



www.printo.it/pediatric-rheumatology/CN/intro

药物治疗

第几版本2016

13. 生物制剂

在过去的几年，生物制剂带来了新的治疗前景。这种通过生物工程生产的药品，其不同于甲氨蝶呤或来氟米特，它主要针对特定的分子（肿瘤坏死因子TNF，白介素1或6，T细胞受体拮抗剂）来起作用。生物制剂已成为阻断炎症进程的重要手段，如抑制JIA中的典型炎症反应。现在有多种生物制剂已被明确获准用于治疗JIA。

所有的生物制剂都是非常昂贵的。已出现了一些生物制剂的仿制药，所以在专利期过后，可以使用较便宜的仿制药物。

大体上所有的生物制剂都会使感染的风险增加。因此，向病人/父母强调预防措施是非常重要的，如接种疫苗（减毒活疫苗只建议在开始治疗前接种，而其他疫苗接种可以在治疗过程中进行）。结核病筛查（结核菌素试验或PPD）对考虑应用生物制剂的病人是必须要做的。一般情况下，每当感染发生时，至少应暂时中断生物制剂的治疗。然而，停药应是医生在基于病人个体情况而决定的。

对于其与肿瘤的可能的相关性，见下文抗肿瘤坏死因子的部分。

对怀孕期间生物制剂使用的信息有限，但一般情况下，建议停止使用；此外，推荐进行个体化评估。

使用其它生物制剂的风险可能与那些抗TNF治疗所产生的风险是类似的；然而，接受生物制剂治疗的病人的数目较少且随访时间较短。治疗观察到一些并发症，如发生在巨噬细胞活化综合征的一些患者中，似乎更可能与基础疾病（JIA全身型导致的巨噬细胞活化综合征）有关，而不是治疗本身。由于注射疼痛导致治疗中断的主要是在阿那白滞素治疗中。过敏反应的观察主要在静脉治疗中。

13.1 TNF拮抗剂

抗TNF药物选择性阻断肿瘤坏死因子，其是在炎症过程起主要作用的分子。它们单独应用或与甲氨蝶呤联合应用，对大多数患者是有效的。其快速起效，在几年的治疗中已被证明安全性好（见下文药物安全部分）；然而，需要较长的随访来监测潜在的长期副作用。用于治疗JIA的生物制剂是被最广泛使用的，包括几种类型的TNF阻断剂，它们的主要区别是在给药方法和给药频率的不同。依那西普是皮下给药，每周一次或两次，阿达木单抗也是皮下注射，每2周1次，英夫利昔单抗是静脉给药每月输注1次。其他药物则仍在研究中（例如戈利木单抗和赛妥珠单抗）。

在一般情况下，抗肿瘤坏死因子被用于多数JIA分型，除了全身型JIA使用其他生物制剂，例如抗IL-1（阿那白滞素和卡那单抗）和抗IL-6（托珠单抗）。持续的少关节炎通常不使用生物制剂。如同所有的二线药物，生物制剂必须在严格的医生控制下使用。

所有的药物都有强效的抗炎作用，并且在用药期间持续存在。主要的副作用是更易患感染，特别是结核感染。

一旦有严重感染的证据，就要停药。在一些罕见的情况下，生物制剂可能和除关节炎外的其他自身免疫性疾病的发生有关。到目前为止，没有证据表明这些药物会导致儿童癌症发病率升高。

几年前，美国食品和药品监督管理局发布了一项警告，长期应用生物制剂可能增加患肿瘤的风险（尤其是淋巴瘤）。目前没有科学证据表明，这种风险是真实的。也有观点认为，自身免疫性疾病的患者本身患恶性肿瘤的机率就是稍高的（成人也是如此）。医生与家属对关于使用这些药物有关的风险和益处进行讨论是很重要的。

目前关于TNF抑制剂的经验都是近期的，尚缺乏真正长期的安全性数据。下一节描述当前可用的抗TNF制剂。

13.1.1 依那西普

概述 依那西普是一种TNF受体阻滞剂，该药物可阻断TNF与其炎症细胞表面受体的连接，由此阻断或降低炎症过程，炎症进程是幼年特发性关节炎的基础。

剂量/用法 依那西普是通过皮下注射给药，每周1次（0.8mg/kg

，最大50mg/周）或每周2次（0.4mg/kg

，最大25mg，每周2次）；可以教会病人和家长自己注射。

副作用 在注射部位可能发生局部反应（红斑、瘙痒、肿胀），但常轻微，且短期消失。

儿科风湿性疾病主要适应症 其他药物如甲氨蝶呤无效的幼年特发性关节炎多关节型的患儿。它已被用于（没有明确的证据）治疗JIA相关的葡萄膜炎，如果甲氨蝶呤和局部类固醇治疗无效时。

13.1.2 英夫利昔单抗

概述 英夫利昔单抗是嵌合的单克隆抗体（部分是从小鼠蛋白质中提取的）。单克隆抗体连接到肿瘤坏死因子，从而阻止或减少炎症过程，而炎症反应是幼年特发性关节炎的基础

剂量/用法 英夫利昔单抗需要在医院内静脉输注，通常是每8周1次（每次6mg/kg

），并与甲氨蝶呤联用以减轻副作用。

副作用 输液过程中可能发生过敏反应，轻者（气短、皮疹、瘙痒）容易治疗，严重的过敏反应可伴有低血压和休克的风险。过敏反应常常发生在第一次输液后，是人体针对药物分子中的鼠源性成分的免疫反应。如果发生过敏反应，应停止用药。小剂量（3mg/kg/次）应用，尽管有效，但通常与严重不良事件发生频率的增加有关。

