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

Gyógyszeres Kezelés

Verzió 2016

13. Biológiai szerek

Az elmúlt néhány évben új perspektívákat nyitottak a biológiai szereknek nevezett hatóanyagok. Az orvosok azokra a gyógyszerekre használják ezt a kifejezést, amelyeket biológiai úton fejlesztenek ki, és amelyek a metotrexátttal vagy a leflunomiddal ellentétben elsősorban konkrét molekulák (a tumornekrózis faktor – TNF –, az interleukin-1 vagy -6, vagy egy T-sejt-receptor-antagonista) ellen irányulnak. A biológiai szerekről kimutatták, hogy fontos szerepet játszanak a JIA-ra jellemző gyulladásos folyamat gátlásában. Ma már számos biológiai szer létezik, amelyek majdnem mindegyikét engedélyezték kifejezetten a JIA kezelésére.

A biológiai szerek mind nagyon drágák. Ezeknek a szereknek a kiváltására fejlesztették ki az úgynevezett biohasonló vagy biológiailag hasonló szereket, hogy a szabadalom lejárta után hasonló, de olcsóbb hatóanyagok válhassanak elérhetővé.

Általánosságban elmondható, hogy a biológiai szerek mindegyike fokozott fertőzésveszéllyel jár. Ezért mindenképpen fontos a betegek/szüleik tájékoztatása és a megelőző intézkedések megtétele, például védőoltások adása (szem előtt tartva, hogy az élő attenuált vakcinák csak a kezelés megkezdése előtt javasoltak, míg a többi védőoltás a kezelés ideje alatt is beadható). Tuberkulózis-szűrővizsgálat (tbc-bőrteszttel vagy PPD teszttel) szintén kötelező azoknál a betegeknél, akiknél biológiai kezelést terveznek. Általános szabály, hogy fertőzés esetén a biológiai szerrel végzett terápiát legalább átmenetileg fel kell függeszteni. A kezelés felfüggesztését azonban minden egyes esetben meg kell beszélni a kezelőorvossal.

A biológiai szerek és a daganatos betegségek közötti esetleges összefüggéseket lásd alább az anti-TNF szerekről szóló részben.

Kevés adat áll rendelkezésre a biológiai szerek terhesség alatti alkalmazásáról, azonban általánosságban javasolt az ilyen szerek használatának abbahagyása; itt is mindig érdemes megvizsgálni az adott esetet.
Az egyéb biológiai szerek használatával kapcsolatos kockázatok hasonlóak lehetnek az anti-TNF kezeléseknél ismertetett kockázatokhoz; a kezelt betegek száma azonban kisebb, és az utánkövetés rövidebb ideig tart. A kezelés során megfigyelt szövődmények némelyike, például egyes betegeknél a makrofágaktivációs szindróma kialakulása valószínűleg inkább a mögöttes betegséggel (szisztémás JIA), semmint magával a kezeléssel függ össze. Az injekció okozta fájdalom, amely a kezelés megszakításához vezethet, leginkább az anakinra adásakor figyelhető meg. Anafilaxiás reakciók főként intravénás kezeléskor jelentkeztek.

