https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/TR/intro

İlaç Tedavisi

2016’un türevi

13. Biyolojik ilaçlar

Son birkaç yılda, biyolojik ajanlar olarak bilinen maddeler sayesinde yeni bakış açıları kazanılmıştır. Hekimler bu terimi, biyolojik mühendislik yöntemleriyle imal edilen ilaçlar için kullanmaktadır. Bunlar, metotreksat veya leflunomid gibi ilaçların aksine temel olarak bazı belirli molekülleri hedef alır (tümör nekroz faktörü (TNF), interlökin 1, interlökin 6 veya T hücresi reseptörü antogonisti). Biyolojik ajanlar, JİA'da tipik olan enflamatuar süreçlerin bloke edilmesinde önemli bir yol olarak tespit edilmiştir. Şu anda neredeyse hepsi JİA kullanımına mahsus olarak onay almış birkaç biyolojik ajan bulunmaktadır.

Biyolojik ajanların hepsi çok pahalıdır. Bu tedavilerin bazılarının biyo-benzerleri geliştirilmiştir ki böylece patent süresinin sona ermesinden sonra, maliyeti daha düşük olan benzer ilaçlar kullanılabilir hale gelebilir.

Genel olarak biyolojik ajanların hepsi, artmış enfeksiyon riski ile ilişkilidir. Bu sebeple, hastanın/ailesinin bilgilendirilmesi ve mesela aşılar gibi profilaktik önlemlerde ısrar edilmesi önemlidir (diğer aşılar tedavi sırasında yapılabilirken canlı-zayıflatılmış aşıların sadece tedaviye başlamadan önce tavsiye edildiğinin bilinmesi, yine de aşı yapılmadan önce doktora danışılması gerekmektedir). Kendileri için biyolojik tedavi düşünülen hastalarda tüberküloz (verem) taraması (deri testi veya PPD) de zorunludur. Genel olarak her enfeksiyon olayında, biyolojik ajanlarla yapılan tedavi geçici olarak kesilmelidir. Ancak tedavinin kesilmesi daima takip eden hekimle vaka bazında tartışılmalıdır.

Tümörlerle olası ilişkisi için anti-TNF hakkındaki aşağıdaki bölüme bakınız.

Gebelikte biyolojik ilaçların kullanımına dair bilgiler kısıtlıdır, doktorunuza danışmanız tavsiye edilir.

Biyolojik kullanımı ile ilişkili risk anti-TNF tedavileri için anlatılanlarla benzer olabilir ancak tedavi edilen hasta sayısı daha azdır ve takip süresi daha kısadır. Tedavi sırasında görülen, bazı hastalarda makrofaj aktivasyon sendromunun meydana gelmesi gibi bazı komplikasyonlar, tedavinin kendisinden çok altta yatan hastalıkla (makrofaj aktivasyon sendromu için JİA) alakalı gibi görünmektedir. Tedavinin kesilmesine yol açan ağrılı enjeksiyonlar temel olarak anakinra'da görülür. Anafilaktik reaksiyonlar esasen intravenöz tedavilerde görülür.

13.1 Anti–TNF ajanları

Anti-TNF ilaçları, enflamatuar süreçlerde asli bir aracı olan TNF'yi seçici olarak bloke eder. Tek başına ya da metotreksate ile birlikte kullanılır ve pek çok hastada etkilidir. Etkileri oldukça hızlıdır ve en azından birkaç yıllık tedavide güvenliliklerinin iyi olduğu gösterilmiştir (aşağıdaki güvenlik kısmına bkz.). Yine de olası uzun vadeli yan etkilerinin ortaya konması açısından daha uzun takipler gereklidir. JİA tedavisinde, birkaç tip TNF blokeri kullanılmaktadır ve bunların uygulama yöntemi ve sıklığı değişebilir. Etanercept haftada bir veya iki kere deri altına uygulanırken, adalimumab deri altına her 2 haftada bir infliksimab ise aylık olarak damar yoluyla uygulanır. Diğerleri hala araştırılmaktadır (örn. golimumab ve sertolizumab pegol).