儿科风湿性疾病主要适应症 英夫利昔单抗未获准应用于幼年特发性关节炎，目前是超说明书用药（即说明书上未显示可以用于幼年特发性关节炎）。

13.1.3 阿达木单抗

概述 阿达木单抗是一种人源性单克隆抗体。单克隆抗体连接到肿瘤坏死因子，从而阻止或减少炎症过程，而炎症反应是幼年特发性关节炎的发病基础

剂量/用法

此药物需皮下注射给药，每2周1次（24mg/m²/次至最大40mg/次），通常与甲氨蝶呤联用。

副作用 在注射部位可能发生局部反应（红斑、瘙痒、肿胀），但常轻微，且短期消失。

儿科风湿性疾病主要适应症 对甲氨蝶呤等其他药物无效的幼年特发性关节炎多关节型的患儿。它已被用于（没有明确的证据）治疗JIA相关的葡萄膜炎，当甲氨蝶呤和局部类固醇治疗无效时。

13.2 其他生物制剂

13.2.1 阿巴西普

概述 阿巴西普是一种有不同作用机制的生物制剂，其精确作用于T淋巴细胞活化中一种重要的分子（CTL4lg），其可以被用来治疗对甲氨喋呤或其他生物制剂无效的多关节炎患者。

剂量/用法 阿巴西普需要在医院内静脉给予，通常是每月1次（6mg/kg/次），并与甲氨喋呤联用以减轻副作用。皮下注射的阿巴西普正在研究中。

副作用 到目前为止，未见明显副作用。

儿科风湿性疾病主要适应症

对甲氨喋呤或抗TNF等药物无效的幼年特发性关节炎多关节型的患儿。

13.2.2 阿那白滞素

概述 阿那白滞素是天然分子的重组（IL-1受体拮抗剂），其干扰IL-1的功能，从而抑制炎症过程，特别是在幼年特发性关节炎全身型和自身炎症性疾病如冷吡啉相关周期性综合征（CAPS）。

剂量/用法 阿那白滞素在幼年特发性关节炎全身型需每日皮下注射（通常1-2mg/kg，在一些低体重有严重临床表现的儿童可增加为5mg/kg，很少超过每日100mg）。

副作用 在注射部位可能发生局部反应（红斑、瘙痒、肿胀），但常轻微，且短期消失。严重不良事件少见，包括一些严重感染，肝炎，一些全身型JIA病人可能发生巨噬细胞活化综合征。

儿科风湿性疾病主要适应症 此药可用于2岁以上的冷吡啉相关周期性综合征（CAPS）。通常超说明书用药（即说明书上未显示的适应症）用于依赖糖皮质激素的幼年特发性关节炎全身型，及其他自身炎症性疾病。

13.2.3 卡那单抗

概述 卡那单抗是第二代抗白介素1(IL1)单克隆抗体，从而抑制炎症过程，特别是全身型幼年特发性关节炎和自身炎症性疾病综合征，如冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)。

剂量/用法 卡那单抗为皮下注射给药，每月1次（4mg/kg/次），用于全身型幼年特发性关节炎。

副作用 在注射部位可能发生局部反应（红斑、瘙痒、肿胀），但常轻微，且短期消失。

儿科风湿性疾病主要适应症 此药物最近获得批准用于皮质激素依赖的全身型幼年特发性关节炎患儿和冷吡啉相关周期性综合征(CAPS)患儿。

13.2.4 托珠单抗

概述 托珠单抗是一种抗白介素6（IL6）受体的单克隆抗体，能抑制炎症过程，尤其是全身型幼年特发性关节炎。

剂量/用法 托珠单抗需要在医院内静脉给药。在全身型JIA的患儿，每15天给药1次（体重大于30kg，为8mg/kg；体重小于30kg，为12mg/kg），且通常和甲氨喋呤或糖皮质激素联合用药。在非全身型的多关节症状的患儿，托珠单抗每4周应用1次（体重大于30kg的，为8mg/kg；体重小于30kg的，为10mg/kg）。

副作用 一般可能发生过敏反应。严重不良事件少见，包括一些严重感染，肝炎，在全身型JIA中一些病人可能发生巨噬细胞活化综合征。有时可出现肝酶异常(转氨酶)和白细胞减少，如血小板和中性粒细胞等，以及血脂水平的变化。

儿科风湿性疾病主要适应症 此药物最近获得批准用于皮质激素依赖的全身型幼年特发性关节炎患儿和对如甲氨喋呤等其他药物无效的多关节炎JIA。

13.3其他可用的生物制剂或正在研究中的生物制剂

其他生物制剂如列洛西普（皮下注射的抗白介素1），利妥昔单抗(静脉输液抗CD20)，托法替尼(丸剂的JAK-3抑制剂)和其他一些用于治疗成人风湿性疾病的生物制剂，只实验性的应用于儿童。评价这些药物的疗效和安全性的研究正在进行中或将在未来几年内开始。目前，儿童应用这些药物的资料非常有限。