



<https://www.printo.it/pediatric-rheumatology/DK/intro>

## Medicinsk Behandling

Version af 2016

### 13. Biologiske lægemidler

Nye perspektiver er blevet indført i de sidste par år med stoffer, kendt som biologiske midler. Læger bruger denne betegnelse for lægemidler fremstillet ved biologiske teknik, som i modsætning til methotrexat eller leflunomid, primært er rettet mod specifikke molekyler (tumornekrosefaktor eller TNF, interleukin 1 eller 6, T-celle-receptor-antagonist). Biologiske præparater er blevet identificeret som vigtige midler til at blokere den inflammatoriske proces, der er typisk for JIA. Der er nu flere biologiske midler, som næsten alle er godkendt til brug ved JIA.

Biologiske midler er alle meget dyre. Biosimilars er blevet udviklet for flere af disse behandlinger. Så efter at patentet for de oprindelige biologiske midler er udløbet, kan lignende stoffer med en lavere pris blive tilgængelige.

Generelt er biologiske præparater alle forbundet med en øget risiko for infektion. Derfor er det vigtigt at informere patient / forældre om profylaktiske foranstaltninger, såsom vaccinationer (velvidende, at levende svækkede vacciner kun anbefales, før du starter behandlingen, mens andre vaccinationer vil kunne udføres under behandlingen). Screening for tuberkulose (tuberkulose hudtest eller PPD) er også obligatorisk til patienter, hvor biologisk behandling overvejes. Generelt, når en infektion opstår, bør behandlingen med et biologisk middel midlertidigt afbrydes. Dog bør seponering altid drøftes med den behandelende læge fra sag til sag.

For den mulige sammenhæng med tumorer, se afsnittet om anti-TNF nedenfor.

Der er kun begrænset viden om brugen af biologiske stoffer under graviditet, men det anbefales generelt at stoppe brugen af medicinen;

---

men igen kræver det individuel vurdering fra sag til sag. Risici forbundet med anvendelsen af andre biologiske lægemidler kan ligne dem, der diskuteres for anti-TNF behandlinger; dog er antallet af patienter i behandling mindre og observationsperioden er kortere. Nogle komplikationer observeret på behandlingen, såsom forekomsten af makrofag aktiverings syndrom, synes at være mere relateret til den underliggende sygdom (systemisk JIA for makrofagaktivering syndrom) end til selve behandlingen. Smertefulde injektioner, der fører til behandlingsophør, er primært set med anakinra. Anafylaktiske reaktioner er hovedsageligt observeret ved infusionsbehandlinger.

### **13.1 Anti-TNF præparater**

Anti-TNF lægemidler blokerer selektivt TNF, en væsentlig mediator af den inflammatoriske proces. De anvendes alene eller sammen med methotrexat og er effektive hos de fleste patienter. Deres virkning er ganske hurtig og deres sikkerhed er blevet vist at være god i det mindste for nogle få års behandling (se afsnittet om sikkerhed nedenfor); imidlertid er længere opfølgning nødvendig for at etablere potentielle langsigtede bivirkninger. Biologiske midler til JIA, herunder flere typer af TNF-blokkere, er de mest anvendte, og de adskiller sig i vid udstrækning med hensyn til virkemåden og hyppigheden af indgivelse. Etanercept administreres subkutant (indsprøjtninger i huden) en gang eller to gange om ugen, adalimumab subkutant hver 2. uge og infliximab med intravenøse (i blodkar) månedlige infusioner. Andre er stadig under afprøvning (f.eks golimumab og Certolizumab Pegol).

Generelt anvendes anti-TNF til de fleste JIA kategorier med undtagelse af systemisk JIA, hvor der normalt anvendes andre biologiske midler, såsom anti-IL-1 (anakinra og canakinumab) og anti-IL-6 (tocilizumab). Vedvarende fåledsgigt behandles normalt ikke med biologiske midler. Som det er tilfældet for megen anden medicinsk behandling, skal biologiske midler administreres under streng medicinsk kontrol. Alle lægemidlerne har en kraftig anti-inflammatorisk virkning, der varer så længe de administreres. Bivirkninger er primært en større modtagelighed for infektioner især tuberkulose. Tegn på alvorlige smitsomme infektioner bør føre til seponering af lægemidlet. I nogle sjældne tilfælde er behandling blevet forbundet med udvikling af andre autoimmune sygdomme end gigtsygdomme.

---

Der er ingen beviser for, at behandlingen kan medføre en højere forekomst af kræft hos børn.

For flere år siden, udstedte Lægemiddelstyrelsen en advarsel om mulige stigning i tumorer (især lymfomer) i forbindelse med længere brug af disse lægemidler. Der er ikke noget videnskabeligt bevis for, at denne risiko er reel, selv om det også er blevet påpeget, at den autoimmune sygdom i sig selv er forbundet med en lille stigning i antallet af malignitet (der forekommer hos voksne). Det er vigtigt, at lægerne med familierne diskuterer risiko og fordele i forbindelse med brugen af disse lægemidler.