Sistemik JİA istisna olmak üzere genel olarak anti-TNF, çoğu JİA kategorisinde kullanılır. Sistemik JİA'da normalde anti IL-1 (anakinra ve kanakinumab) ve anti IL-6 (tosilizumab) gibi başka biyolojikler kullanılır. Sürekli oligoartrit normalde biyolojik ajanlarla tedavi edilmez. Tüm ikinci aşama ilaçlarda olduğu gibi biyolojik ajanlar da sıkı tıbbi kontrol altında kullanılmalıdır.

Bütün bu ilaçların uygulandıkları sürece devam eden güçlü iltihap giderici etkileri vardır. Başlıca yan etkileri başta tüberküloz olmak üzere enfeksiyonlara daha fazla yatkınlık oluşturmalarıdır.

Ciddi enfeksiyona dair kanıtlar görüldüğünde ilaç kesilmelidir. Tedavinin çocuklarda daha yüksek kanser sıklığına neden olabileceği ile ilgili herhangi bir kanıt yoktur.

Birkaç yıl önce ABD Gıda ve İlaç İdaresi bu ilaçların uzun süre kullanılmasıyla ilişkili olarak tümörlerde (özellikle lenfomalar) olası artış hakkında bir uyarı yayınladı. Otoimmün hastalığın kendisinin malignite oranında küçük bir artışla ilişkilendirilebileceği öne sürülmüş olmakla birlikte (yetişkinlerde olduğu gibi) bahsedilen riskin doğru olduğuna dair

bilimsel kanıt bulunmamaktadır. Hekimlerin, bu ilaçlarla ilişkili fayda ve tehlike durumunu ailelerle görüşmesi önemlidir.
TNF inhibitörleriyle olan deneyimler çok yeni olduğundan gerçek uzun süreli güvenlilik verileri henüz yoktur. Bir sonraki bölüm, günümüzde kullanılabilir olan anti-TNF hakkındadır.

13.1.1 Etanercept

Açıklama: Etanercept bir TNF reseptörü blokeri olupanlamı şudur; ilaç, enflamasyon hücrelerinde TNF ile reseptörü arasındaki bağlantıyı engelleyerek juvenil idiyopatik artritin temelini teşkil eden iltihaplanma sürecini bloke eder veya azaltır.

Dozaj/Uygulama yolları: Etanercept deri altına enjeksiyon yoluyla haftada bir (0,8 mg/kg - en fazla 50 mg - /hafta) veya iki kere (0,4 mg/kg - heftada en fazla 25 mg x 2 kere) uygulanır. Hastalar gibi ailelere de enjeksiyonları kendi kendilerine nasıl yapacakları öğretilebilir.

Yan Etkileri: Enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar (kırmızı benek, kaşınma, şişme) olabilse de genellikle kısa süreli ve hafifdir.

Çocuklardaki romatizmal hastalıklardaki başlıca endikasyonları: Poliartiküler JİA olan ve metotreksat gibi başka ilaçlara cevap vermeyen çocuklarda, metotreksatın yetersiz olduğunda JİA ile ilişkili üveit tedavisinde kullanılmıştır

13.1.2 Infliksimab

Açıklama: Infliksimab monoklonal bir kimerik antikordur (ilacın bir kısmı bir fare proteininden türetilmiştir). Monoklonal antikorlar TNF'ye bağlanarak orada, juvenil idiyopatik artritin temelini teşkil eden iltihaplanma sürecini bloke eder veya azaltır.

Dozaj/Uygulama yolları: Infliksimab hastane ortamında, intravenöz yolla, genelde her 8 haftada bir (her infüzyonda 6 mg/kg) ve yan etkileri azaltmak amacıyla metotreksat ile beraber uygulanır.