13.1 Anti-TNF szerek

Az anti-TNF szerek szelektíven gátolják a TNF-et, a gyulladásos folyamat egyik lényeges közvetítő anyagát. Ezeket a szereket önmagukban vagy metotrexáttal kombinálva alkalmazzák, és azok a legtöbb betegnél hatásosak. A hatásuk egészen rövid idő elteltével jelentkezik, biztonságosságuk pedig megfelelőnek bizonyult, legalábbis néhány évig tartó kezelés tekintetében (lásd a biztonságossággal kapcsolatos részt alább); ugyanakkor, hosszabb utánkövetésre van szükség ahhoz, hogy meg lehessen állapítani az esetleges hosszú távú mellékhatásaikat. A JIA kezelésére szolgáló biológiai szereket, köztük a TNF-gátlók több típusát a legszélesebb körben alkalmazzák, és ezek a szerek nagymértékben különböznek egymástól az alkalmazás módja és gyakorisága tekintetében. Az etanerceptet szubkután (bőr alá adott) injekcióban kell adni hetente egyszer vagy kétszer, az adalimumabot szintén szubkután 2 hetente, míg az infliximabot intravénás infúzióban havonta. Több ilyen szer (pl. a golimumab és a certolizumab pegol) még vizsgálat alatt áll.
Általánosságban elmondható, hogy az anti-TNF szereket a JIA legtöbb típusánál alkalmazzák, a szisztémás változat kivételével, amelynek kezelésére normális esetben más biológiai szereket használnak, így például anti-IL-1-et (anakinrát és canakinumabot) és anti-IL-6-ot (tocilizumabot). A tartós oligoartritiszt rendszerint nem kezelik biológiai szerekkel. Mint minden másodvonalbeli gyógyszert, a biológiai szereket

is csak szigorú orvosi ellenőrzés mellett lehet alkalmazni.
Mindegyik szernek erős gyulladáscsökkentő hatása van, amely addig tart, ameddig a szert alkalmazzák. Fő mellékhatásuk a fertőzések, különösen a tuberkulózis iránti nagyobb fogékonyság.
Súlyos fertőzés igazolt jelenléte esetén a gyógyszer használatát abba kell hagyni. Egyes ritka esetekben a kezelést összefüggésbe hozták az artritiszen kívül más autoimmun betegségek kialakulásával. Nincs arra bizonyíték, hogy a kezelés a rákbetegség nagyobb arányú előfordulását okozná gyermekeknél.
Néhány évvel ezelőtt az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala (Food and Drug Administration) figyelmeztetést adott ki, mely szerint ezeknek a gyógyszereknek a hosszabb időtartamú használata a daganatok (elsősorban limfómák) esetleges növekedésével jár. Nincs tudományos bizonyíték arra, hogy ez a kockázat valós lenne, noha a feltételezések szerint maga az autoimmun betegség is összefügg a rosszindulatú betegségek arányának emelkedésével (amint azt felnőtteknél előfordul). Fontos, hogy az orvosok megbeszéljék a családokkal az ezeknek a szereknek az alkalmazásával járó kockázatokat és előnyöket.
Mivel a TNF-gátlókkal kapcsolatos tapasztalatok új keletűek, még nincsenek valós hosszú távú adatok a biztonságosságukat illetően. A következő részben ismertetjük a jelenleg rendelkezésre álló anti-TNF szereket.

13.1.1 Etanercept

Leírás: Az etanercept egy TNF-receptor-gátló, ami azt jelenti, hogy a gyógyszer megakadályozza, hogy kapcsolat jöjjön létre a TNF és a receptora között a gyulladásos sejteken, ezáltal gátolja vagy csökkenti a gyermekkori idiopátiás artritisz alapját képező gyulladásos folyamatot.
Adagolás, az alkalmazás módjai: Az etanerceptet szubkután (bőr alá adott) injekcióban alkalmazzák vagy hetente (0,8 mg/kg – legfeljebb 50 mg – /hét), vagy kétszer hetente (0,4 mg/kg – legfeljebb 25 mg – 2-szer egy héten); a betegeket meg lehet tanítani, hogy beadják maguknak az injekciót, illetve a szüleik beadják nekik.
Mellékhatások: Felléphetnek helyi reakciók (vörös foltok, viszketés, duzzanat) az injekció beadásának helyénél, de ezek általában enyhék, és rövid ideig tartanak.

Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére: Gyermekkori idiopátiás artritisz poliartikuláris (több ízületet érintő) kórlefolyással azoknál a gyermekeknél, akiknek a szervezete nem reagált egyéb gyógyszerekre, például a metotrexátra. Az etanerceptet már alkalmazták (mindeddig egyértelmű bizonyíték nélkül) JIA-val összefüggő uveitisz kezelésére, amikor a metotrexát és a helyileg alkalmazott szteroid nem elegendő.