Da erfaring med TNF- hæmmere er af nyere dato, mangler reelle, langsigtede sikkerhedsdata stadig. Det næste afsnit beskriver de anti-TNF præparater, der findes i øjeblikket.

### **13.1.1 Etanercept**

**Beskrivelse** Etanercept er en TNF-receptor blokker, hvilket betyder, at lægemidlet forhindrer forbindelsen mellem TNF og dens receptor på cellerne i inflammation og derved blokerer eller nedsætter inflammationsprocessen, som er grundlaget for juvenil idiopatisk arthritis.

**Dosis/administrationsmåde** Etanercept administreres ved subkutan injektion, enten ugentligt (0,8 mg / kg - maksimalt 50 mg / uge) eller to gange om ugen (0,4 mg / kg, højst 25 mg - 2 gange om ugen); patienter samt familiemedlemmer kan blive undervist til selv at administrere deres injektioner.

**Bivirkninger** Lokale reaktioner (rødme , kløe , hævelse ) på injektionsstedet kan forekomme, men er normalt af kort varighed og mild intensitet.

**Hovedindikationer i børnereumatologien** Juvenil idiopatisk artrit med polyartikulært forløb hos børn, som ikke har responderet på andre lægemidler, såsom methotrexat. Det har været brugt (uden klar dokumentation) til behandling af JIA associeret uveitis når methotrexat og steroiddråber er utilstrækkelige.

### **13.1.2 Infliximab**

**Beskrivelse** Infliximab er et kimært (del af lægemidlet er afledt fra muse -protein) monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer bundet til

---

TNF blokerer derved eller reducerer den inflammatoriske proces, der er grundlaget for juvenil idiopatisk arthritis.

**Dosis/administrationsmåde** Infliximab indgives intravenøst på hospitalet, som regel hver 8. uge (6 mg / kg ved hver infusion) og samtidig med methotrexat for at mindske dets bivirkninger.

**Bivirkninger** Under infusionen, kan der forekomme allergiske reaktioner, der spænder fra milde reaktioner (åndenød, rødt hududslæt, kløe), som er lette at behandle, til alvorlige allergiske reaktioner med hypotension (sænkning af blodtryk) og risiko for shock. Disse allergiske reaktioner forekommer oftere efter de første infusioner og skyldes en immunisering mod den del af molekylet, som er af museoprindelse. Hvis en allergisk reaktion forekommer, skal brugen af stoffet stoppes.

Anvendelsen af en lavere dosis (3 mg / kg / infusion), skønt effektivt, er normalt forbundet med en højere frekvens af bivirkninger, der også kan være alvorlige.

**Hovedindikationer i børnereumatologien** Infliximab er ikke godkendt til juvenil idiopatisk artrit og bruges off-label (dvs. der er ingen indikation til brug i juvenil idiopatisk arthritis).

### 13.1.3 Adalimumab

**Beskrivelse** Adalimumab er et humant monoklonalt antistof. Monoklonale antistoffer binder sig til TNF for derved at blokere eller reducere den inflammatoriske proces, der er grundlaget for juvenil idiopatisk arthritis.

**Dosis/administrationsmåde** Det administreres som en subkutan injektion hver 2. uge (24 mg / kvadratmeter per injektion op til et maksimum på 40 mg per injektion), sædvanligvis sammen med methotrexat.

**Bivirkninger** Lokale reaktioner (røde pletter, kløe, hævelse) på injektionsstedet kan forekomme, men er normalt af kort varighed og mild intensitet.

**Hovedindikationer i børnereumatologien** Juvenil idiopatisk artrit med polyartikulært forløb hos børn, som ikke har responderet på andre lægemidler såsom methotrexat. Det har været brugt (uden klar dokumentation) til behandling af JIA associeret uveitis når methotrexat og steroiddråber er utilstrækkelige.

---

## 13.2 Andre biologiske præparater

### 13.2.1 Abatacept

**Beskrivelse** Abatacept er et stof med en anden virkningsmekanisme rettet mod et molekyle (CTL4Ig), som er vigtigt for aktivering af hvide blodlegemer kaldet T-lymfocytter. I øjeblikket kan det anvendes til at behandle børn med polyarthritis, der ikke responderer tilstrækkeligt på methotrexat eller andre biologiske midler.

**Dosis/administrationsmåde** Abatacept indgives intravenøst på sygehus 1 gang per måned (10 mg / kg ved hver infusion) og gives oftest sammen med methotrexat. Abatacept kan gives subkutant, dvs i huden hos voksne, undersøgelser med henblik på subkutan behandling hos børn er i gang.

**Bivirkninger** Ingen større bivirkninger er blevet observeret til dato.

**Hovedindikationer i børnereumatologien** Juvenil idiopatisk artrit med polyartikulært forløb hos børn, som ikke har reageret på andre lægemidler, såsom methotrexat eller anti -TNF behandling.