Yan Etkileri: İnfüzyon sırasında kolay tedavi edilebilen hafif reaksiyonlardan (nefes darlığı, kırmızı deri döküntüsü, kaşıntı) hipotansiyonla (tansiyonun düşmesi) giden ciddi alerjik reaksiyonlara kadar değişen alerjik reaksiyonlar görülebilir.. Bu alerjik reaksiyonlar ilk infüzyonlardan sonra daha sık oluşur ve fare kökenli olan molekülün bir kısmına karşı gelişen bağışıklık sebebiyledir. Eğer alerjik bir reaksiyon

görülürse ilaç kullanımı kesilmelidir. Daha düşük bir dozun (3 mg/kg/infüzyon) kullanılması etkili olabilmekle birlikte daha sık istenmeyen olaylarla ilişkilidir.
Çocuklardaki romatizmal hastalıklardaki başlıca endikasyonları: Infliksimab juvenil idiopatik artrit için onaylanmış değildir ve etiket dışı olarak kullanılır (yani ilacın prospektüsünde juvenil idiopatik artritte kullanılması için endikasyon bulunmaz).

13.1.3 Adalimumab

Açıklama: Adalimumab monoklonal bir insan antikorudur. Monoklonal antikorlar TNF'ye bağlanarak orada, juvenil idiyopatik artritin temelini teşkil eden iltihaplanma sürecini bloke eder veya azaltır.
Dozaj/Uygulama yolları: Deri altına enjeksiyon yoluyla her 2 haftada bir (her enjeksiyonda 24 mg/metre kare, enjeksiyon başına en fazla 40 mg) ve çoğu kez metotreksat ile birlikte verilir.
Yan Etkileri: Enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar (kırmızı benek, kaşınma, şişme) olabilse de genellikle kısa süreli ve hafif yoğunluktadır.
Çocuklardaki romatizmal hastalıklardaki başlıca endikasyonları: Poliartiküler JİA olup sahip metotreksat gibi başka ilaçlara cevap vermeyen çocuklarda, Metotreksatın ve topikal steroid tedavisi yetersiz olduğunda JİA ile ilişkili üveit tedavisinde kullanılmıştır (şu tarihe kadar açık kanıt yoktur).

13.2 Diğer biyolojik ajanlar

13.2.1 Abatacept

Açıklama: Abatacept,T lenfositler denilen beyaz kan hücresinin aktivasyonu için önemli olan bir molekülü (CTL4Ig) hedef alan, etki mekanizması farklı olan bir ilaçtır. Günümüzde, poliartriti olan ve metotreksat ve diğer biyolojik ajanlara cevap vermeyen çocukların tedavisinde kullanılabilir.
Dozaj/Uygulama yolları: Abatacept hastane ortamında, intravenöz yolla, her ay (her infüzyonda 10 mg/kg) ve yan etkileri azaltmak amacıyla metotreksat ile beraber uygulanır. Abataceptin deri altına uygulanan formu ile ilgili çalışma yapılmaktadır.
Yan Etkileri: Bugüne dek ciddi yan etki gözlenmemiştir.
Çocuklardaki romatizmal hastalıklardaki başlıca

endikasyonları: Poliartiküler sürece sahip JİA ve metotreksat veya anti-TNF ilaçları gibi başka ilaçlara cevap vermeyen çocuklarda,

13.2.2 Anakinra

Açıklama: Anakinra doğal bir molekül olan IL-1 reseptörü antagonistinin rekombinant hali olup bilhassa sistemik juvenil idiopatik artrit ve cryopyrin ile ilişkili periyodik sendromlar (CAPS) .gibi oto-enflamatuar sendromlarda, enflamasyon sürecini engellemek amacıyla kullanılır.

Dozaj/Uygulama yolları: Anakinra, sistemik juvenil idiopatik artritte, deri altına, her gün, (genelde 1 ila 2 mg/kg, fenotipi ağır olan düşük kiloda çocuklarda 5 mg/kg'a kadar artırılabilir,) uygulanır.

Yan Etkileri: Enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar (kırmızı benek, kaşınma, şişme) olabilse de genellikle kısa süreli ve hafifdir. Tedavinin ciddi yan etkileri nadirdir: bazı enfeksiyonlar, bazı hepatit vakaları ve sistemik JİA hastalarında bazı makrofaj aktivasyon sendromu vakalarını içerir.

