



[www.printo.it/pediatric-rheumatology/BA/intro](http://www.printo.it/pediatric-rheumatology/BA/intro)

## Medikamentozna Terapija

Verzija

### 13. Biološki lijekovi

Proteklih nekoliko godina došlo je do novih pomaka u liječenju primjenom supstanci poznatih kao biološki lijekovi. Ljekari upotrebljavaju ovaj pojam za lijekovi proizvedene biološkim inženjeringom, koji, za razliku od metotreksata ili leflunomida, primarno djeluju protiv specifičnih molekula (faktor tumorske nekroze ili TNF, interleukin 1 ili 6, antagonisti receptora limfocita T). Biološki lijekovi pokazali su se kao vrlo bitni u blokiranju upalnog procesa tipičnog za JIA-a. Trenutno postoji nekoliko bioloških lijekova od kojih gotovo svi imaju posebno odobrenje za korištenje u bolesnika s JIA-om.

Svi biološki lijekovi su vrlo skupi. Bioslični lijekovi (engl. biosimilars) razvijeni su za nekoliko bioloških lijekova, tako da nakon isteka patenta mogu postati dostupni slični lijekovi po nižoj cijeni.

Općenito su svi biološki lijekovi povezani s povećanim rizikom za infekciju. Stoga je važno da bolesnici/roditelji dobiju sve informacije i da se poduzmu profilaktičke mjere poput vakcinisanja (znajući da se žive, umrtvljene vakcine mogu koristiti samo prije početka liječenja, a druga i za vrijeme liječenja). Obavezno se mora provjeriti i da li je prisutna tuberkuloza (pomoću tuberkulinskog kožnog testa PPD-a) u svih bolesnika u kojih se razmatra biološka terapija. Općenito, kad god se pojavi infektivna bolest, liječenje biološkim lijekovima trebalo bi barem privremeno prekinuti. Ipak, prekid se uvijek treba raspraviti s nadležnim ljekarom u svakom pojedinačnom slučaju.

Za moguću vezu s tumorima, vidite niže poglavlje o anti-TNF-u. Informacije o korištenju bioloških lijekova tokom trudnoće su ograničene, no općenito se može reći da se preporučuje prekinuti s liječenjem; i ovdje se preporučuje procjena svakog pojedinačnog slučaja.

---

Rizici povezani s korištenjem drugih bioloških lijekova slični su onima opisanim uz anti-TNF lijekove; ipak, broj bolesnika liječenih drugim biološkim lijekovima je manji i vrijeme praćenja je kraće. Čini se da su neke komplikacije opažene tijekom liječenja, poput pojave sindroma aktivacije makrofaga u nekih bolesnika, vjerojatnije povezane s osnovnom bolesti (sistemski JIA za sindrom aktivacije makrofaga) nego sa samim liječenjem. Bolne injekcije zbog kojih se prestaje uzimati lijek uglavnom se javljaju uz anakinru. Anafilaktičke reakcije uglavnom se opažaju uz intravenozno davanje lijeka.

### **13.1. Anti-TNF terapija**

Anti-TNF lijekovi selektivno blokiraju TNF, neophodnog posrednika u upalnom procesu. Koriste se samostalno ili zajedno s metotreksatom i efikasni su u većine bolesnika. Njihov učinak je poprilično brz i pokazalo se da su sigurni barem tokom pet godina liječenja (vidjeti poglavlje o sigurnosti niže); ipak, potrebno je duže praćenje kako bi se ustanovile potencijalne dugoročne nuspojave. Biološki lijekovi za JIA, uključujući nekoliko vrsta TNF blokatora, najviše se koriste i bitno se razlikuju u načinu i učestalosti davanja. Etanercept se daje potkožno jednom ili dva puta sedmično, adalimumab subkutano svake druge sedmice i infliximab mjesčnom intravenskom infuzijom. Drugi lijekovi se još uvijek ispituju (npr. glimumab i cetrolizumab pegol).

