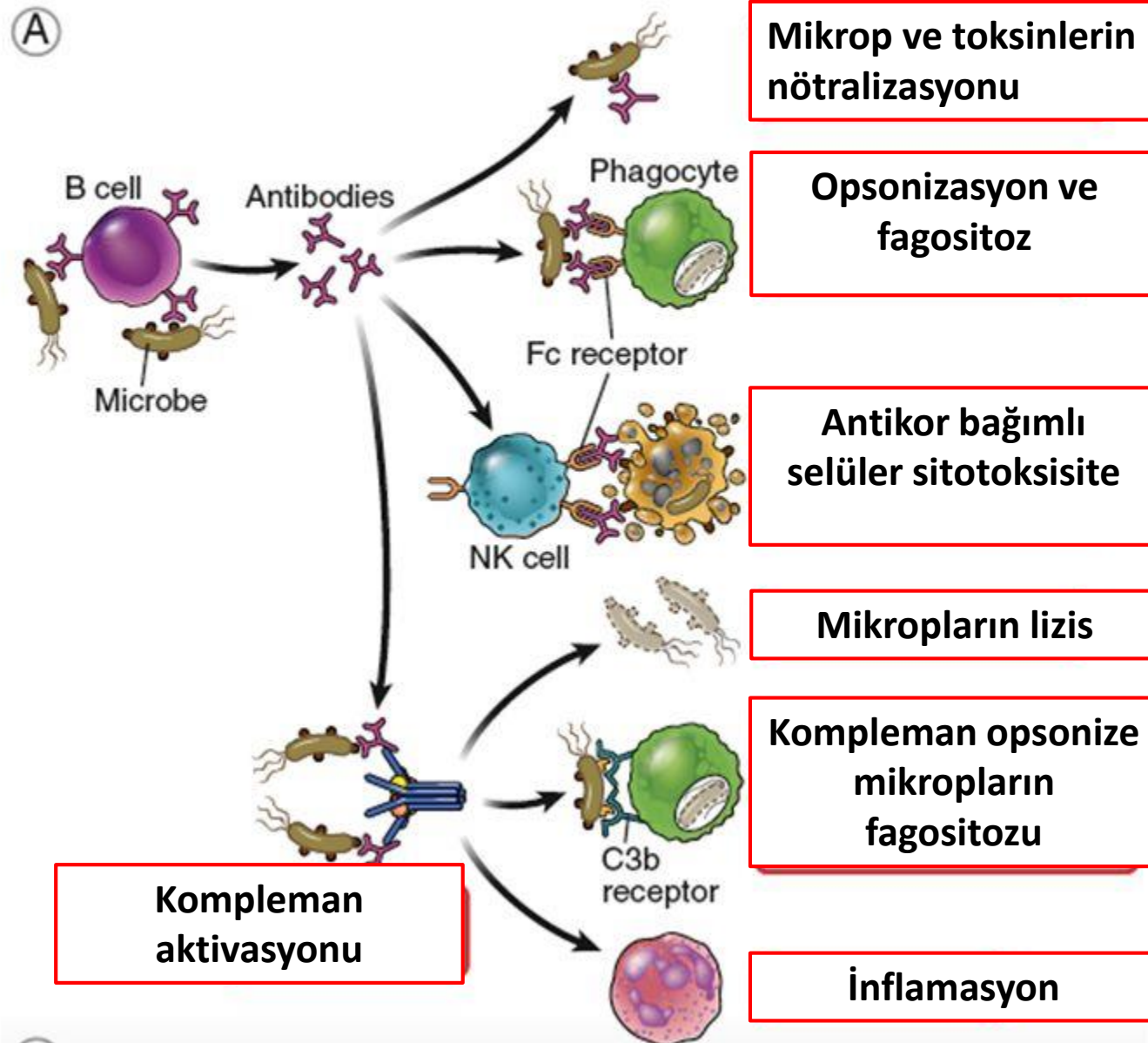
# Rituximab





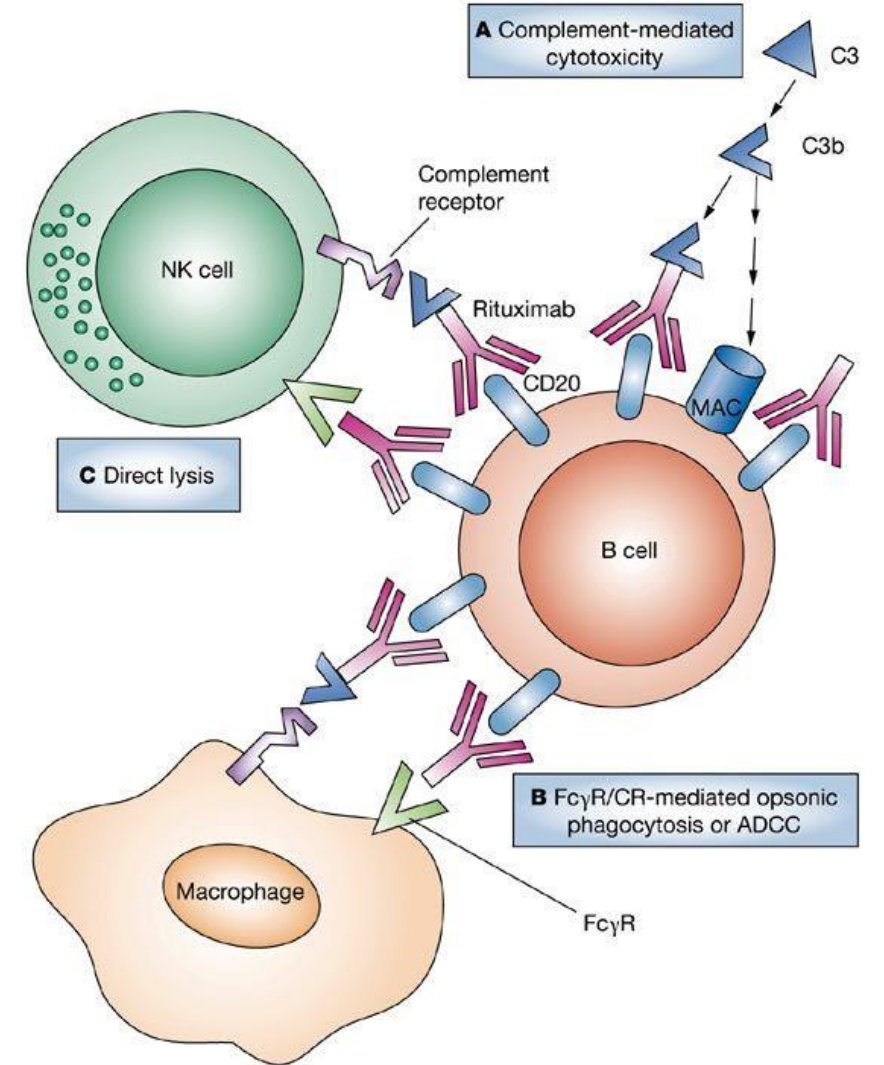


# Antikorların fonksiyonları



# Rituximab – AntiCD20 – IgG1

- B hücre depresyonu
- Normalizasyon 6-9 ay
  - B hücre ontogeni ile aynı
  - Naive → Bellek
- ANCA+ vaskulitlerde 44 aya kadar uzayabiliyor
- Nötropeniye neden olabilir



# Rituximab - Hipogamaglobulinemi

- Değişken
  - IgM ↓ IgG N
  - IgM ↓ IgG ↓
  - Antikor yanıtı düşük
- IGRT gereksinimi olabiliyor.