### 13.2.2 Anakinra

**Beskrivelse** Anakinra er den rekombinante version af et naturligt molekyle (IL-1-receptor antagonist), som influerer på virkningen af IL - 1 til at hæmme den inflammatoriske proces, især ved systemisk juvenil idiopatisk artrit og autoinflammatorisk syndromer såsom kryopyrin-associerede periodiske syndromer (CAPS).

**Dosis/administration** Anakinra indgives subkutant hver dag (sædvanligvis 1 til 2 mg / kg, op til 5 mg / kg til nogle børn med en alvorlig fænotype, sjældent mere end 100 mg per dag på hver daglig infusion) til systemisk juvenil idiopatisk artrit.

**Bivirkninger** Lokale reaktioner (røde pletter, kløe , hævelse) på injektionsstedet kan forekomme, men er normalt af kort varighed og mild intensitet. Alvorlige bivirkninger til behandlingen er sjældne; de omfatter nogle alvorlige infektioner, nogle tilfælde af leverbetændelse og hos systemiske JIA-patienter, nogle tilfælde af makrofagaktivering syndrom.

**Hovedindikationer i børnereumatologien** Stoffet er indiceret til patienter med kryopyrin-associerede periodiske syndromer (CAPS) efter det fyldte 2. leveår. Det bruges ofte off-label (dvs. der er ingen indikation for behandling) til systemiske gigtpatienter, der er afhængige

---

af binyrebarkhormon og i nogle andre autoinflammatorisk sygdomme.

### 13.2.3 Canakinumab

**Beskrivelse** Canakinumab er et 2. generations monoklonalt antistof specifikt for et molekyle kaldet interleukin 1 (IL-1) og hæmmer derfor inflammationsprocessen, navnlig ved systemisk juvenil idiopatisk artrit og autoinflammatoriske syndromer såsom kryopyrin-associerede periodiske syndromer (CAPS).

**Dosis/administrationsmåde** Canakinumab indgives subkutant hver måned (4 mg / kg ved hver injektion) til systemisk juvenil idiopatisk artritis.

**Bivirkninger** Lokale reaktioner (røde pletter, kløe, hævelse) på injektionsstedet kan forekomme, men er normalt af kort varighed og mild intensitet.

**Hovedindikationer i børnereumatologien** Medicinen er for nylig godkendt til anvendelse til systemiske gigtpatienter, der er binyrebarkhormon afhængige og hos børn med kryopyrin -associerede periodiske syndromer (CAPS).

### 13.2.4 Tocilizumab

**Beskrivelse** Tocilizumab er et monoklonalt antistof specifikt for receptoren af et molekyle kaldet interleukin 6 (IL-6); det hæmmer den inflammatoriske proces især ved systemisk juvenil idiopatisk artritis.

**Dosis/administrationsmåde** Tocilizumab gives intravenøst på hospital. Ved systemisk JIA gives tocilizumab hver 15. dag (8 mg / kg hos børn, der vejer mere end 30 kg eller 12 mg / kg til børn, der vejer mindre end 30 kg) og som regel sammen med methotrexat eller kortikosteroider. Til ikke-systemisk JIA med polyartikulært forløb gives tocilizumab hver 4. uge ( 8 mg / kg til børn, der vejer mere end 30 kg eller 10 mg / kg til børn, der vejer mindre end 30 kg).

**Bivirkninger** Der kan forekomme generelle allergiske reaktioner. Andre alvorlige bivirkninger i behandlingen er sjældne; de omfatter nogle alvorlige infektioner, nogle tilfælde af leverbetændelse og ved systemiske JIA-patienter, nogle tilfælde af makrofagaktivering syndrom. Påvirkning af leverenzymen (transaminase) og reduktion af hvide blodlegemer såsom blodplader og neutrofile samt ændringer i lipidniveauer ses undertiden.

---

**Hovedindikationer i børnereumatologien** Medicinen er for nylig godkendt til brug til systemiske gigtpatienter som er corticosteroid-afhængig, og også til juvenil idiopatisk artrit med polyartikulært forløb hos børn, som ikke har responderet på andre lægemidler såsom methotrexat.

### **13.3 Andre biologiske midler til rådighed eller under afprøvning**

Der er andre biologiske lægemidler såsom rilonacept (anti -IL-1 til subkutan administration), rituximab (anti -CD20 til intravenøse infusioner), tofacitinib (JAK - 3 inhibitor som en pille) og andre, som bliver brugt i behandlingen af nogle voksne reumatiske sygdomme og kun eksperimentelt hos børn. Undersøgelser for at vurdere deres effekt og sikkerhedsprofil er undervejs eller vil påbegynde i de næste par år. På nuværende tidspunkt er der meget begrænsede oplysninger om deres anvendelse til børn.