Općenito gledano, anti-TNF-ovi se koriste za većinu oblika JIA-a uz iznimku sistemskog JIA-a, za koji se obično koriste drugi biološki lijekovi poput anti IL-1 (anakinra i canakinumab) i anti IL-6 (tocilizumab). Perzistentni oligoartritis obično se ne liječi biološkim lijekovima. Kao što je slučaj sa svim lijekovima druge razine, i biološki lijekovi moraju se primjenjivati uz striktni medicinski nadzor.

Svi lijekovi imaju jaki antiupalni efekat koji je prisutan okoliko dugo koliko se prima lijek. Nuspojave se ogledaju uglavnom kao povećana osjetljivost ka infekcijama, posebno tuberkulozi.

Ako postoje dokazi za ozbiljnu infekciju liječenje se treba prekinuti. U nekim rijetkim slučajevima, liječenje se povezivalo s razvojem drugih autoimunih bolesti pored artritisa. Nema dokaza da liječenje može uzrokovati povećanu učestalost raka u djece.

Prije nekoliko godina, Američka Agencija za hranu i lijekove izdala je upozorenje o mogućem povećanju učestalosti tumora (naročito limfoma) povezano s dužim korištenjem ovih lijekova. Ne postoje naučni

---

dokazi da je taj rizik stvaran, a postoje i mišljenja da je sama autoimuna bolest povezana s malim povećanjem učestalosti malignih bolesti (kao što je to u odrasloj dobi). Važno je da ljekari razgovaraju s porodicama o mogućim štetnim i korisnim efektima povezanim s korištenjem ovih lijekova.

Budući da su iskustva s korištenjem TNF inhibitora svježija, još uvijek nedostaje stvarnih podataka o dugoročnoj sigurnosti. Iduće poglavlje opisuje trenutno dostupne anti-TNF lijekove.

### **13.1.1. Etanercept**

**Opis :** Etanercept je blokator TNF receptora, što znači da taj lijek sprečava povezivanje TNF-a s njegovim receptorom na površini upalnih ćelija i stoga blokira ili smanjuje upalni proces koji leži u podlozi juvenilnog idiopatskog artritisa.

**Doziranje/način primjene :** Etanercept se daje u obliku potkožnih injekcija, jednom (0,8 mg/kg do najviše 50 mg sedmično) ili dva puta sedmično (0,4 mg/kg do najviše 25 mg dva puta sedmično); bolesnici, kao i članovi porodice i mogu se naučiti da sami daju injekcije.

**Neželjeni efekti :** Lokalne reakcije (crvenilo, svrbež, otok) mogu se pojaviti na mjestu davanja injekcije, no obično su blage i kratko traju.

**Glavne indikacije u dječijoj reumatologiji :** Juvenilni idiopatski artritis s poliartikularnim tokom u djece koja nisu odgovorila na druge lijekove poput metotreksata. Koristi se (do danas bez jasnih dokaza) i za liječenje uveitisa povezanog s JIA-om u slučaju da metotreksat i lokalno liječenje kortikosteroidima nisu dovoljni.

### **13.1.2. Infliximab**

**Opis :** Infliksimab je himeričko (dio lijeka napravljen je iz mišjeg proteina) monoklonalno antitijelo. Monoklonalna antitijela vežu se na TNF te stoga blokiraju ili smanjuju upalni proces koji leži u podlozi juvenilnog idiopatskog artritisa.

**Doziranje/način primjene :** Infliksimab se daje intravenozno u bolničkim uslovima, obično svakih 8 sedmica (6 mg/kg prilikom svake infuzije), zajedno s metotreksatom, kako bi se smanjile nuspojave.