Kaplan B. J Allergy Clin Immunol Pract 2014  
Casulo C. QJM 2014

- **Tedaviye başlamadan**
  - Serum Ig düzeyleri
  - B hücre sayımı
- **Tedaviden sonra – belli aralıklarla**
  - Serum Ig düzeyleri
  - B hücre sayımı
  - Aşı yanıtı – antikor yanıtı
    - Ig replasman tedavisi gerekli mi?



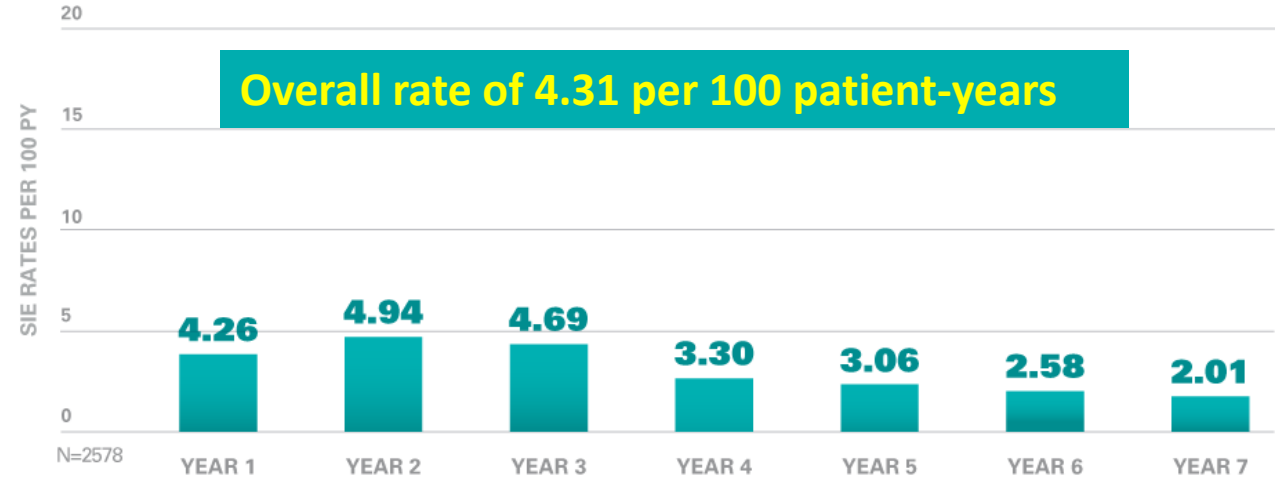
# Rituximab - Enfeksiyon

- **Neden**

- **Uzamış B hücre depleasyonu**
- **B-T hücre etkileşiminde bozukluk**
- **Panhipogamaglobulinemi**
- **Geç başlangıçlı nütropeni (başlangıç dozunda >4 hafta)**
- **Aşı yanıtında bozukluk oluşması**

# Rituximab - Enfeksiyon

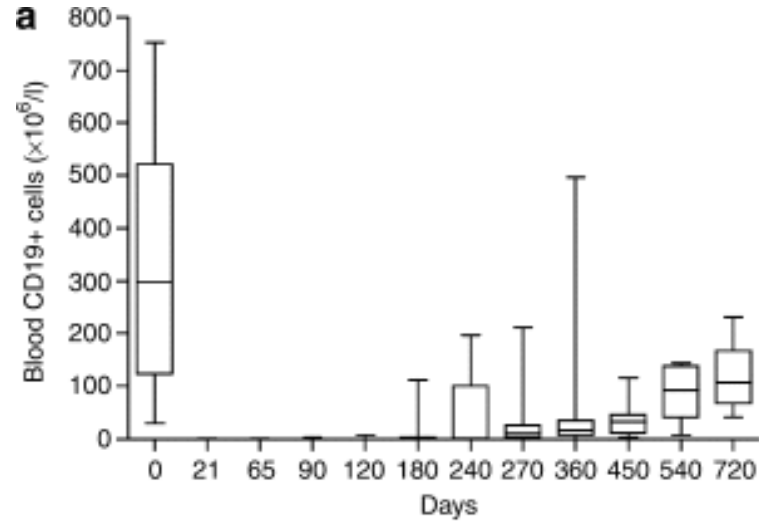
- Ağır enfeksiyon %7
- En sık
  - Pnömoni
  - Selülit
  - İdrar yolu enfeksiyonu
- En ağır fatal (prospektus)
  - Pnömoni
  - Sepsis
  - Kolit
- Spesifik enfeksiyon
  - Hepatit B
    - Preemptive tedavi?
  - Pneumocystis pneumonia
  - JC virüs