Çocuklardaki romatizmal hastalıklardaki başlıca endikasyonları: Bu ilaç, cryopyrin ile ilişkili periyodik sendromlarda (CAPS) 2 yaşından büyük hastalarda endikedir. Kortikosteroidler tedavisine bağımlı olan juvenil idiopatik artrit hastalarında ve bazı başka oto-enflamatuar hastalıklarda etiket dışı olarak (yani tedavi endikasyonu olmaksızın) sıklıkla kullanılır.

13.2.3 Kanakinumab

Açıklama: Kanakinumab, interlökin 1 (IL-1) adı verilen bir moleküle özgü monoklonal bir antikor olup bu nedenle özellikle sistemik juvenil idiopatik artrit ve cryopyrin ile ilişkili periyodik sendromlar (CAPS) gibi oto-enflamatuar sendromlarda, enflamasyon sürecini engeller.

Dozaj/Uygulama yolları: Kanakinumab sistemik juvenil idiopatik artritte 2 ayda bir, deri altına (enjeksiyonda 2-4 mg/kg) uygulanır.

Yan Etkileri: Enjeksiyon bölgesinde lokal reaksiyonlar (kırmızı benek, kaşınma, şişme) olabilse de genellikle kısa süreli ve hafif tabiatlıdır.

Çocuklardaki romatizmal hastalıklardaki başlıca endikasyonları: Bu ilaç kısa süre önce kortikosteroid bağımlı tedavi edilen sistemik juvenil idiopatik artrit hastalarında ve cryopyrin ile ilişkili periyodik sendromu (CAPS) olan çocuklarda kullanılmak üzere

onaylanmıştır.

13.2.4 Tosilizumab

Açıklama: Tosilizumab interlökin 6 (IL-6) adı verilen bir molekülün reseptörüne özgü monoklonal bir antikor olup bilhassa sistemik juvenil idiopatik artritte enflamasyon sürecini engeller.

Dozaj/Uygulama yolları: Tosilizumab hastane ortamında, intravenöz yolla uygulanır. Sistemik JİA'da, tosilizumab her 15 günde bir (30 kg'nin üzerindeki çocuklara 8 mg/kg, 30 kg'nin altındaki çocuklara 12 mg/kg) ve genellikle metotreksat veya kortikosteroidlerle birlikte verilir. Poliartiküler sürece sahip, sistemik olmayan juvenil idiopatik artitte tosilizumab her 4 haftada bir (30 kg'nin üzerindeki çocuklara 8 mg/kg, 30 kg'nin altındaki çocuklara 10 mg/kg) verilir.

Yan Etkileri: Genel alerjik reaksiyonlar meydana gelebilir. Tedavinin başka ciddi yan etkileri nadirdir: bazı ciddi enfeksiyonlar, bazı hepatit vakaları ve sistemik JİA hastalarında bazı makrofaj aktivasyon sendromu vakalarını içerir. Karaciğer enzimlerinde (transaminaz) anormallikler ve trombosit veya nötrofil gibi kan hücrelerinde azalmanın yanı sıra lipid oranlarında değişiklikler bazen gözlenir.

Çocuklardaki romatizmal hastalıklardaki başlıca endikasyonları: Bu ilaç kısa süre önce kortikosteroid bağımlı sistemik juvenil idiopatik artrit hastalarında ve ayrıca poliartiküler sürece sahip, metotreksat gibi başka ilaçlara cevap vermeyen çocuklarda juvenil idiopatik artitte kullanılmak üzere onaylanmıştır.

13.3 Piyasada bulunan veya çalışılmakta olan diğer biyolojik ajanlar

Rilonasept (deri altına uygulanan anti IL-1), rituksimab (damar içi infüzyona yönelik anti-CD20), tofasitinib (hap halinde JAK-3 inhibitörü) gibi diğer biyolojikler ve bazı yetişkin romatizmal hastalıklarında kullanılmakta olan diğerleri, çocuklarda ancak deneyseldir. Etkinlik ve güvenliliklerini değerlendirecek çalışmalar ya sürmekte ya da gelecek birkaç yılda başlamak üzeredir. Şu an için çocuklardaki kullanımları hakkında bilgiler çok sınırlıdır.