**Neželjeni efekti:** Tokom infuzije može doći do alergijskih reakcija koje mogu biti od blagih (kratkoća daha, crvenilo kože, svrbež) i lako lječivih do ozbiljnih alergijskih reakcija s hipotenzijom (snižavanjem

---

krvnog pritiska) i povećanim rizikom za šok. Navedene alergijske reakcije češće su tokom prve infuzije i događaju se zbog imunološke reakcije na dio molekule koji je mišjeg porijekla. Ako dođe do alergijske reakcije prekida se primjena lijeka. Korištenje nižih doza lijeka (3 mg/kg infuzije), mada učinkovito, obično se povezuje s većom učestalošću neželjenih reakcija koje također mogu biti ozbiljne.

**Glavne indikacije u dječijoj reumatologiji :** Infliksimab nije odobren za juvenilni idiopatski artritis i koristi se bez odobrenja (što znače da nema indikacije za korištenje u juvenilnom idiopatskom artritisu na uputama za liječenje).

### **13.1.3. Adalimumab :**

**Opis :** Adalimumab je humano monoklonalno antitijelo. Monoklonalna antitijela vežu se za TNF te stoga blokiraju ili smanjuju upalni proces koji leži u podlozi juvenilnog idiopatskog artritisa.

**Doziranje/način primjene:** Primjenjuje u obliku potkožnih injekcija svake 2 sedmice (24 mg/kvadratnom metru po injekciji do najviše 40 mg po injekciji), obično zajedno s metotreksatom.

**Neželjeni efekti :** Lokalne reakcije (crvenilo, svrbež, otok) mogu se pojaviti na mjestu davanja injekcije, no obično su blage i kratko traju.

**Glavne indikacije u dječijoj reumatologiji :** Juvenilni idiopatski artritis s poliarтикуlarnim tokom u djece koja nisu odgovorila na druge lijekove poput metotreksata. Koristi se (do danas bez jasnih dokaza) i za liječenje uveitisa povezanog s JIA-om u slučaju da metotreksat i lokalno liječenje kortikosteroidima nisu dovoljni.

## **13.2. Drugi biološki lijekovi :**

### **13.2.1. Abatacept**

**Opis :** Abatacept je lijek s drugačijim mehanizmom djelovanja, usmjerenim protiv molekule (CTL4lg) važne za aktivaciju bijelih krvnih ćelija koje se nazivaju limfociti T. Trenutno se može koristiti za liječenje djece s poliartritisom koja ne odgovaraju na metotreksat ili druge biološke lijekove.

**Doziranje/način primjene :** Abatacept se daje intravenski u bolničkim uslovima, mjesečno (10 mg/kg u svakoj infuziji), zajedno s metotreksatom, kako bi se smanjile nuspojave. Potkožna primjena

---

abatacepta trenutno se ispituje za istu indikaciju.

**Neželjeni efekti :** No danas nisu opažene nikakve veće nuspojave.

**Glavne indikacije u dječijoj reumatologiji :** Juvenilni idiopatski artritis s poliartrikularnim tokom u djece koja nisu odgovorila na druge lijekove poput metotreksata ili anti-TNF lijekova.

### **13.2.2. Anakinra**

**Opis :** Anakinra je rekombinirani oblik prirodne molekule (antagonist IL-1 receptora) koji interferira s djelovanjem IL-1 kako bi se inhibirao upalni proces, posebno u sistemskom juvenilnom idiopatskom artritisu i autoinflamatornim sindromima poput periodičnog febrilnog stanja povezane s kriopirinom (CAPS-a).

**Doziranje/način primjene :** Anakinra se primjenjuje u obliku potkožnih injekcija svakodnevno (obično 1 do 2 mg/kg do 5 mg/kg u neke djece male težine s teškim fenotipom, rijetko više od 100 mg dnevno u svakoj injekciji) u sistemskom juvenilnom idiopatskom artritisu.

**Neželjeni efekti :** Lokalne reakcije (crvenilo, svrbež, otok) mogu se pojaviti na mjestu davanja injekcije, no obično su blage i kratko traju. Teške neželjene reakcije na liječenje su rijetke; uključuju neke teške infekcije, neke slučajeve hepatitisa i, u bolesnika s sistemskim JIA-om, neke slučajeve sindroma aktivacije makrofaga.