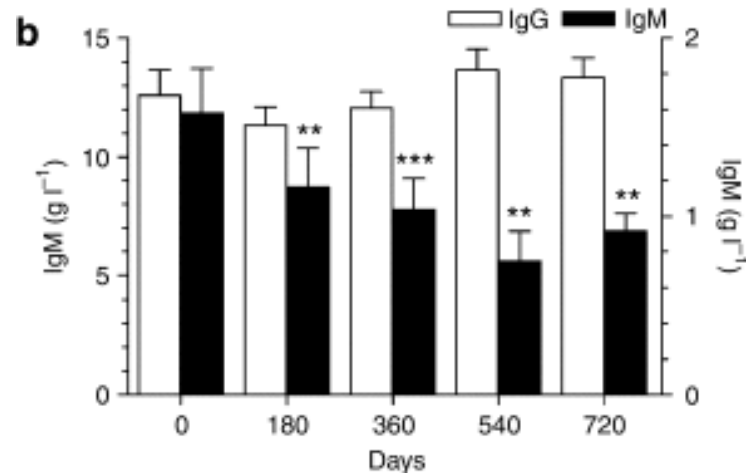
J Rheumatol. 2010

Clin Kidney J. 2017  
J Rheumatol. 2010

# Rituximab – AntiCD20

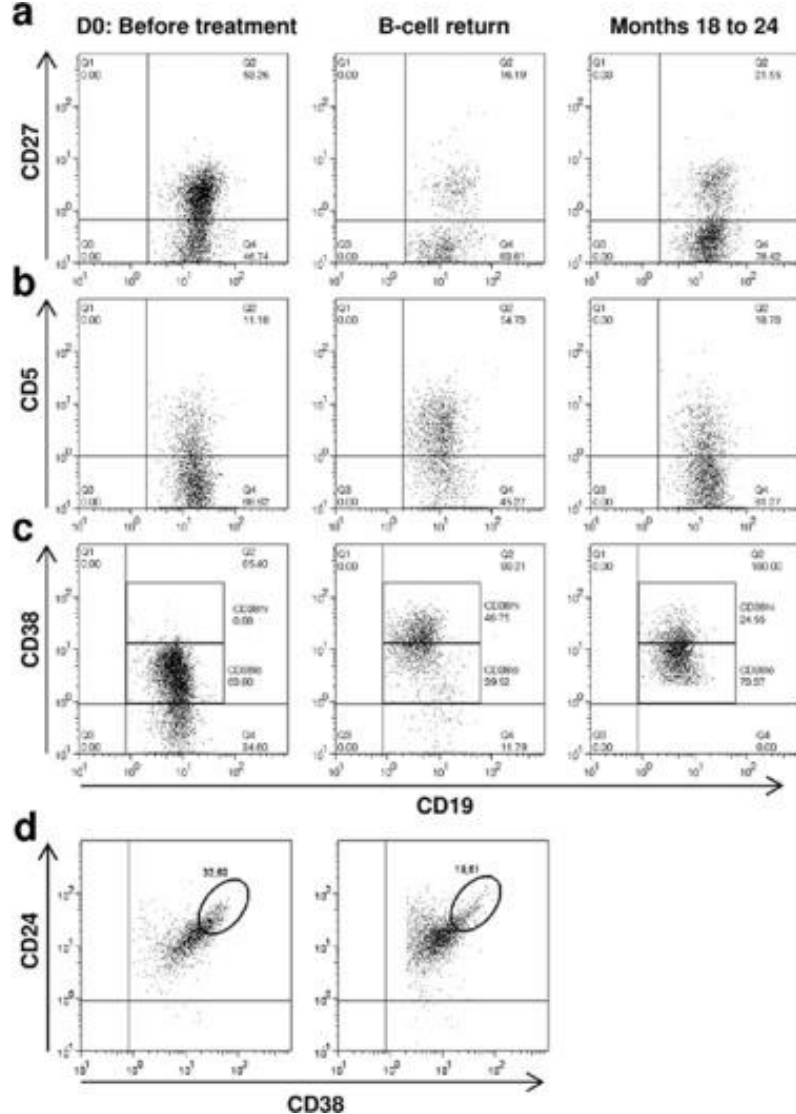


- B hücre 21. günde: 0
- İlk 4 ay : 0
- %10 hastada 1. yılda iyileşme olabiliyor
- 2 yıl sonra bile başlangıç değerinin yarısı



- IgG etkilenmiyor
  - Uzun yaşam süreli plazma hücreleri CD20 ifade etmez
- IgM: 540. günde dip seviye

# Rituximab- B hücre iyileşmesi



- Rekonstitüsyon 6-9 ayda başlıyor
  - CD19+CD27- (naive)
  - Naive hücre yüzdesi tedavi öncesinden yüksek
    - 2. yılda değişiklik belirgin değil
- B hücre repertuarı normalleşiyor
- Bazı kişilerde bazı otoantikörler kayboluyor.
  - CD20+ otoreaktif B hücreleri direk yok ediyor
  - İndirek olarak otoreaktif CD4<sup>+</sup> T hücreleri azaltıyor

# B hücreyi etkileyenler - diğer

- *Ofatumumab*

- KLL
- Romatolojik hastalıklar
- %51 enfeksiyon
  - En sık nazofarenjit
  - Pnömoni
    - Fatal interstisyel 1 vaka
  - Grade1-2
  - 5. ayda
  - 1 ayda iyileşiyor

- *Inotuzumab ozogamisin*

- AntiCD22
- B hücre perkürsör ALL

Blood. 2008 Feb

# T hücreyi etkileyenler

- **Alemtuzumab, Basiliximab, Daclizumab**
  - Organ tansplantasyonu
  - KLL
  - Enfeksiyonlar ilk yıl fazla sonra azalıyor

- Alt ve üst solunum yolu
- Üriner sistem
- Bakteremi
- Sepsis

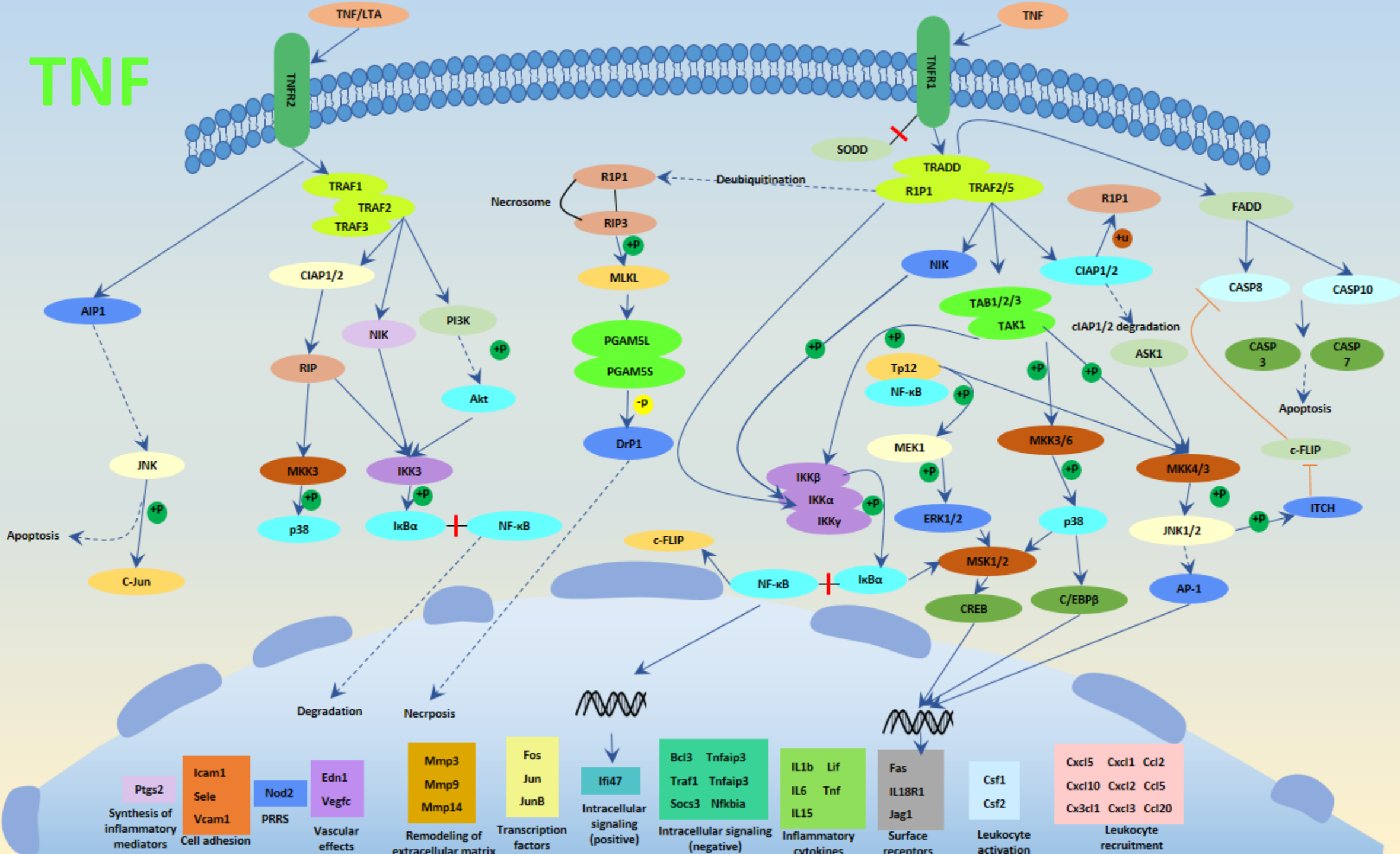
- Herpes Simplex virüs,
- Herpes Zoster virüs
- Mantarlar
- CMV
- EBV

- Listeria enfeksiyonu
- 1 tane nocardia pnömonisi

Oportunistik enfeksiyon nadir çünkü bellek değil naive T ve B hücreleri etkiliyor

- *Pneumocystis profilaksisi*
  - Tedavi bitiminden 2 yıl sonrasına
  - CD4+ hücre > 200 oluncaya kadar

- **Alemtuzumab, Basiliximab, Daclizumab**
  - Anti CD25
  - Bildirilen enfeksiyon sıklığında artış yok



# TNF

- **İnflamasyonun en önemli mediatörlerinden**
- **Salgılayan hücreler**
  - Makrofajlar
  - B hücreleri
  - Th1 hücreler

# TNF - Fonksiyonları

- Vasküler adezyon moleküllerinin ifadesi
- İnflamatuvar hücrelerin maturasyonu ve migrasyonu
- Antikor oluşumu
- Fagositoz
- Nötrofiller tarafından
  - ROS oluşumu
  - Sitokin, NO ,PG üretimi
- Apoptozis
- Tümör sürveyansı
- Doku onarımı

# TNF İnhibitörleri

## • Kullanıldığı hastalıklar

- RA
- Psöriazis ve psöriatik artrit
- Ankilozan spondilit
- JIA
- Crohn ve ülseratif kolit

## • Kullanılmadığı hastalıklar

- Wegener granulomatozis
- MS
- Sarkoidozis
- Sjogren hastalığı

# TNF İnhibitörleri

- Etanercept
- İnfliximab
- Adalimumab
- Certolizumab
- Golimumab

# TNF İnhibitörleri- enfeksiyon

- RA hastalarda hastaneye yatış gerektiren enfeksiyon 9,57 / 100 hasta yılı  
vs non RA 5,07 / 100 hasta yılı
- RA hastalarda
  - En sık görülen enfeksiyon septik artrit,
  - Osteomiyelit
  - Pnömoni
  - Deri enfeksiyonları

- **Infliximab** (3 or 10 mg/kg her 3-4 veya 8 hafta) + **MTX** vs **MTX + plasebo** 54 hafta
  - Ağır enfeksiyon infliximab grubunda 2 kat daha fazla

Arthritis Rheum 2014

- **Adelumumab + MTX** kullananlarda enfeksiyonlar ilaçların tek kullanımından daha fazla
- Benzer ilişki **Etanercept+MTX** kullanımında görülüyor
- 12 hafta veya daha fazla infliximab ve adelumumab kullananlarda ağır enfeksiyon
  - OR: 2

- **Tedavi başladıktan 90 gün sonra**

- **Ağır enfeksiyon**

- TNFinh: 14/100 kişi yılı      Non-TNFinh: 9/100 kişi yılı
- HR:1,63 – Kadınlarda:2,08,      Erkeklerde:1,20

- **Tedavi başladıktan 365 gün sonra**

- **Ağır enfeksiyon**

- TNF inh: 8/100 kişi yılı      Non-TNFinh: 6/100 kişi yılı
- HR:1,27 – Kadınlarda:1,34,      Erkeklerde:1,18

**HR**

|              |      |
|--------------|------|
| Sepsis       | 2,45 |
| Ürogenital   | 2,31 |
| Yumuşak doku | 2,51 |

**%**

|                 |    |
|-----------------|----|
| Pnömoni         | 24 |
| Gastroenterit   | 17 |
| Apse, karbonkül | 35 |
| Erizipel        | 19 |
| Herpes enf      | 12 |

# TNF inhibitörleri - IBD

- **En az 1 enfeksiyon**
  - **İnfliximab- placebo-ülseratif kolit**
    - 50.1% - 36.3%;  $P < 0.001$
  - **İnfliximab- placebo-Crohn Hastalığı**
    - 49.1% vs 45.3%;  $P = 0.402$
- **En az 1 ağır enfeksiyon**
  - **İnfliximab – placebo -IBD**
    - 4.7% - 3.7%;  $P = 0.427$
- **Enfeksiyon insidansı**
  - **İnfliximab – placebo –IBD**
  - **113.80** (95%CI: 109.12-118.62)/ 100 kişi yılı - **115.79** (95%CI: 104.26-128.25) / 100 kişi yılı

# TNF-IBD

- **TNF alfa inhibitörleriye mono terapi enfeksiyon riskini arttırır**
  - **OR: 1.95 (95%CI: 1.06-3.59)**
- Zamanla risk azalır
- **Etkenler**
  - **Ko-morbit hastalıklar**
  - **Steroid kullanımı**