**Glavne indikacije u dječijoj reumatologiji :** Lijek je indiciran za bolesnike s periodičnom febrilnim stanjem povezanom s kriopirinom (CAPS-om) nakon druge godine života. Često se koristi bez odobrenja (što znači da nema indikacije za liječenje) u bolesnika s sistemskim juvenilnim idiopatski artritisom koji je ovisan o kortikosteroidima i u nekim drugim autoinflamatornim bolestima.

### **13.2.3. Canakinumab**

**Opis :** Canakinumab je monoklonalno antitijelo druge generacije specifično za molekulu koja se naziva interleukin 1 (IL1) i stoga inhibira upalni proces, posebno u sistemskom juvenilnom idiopatskom artritisu i autoinflamatornim sindromima, poput periodičnog febrilnog sindroma povezane s kriopirinom (CAPS-a).

**Doziranje/način primjene :** Canakinumab se primjenjuje u obliku potkožnih injekcija svakog mjeseca (4 mg/kg u svakoj injekciji) u

---

sistemskom juvenilnom idiopatskom artritisu.

**Neželjeni efekti :** Lokalne reakcije (crvenilo, svrbež, otok) mogu se pojaviti na mjestu davanja injekcije, no obično su blage i kratko traju.

**Glavne indikacije u dječijoj reumatologiji** Nedavno je odobreno korištenje lijeka u bolesnika sa sistemskim juvenilnom idiopatskim artritisom koji su ovisni o kortikosteroidima i u djece s periodičnom febrilnim stanjem povezanom s kriopirinom (CAPS-om).

#### **13.2.4. Tocilizumab**

**Opis :** Tocilizumab je monoklonalno antitijelo specifično za receptor molekule koja se naziva interleukin 6 (IL6); inhibira upalni proces, posebno u sistemskom juvenilnom idiopatskom artritisu.

**Doziranje/način promjene :** Tocilizumab se daje intravenozno u bolničkim uslovima. U sistemskom JIA, tocilizumab se primjenjuje svakih 15 dana (8 mg/kg u djece teže od 30 kg ili 12 mg/kg u djece lakše od 30 kg), obično zajedno s metotreksatom ili kortikosteroidima. U ne-sistemskom JIA s poliartikularnim tokom, tocilizumab se primjenjuje svake 4 sedmice (8 mg/kg u djece teže od 30 kg ili 10 mg/kg u djece lakše od 30 kg).

**Neželjeni efekti :** Može doći do alergijskih reakcija. Druge teže neželjene reakcije na liječenje su rijetke; uključuju neke teške infekcije, neke slučajeve hepatitisa i, u bolesnika sa sistemskim JIA, neke slučajeve sindroma aktivacije makrofaga. Ponekad se opažaju abnormalnosti jetrenih enzima (transaminaza) i smanjenje broja bijelih krvnih ćelija (neutrofila) ili trombocita, kao i promjene u koncentraciji lipida.

**Glavne indikacije u dječijoj reumatologiji:** Nedavno je odobreno korištenje lijeka u bolesnika s sistemskim juvenilnim idiopatskim artritisom koji su ovisni o kortikosteroidima i u djece s poliartikularnim tokom juvenilnog idiopatskog artritisa koja nisu odgovorila na druge lijekove poput metotreksata.

#### **13.3. Drugi biološki lijekovi koji su dostupni ili se ispituju**

Postoje drugi biološki lijekovi poput rilonacepta (anti IL-1 za potkožnu primjenu), rituximab-a (anti-CD20 za intravensku infuziju), tofacitiniba (JAK-3 inhibitor u obliku tablete) i drugi koji se trenutno koriste za liječenje nekih odraslih bolesnika s reumatskim bolestima i samo

---

eksperimentalno u djece. Trenutno su u toku ili će početi u skorijoj budućnosti ispitivanja koja imaju za cilj procijeniti njihovu efikasnost i sigurnost u djece. U ovom trenutku dostupno je vrlo malo informacija o njihovom korištenju kod djece.