# Sonuç

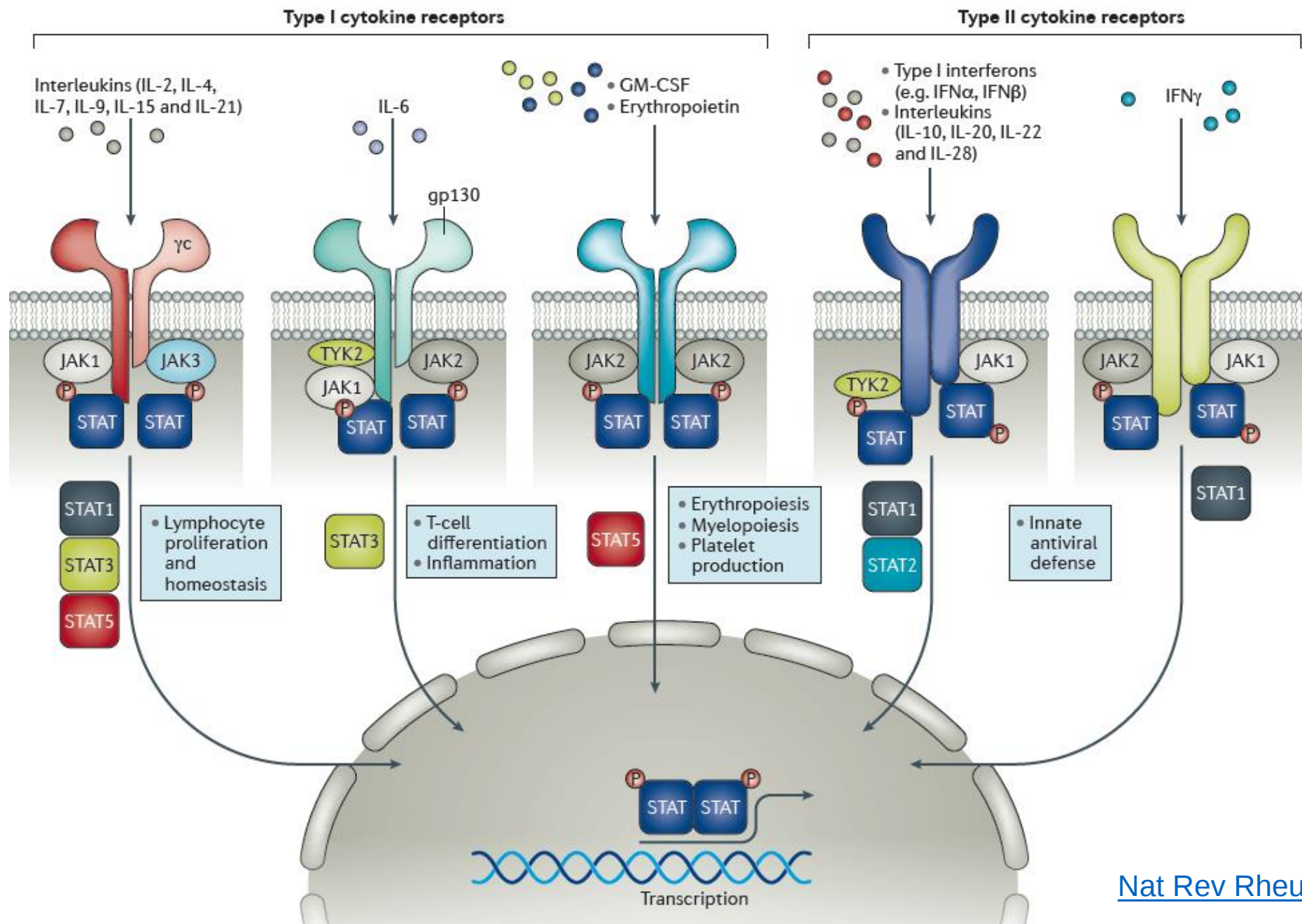
- Enfeksiyon oluşumu için rölatif risk 2,2 kat artmış.
- Yıllar içinde enfeksiyon riski azalıyor
- Etkileyenler
  - Çalışmalardaki
    - Ortalama/ortanca yaş
    - Hastalık süresi
    - Komorbit hastalıklar
    - Glukortikoid kullanımı
    - Hasta tanımı

- 
- $\gamma$ c family: IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15
  - gp130 family: IL-6, IL-11, OSM, LIF
  - IFN $\alpha/\beta$ , IFN $\gamma$ , IL-10

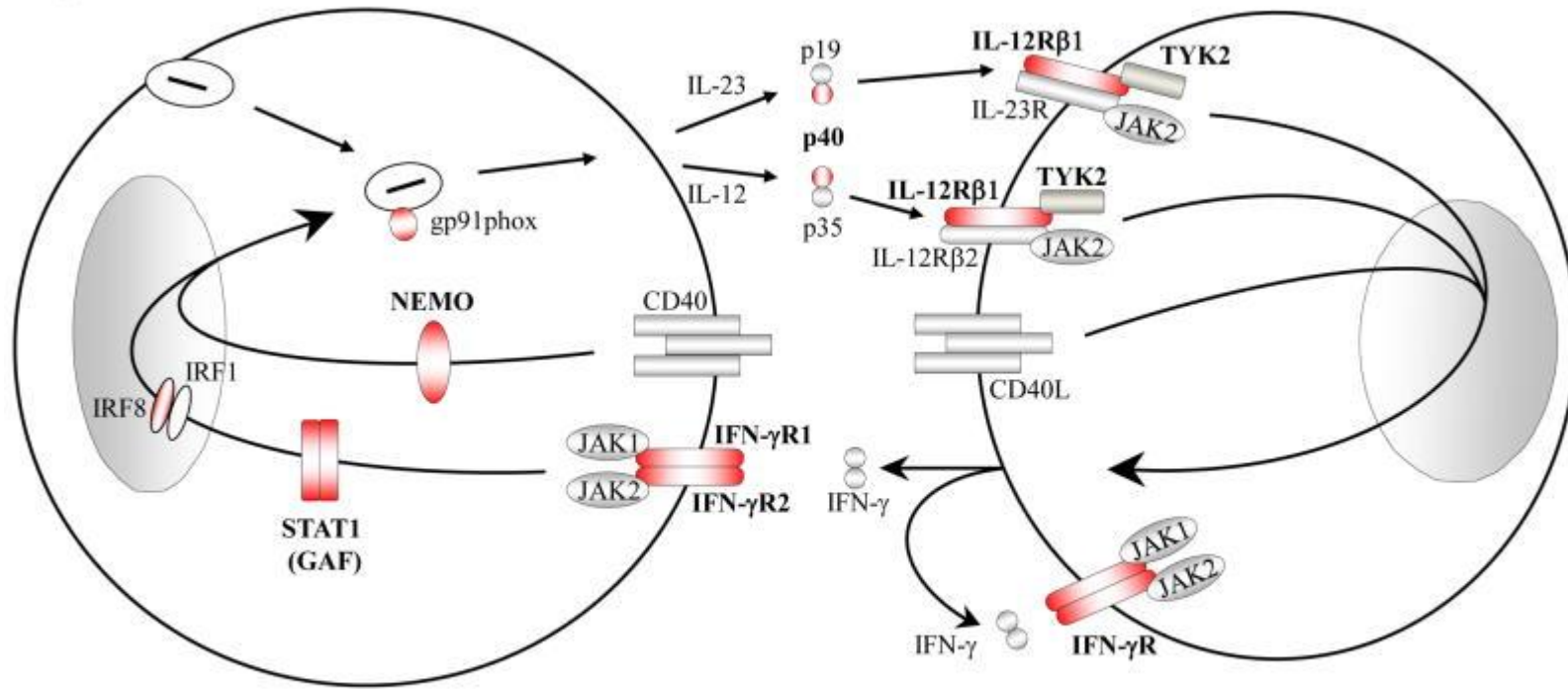
- gp130 family: IL-6, IL-11, OSM, LIF
- $\beta$ c family-IL-3, IL-5, GM-CSF
- EPO, TPO, IFN $\gamma$
- IL12/IL23

- $\gamma$ c family-IL-2, IL-4, IL-7, IL-9, IL-15

- gp130 family: IL-6, IL-11, OSM, LIF
- IFN $\alpha/\beta$ ,
- IL-12/IL-23

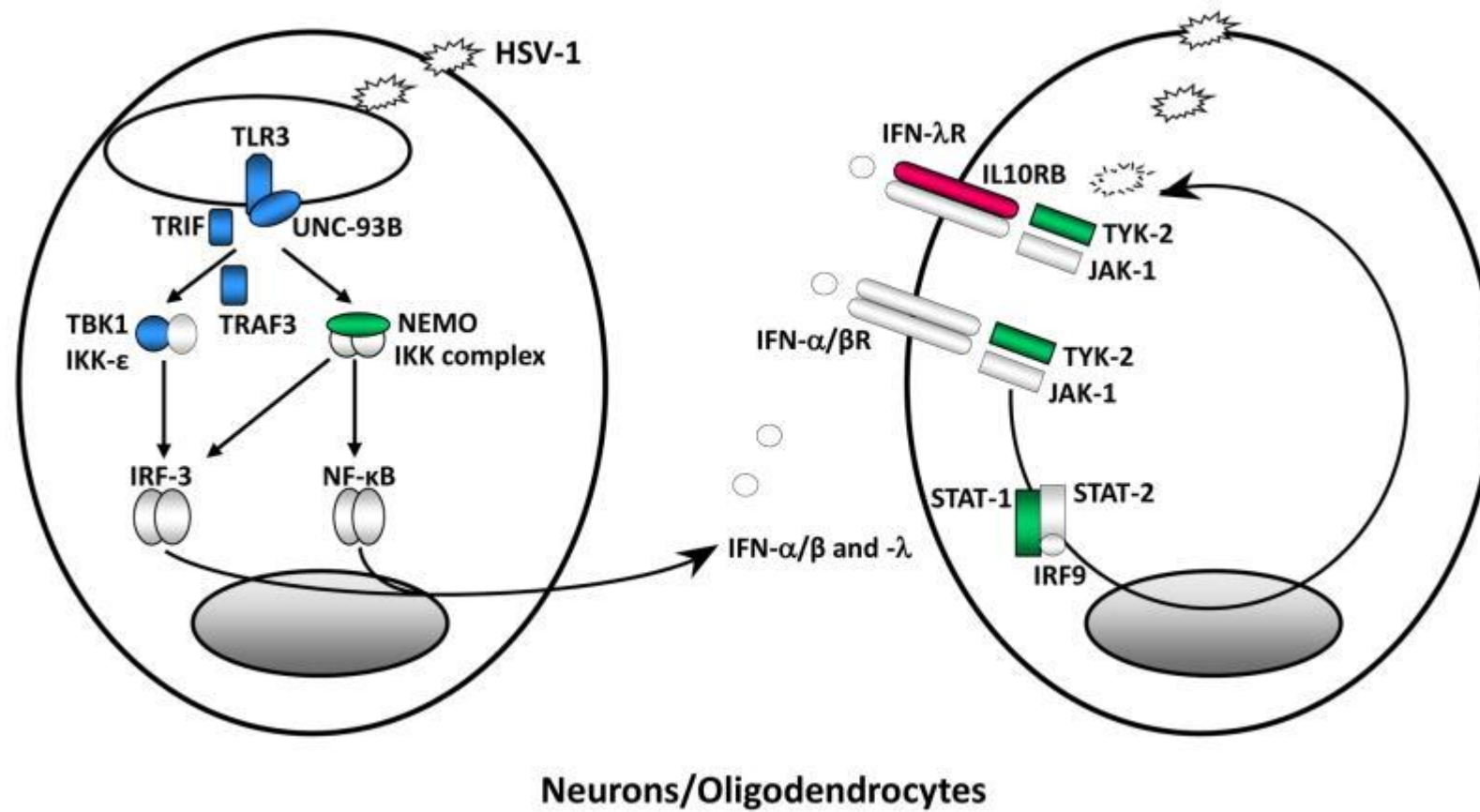


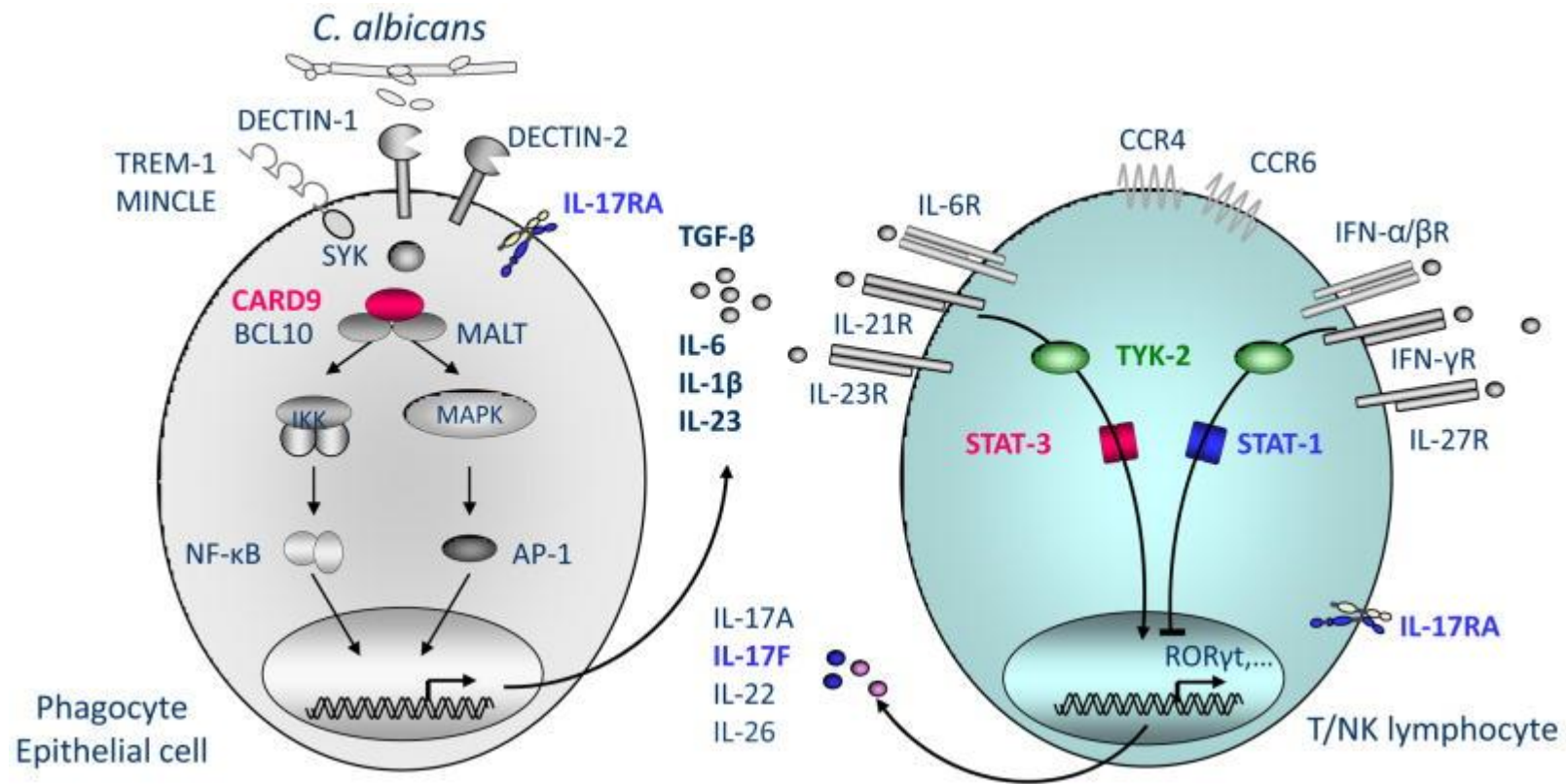
Mycobacteria

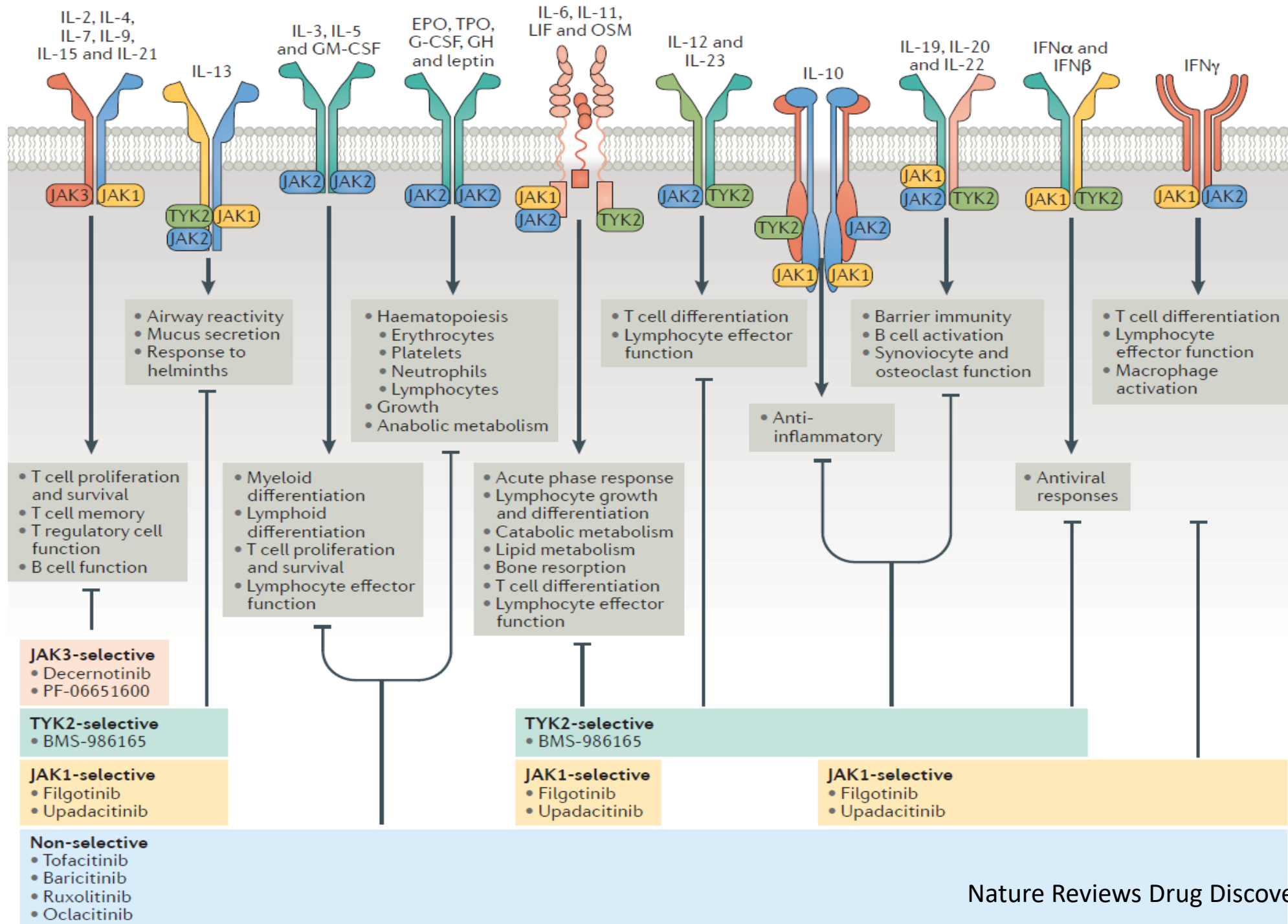


Dendritic cells/Phagocytes

T Lymphocytes/NK cells







| Compound     | Target     | Indication                    | Stage of development                     |
|--------------|------------|-------------------------------|------------------------------------------|
| ABT-494      | JAK1       | RA                            | Phase I                                  |
|              |            | Crohn's disease               | Phase II                                 |
|              |            | Ulcerative colitis            | Phase II                                 |
|              |            | Atopic dermatitis             | Phase I                                  |
| Baricitinib  | JAK1, JAK2 | RA                            | Phase III                                |
|              |            | Psoriasis                     | Phase II                                 |
|              |            | Diabetic nephropathy          | Phase II                                 |
|              |            | SLE                           | Phase II                                 |
|              |            | Atopic dermatitis             | Phase II                                 |
| Decernotinib | JAK3       | RA                            | Phase II (development currently on hold) |
| CYT387       | JAK1, JAK2 | Myelofibrosis                 | Phase I–II                               |
| Filgotinib   | JAK1       | RA                            | Phase III                                |
|              |            | Crohn's disease               | Phase III                                |
|              |            | Ulcerative colitis            | Phase III                                |
| INCB018424   | JAK1, JAK2 | Psoriasis (topical treatment) | Phase II                                 |
| Pacritinib   | JAK2       | Myelofibrosis                 | Phase II                                 |
| Peficitinib  | JAK1, JAK3 | RA                            | Phase III                                |
|              |            | Psoriasis                     | Phase II                                 |
| Ruxolitinib  | JAK1, JAK2 | Myelofibrosis                 | Approved by FDA                          |
| Tofacitinib  | JAK1, JAK3 | RA                            | Approved by FDA                          |
|              |            | Psoriasis                     | Phase III                                |
|              |            | Ulcerative colitis            | Phase III ongoing                        |
|              |            | JIA                           | Phase I                                  |

# JAKinibler - Ağır enfeksiyon riski

- Tofacitinib (kullanım >15000 kişi yıl) ve baricitinib için konuşabiliyoruz.

- Tofacitinib

- İnsidans 3,1 / 100 hasta-yılı

*Arthritis Rheumatol 2014*

- Toplumdan kazanılmış pnömoni
  - Üriner enfeksiyonlar
  - Yumuşak doku enfeksiyonları

*Arthritis Rheumatol 2014;66*

*Arthritis Rheumatol 2012;46*

# JAKinibler

- **Baricitinib**
  - insidans 3,1 / 100 hasta-yılı

*Ann Rheum Dis 2016:75*

# JAKinibler

- Şu ana kadar saptanan en sık enfeksiyöz komplikasyon VZV reaktivasyonudur.
    - Risk normal popülasyona göre 1,5 -2 kat fazla
    - Ek riskler
      - Yaş
      - Steroid kullanımı
    - Visseral enfeksiyon yok
- Arthritis Rheumatol 2014;66*  
*JAMA 2013*
- Tofacitinib ile risk diğer biyolojik ajanlara göre 2 kat fazla
    - Baricitinib ile risk bu oranlara yakın
      - 3,4 / 100 kişi-yılı

# VZV - biyolojikler

- Adalimumab: 3.9 - 5.1 olay her 100 hasta yılı;
- Rituximab: 3.9 - 4.3 olay her 100 hasta yılı;
- Tocilizumab : 3.8 - 5.1 olay her 100 hasta yılı;
- Golimumab : 5.09 olay her 100 hasta yılı;
- Etanercept 3.8 olay her 100 hasta yılı;
- Abatacept: 2 - 3.1 olay her 100 hasta yılı.

# JAKinibler

- **Oportunistic virüsler**
  - **Sadece CMV**
    - 1 vaka retinit
  - **JC ve EBV yok.**

# JAKinibler

- **Non-viral oportunistik enfeksiyonlar**
  - Tbc

# JAKinibler

- Enfeksiyon riskinde artış yok

*Annals of the Rheumatic Diseases* 2018

# Antisitokinler – B hücre fonksiyonlarını etkileyenler

- **Tocilizumab, siltuximab, belimumab**
  - **Il-6 reseptör antikoru**
    - Reseptör ile ilişkisini tamamen kesiyor
    - T hücre proliferasyonu ve diferansiasyonu ve
    - B hücre terminal diferansiasyonu bozuluyor.
  - **RA, Sjögren, JIA**

# Tocilizumab - Enfeksiyon

- Fransa Regate – kayıt
  - 1491 hasta
  - Yaş ortalaması 56,6 yıl
  - 3 yıl boyunca regüler
  - Kullanım sırasında veya kesildikten sonraki 3 ay içinde
  - IV tedavi ve yatış gerektiren enfeksiyonlar veya ölüm 'ağır' olarak belirlenmiş
- İnsidans 4,7 /100 hasta yılı
- İlaç başlangıcı ile ilk enfeksiyon arasındaki süre ortalama 12,8 ay
- En sık görülen enfeksiyonlar
  - Akciğer –solunum sistemi %28
  - Yumuşak doku %26
  - Ürogenital, gastrointestinal ve eklem.

# Tocilizumab – Enfeksiyon

- Fransa Regate – kayıt
- 3 ölüm
  - Septik şok
    - Pyelonefrit
    - H. İnfluenza pnömonisi
    - Pnemocystosis pnömonisi

# Tocilizumab -Ajanlar - Fransa Regate

## • *Bakteriler*

- *Stafilokok*
- *Streptokok*
- *Gr - bakteriler*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Escherichia coli*
- *Pasteurella multocida*
- *Salmonella typhi*
- *Bacteroides fragilis*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *H. influenzae*

## • *Oportunistik non-viral*

- *Pneumocystosis carinii*
- *Mycobacterium tuberculosis*

## • *Viral*

- Varicella-zoster virus
- Parvovirus B19,
- Respiratuvar sinsityal virüs
- Herpes simplex virüs
- İnfluenza virus

# Tocilizumab -Enfeksiyon riski - Fransa Regate

- Başlangıçta ACPA pozitifliği ağır enfeksiyon riskini azaltıyor
- Riski arttıranlar
  - Başlangıçta
    - ESR yüksek
    - ANS>5000/mm<sup>3</sup>
    - Hastalık aktivitesi yüksek

# Tocilizumab - Japonya

- 3 yıllık
- 4527 hasta
- İnsidans 4.07/100 hasta – yılı
- Yıllar içinde değişim yok

| Site                                    | Followup Period, n = 5573,<br>15,106 Patient-yrs |                             | TCZ Treatment Period, n = 5573,<br>11,734 Patient-yrs |                             |
|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------|
|                                         | n (%)                                            | Rate per 100<br>Patient-yrs | n (%)                                                 | Rate per 100<br>Patient-yrs |
| Serious infection, total                | 554 (9.94)                                       | 3.67                        | 477 (8.56)                                            | 4.07                        |
| Bacterial pneumonia                     | 180 (3.23)                                       | 1.19                        | 150 (2.69)                                            | 1.28                        |
| Cellulitis                              | 66 (1.18)                                        | 0.44                        | 64 (1.15)                                             | 0.55                        |
| Sepsis                                  | 42 (0.75)                                        | 0.28                        | 25 (0.45)                                             | 0.21                        |
| Atypical mycobacteriosis                | 29 (0.52)                                        | 0.19                        | 26 (0.47)                                             | 0.22                        |
| <i>Pneumocystis jirovecii</i> pneumonia | 20 (0.36)                                        | 0.13                        | 14 (0.25)                                             | 0.12                        |
| Herpes zoster                           | 27 (0.48)                                        | 0.18                        | 23 (0.41)                                             | 0.20                        |
| Tuberculosis                            | 8 (0.14)                                         | 0.05                        | 5 (0.09)                                              | 0.04                        |

# Sitokinleri bloke eden ajanlar

- **Anakinra, canakinumab, rilonacept**

## Long-term safety profile of anakinra in patients with severe cryopyrin-associated periodic syndromes

[Torbjörn Kullenberg](#),<sup>✉1</sup> [Malin Löfqvist](#),<sup>1</sup> [Mika Leinonen](#),<sup>1,2</sup> [Raphaela Goldbach-Mansky](#),<sup>3</sup> and [Hans Olivecrona](#)<sup>1</sup>

Infections and infestations occurring in more than one patient (n = 43)

| Infections and infestations (>1)  | No. of patients (%) | No. of events |
|-----------------------------------|---------------------|---------------|
| Upper respiratory tract infection | 17 (39.5)           | 48            |
| Nasopharyngitis                   | 15 (34.9)           | 40            |
| Sinusitis                         | 12 (27.9)           | 28            |
| Ear infection                     | 11 (25.6)           | 23            |
| Otitis media                      | 11 (25.6)           | 20            |
| Gastroenteritis                   | 7 (16.3)            | 8             |
| Gastrointestinal viral infection  | 6 (14.0)            | 8             |
| Urinary tract infection           | 6 (14.0)            | 10            |
| Viral infection                   | 6 (14.0)            | 8             |
| Pneumonia                         | 5 (11.6)            | 6             |
| Bronchitis                        | 4 (9.3)             | 6             |
| Gastrointestinal infection        | 3 (7.0)             | 3             |
| Hordeolum                         | 3 (7.0)             | 3             |
| Otitis externa                    | 3 (7.0)             | 3             |
| Pharyngitis                       | 3 (7.0)             | 4             |
| Cellulitis                        | 2 (4.7)             | 2             |
| Cystitis                          | 2 (4.7)             | 6             |
| Device related infection          | 2 (4.7)             | 3             |
| Otitis media acute                | 2 (4.7)             | 2             |
| Pharyngitis streptococcal         | 2 (4.7)             | 6             |
| Total infectious events           | 37 (86.0)           | 273           |

İnsidans 1.7 enfeksiyon / hasta yılı  
Etken verilmemiş.

Rheumatology (Oxford). 2011 Jul;50(7):1341-2. doi: 10.1093/rheumatology/ker146. Epub 2011 Apr 12.

**The risk of serious infections in patients receiving anakinra for rheumatoid arthritis: results from the British Society for Rheumatology Biologics Register.**

Galloway JB, Hyrich KL, Mercer LK, Dixon WG, Watson KD, Lunt M; BSRBR Control Centre Consortium, Symmons DP; British Society for Rheumatology Biologics Register.

- **Anakinra ile ağır enfeksiyon 92/1000 hasta-yılı (95% CI 44, 170)**
- **Biyolojik olmayan DMARD 34/1000 hasta-yılı (95% CI 30, 38)**
  - Hazard (tehlike) oranı (HR) : **2.8** (95% CI 1.5, 5.3)
- En sık respiratuvar sonra yumuşak doku enfeksiyonları
- Yıllar içinde değişim bilgisi yok