13.1.2 Infliximab

Leírás: Az infliximab úgynevezett kiméra monoklonális antitest (a gyógyszer egy részét egéreredetű fehérjéből nyerik). A monoklonális antitestek kötődnek a TNF-hez, ezáltal gátolják vagy csökkentik a gyermekkori idiopátiás artritisz alapját képező gyulladásos folyamatot.

Adagolás, az alkalmazás módjai: Az infliximabot intravénásan alkalmazzák kórházi körülmények között, általában 8 hetente (6 mg/kg infúziónként), metotrexát mellett, az előbbi mellékhatásainak csökkentése érdekében.

Mellékhatások: Az infúzió közben allergiás reakciók léphetnek fel, amelyek lehetnek enyhék (légszomj, vörös bőrkiütés, viszketés) és könnyen kezelhetők, de súlyosak is, hipertóniával (alacsony vérnyomással) és sokk kockázatával. Ezek az allergiás reakciók gyakrabban fordulnak elő az első infúziók után, és az egéreredetű molekula egy részével szembeni immunvédekezés miatt lépnek fel. Allergiás reakció esetén a gyógyszer alkalmazását le kell állítani. Bár hatásos, a kisebb dózis (3 mg/kg/infúzió) alkalmazásakor általában gyakoribbak voltak a nemkívánatos események, köztük súlyosak is.

Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére: Az infliximab nincs jóváhagyva a gyermekkori idiopátiás artritisz kezelésére, ezért engedélyezett javallaton kívül alkalmazzák (vagyis a gyógyszer alkalmazási előírásában megadott javallatok között nem szerepel a gyermekkori idiopátiás artritisz).

13.1.3 Adalimumab

Leírás: Az adalimumab egy emberi eredetű monoklonális antitest. A monoklonális antitestek kötődnek a TNF-hez, ezáltal gátolják vagy csökkentik a gyermekkori idiopátiás artritisz alapját képező gyulladásos folyamatot.

Adagolás, az alkalmazás módjai: Szubkután (bőr alá adott) injekcióban adják 2 hetente (24 mg/m2 injekciónként, legfeljebb 40 mg injekciónként), általában metotrexáttal együtt.
Mellékhatások: Helyi reakciók (vörös foltok, viszketés, duzzanat) felléphetnek az injekció helyénél, de ezek általában enyhék, és rövid ideig tartanak.
Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére: Gyermekkori idiopátiás artritisz poliartikuláris (több ízületet érintő) kórlefolyással azoknál a gyermekeknél, akiknek a szervezete nem reagált egyéb gyógyszerekre, például a metotrexátra. Az etanerceptet már alkalmazták (mindeddig egyértelmű bizonyíték nélkül) JIA-val összefüggő uveitisz kezelésére, amikor a metotrexát és a helyileg alkalmazott szteroid nem elegendő.

13.2 Egyéb biológiai szerek

13.2.1 Abatacept

Leírás: Az abatacept nevű szernek más a hatásmechanizmusa, ugyanis a T-limfocitáknak nevezett fehérvérsejtek aktiválódása szempontjából fontos molekula (CTL4Ig) ellen irányul. Jelenleg olyan poliartritiszes gyermekek kezelésére alkalmazható, akik nem reagálnak a metotrexátra vagy más biológiai szerekre.
Adagolás, az alkalmazás módjai: Az abataceptet intravénásan, kórházi körülmények között adják havonta (10 mg/kg infúziónként), mellékhatásainak enyhítése céljából adott metotrexáttal együtt. Az abatacept szubkután alkalmazását jelenleg is vizsgálják ugyenebben az indikációban (javallatban).
Mellékhatások: Jelentősebb mellékhatásokat eddig nem figyeltek meg.
Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére: Gyermekkori idiopátiás artritisz poliartikuláris (több ízületet érintő) kórlefolyással azoknál a gyermekeknél, akiknek a szervezete nem reagált egyéb gyógyszerekre, például a metotrexátra vagy anti-TNF szerekre.

13.2.2 Anakinra

Leírás: Anakinra egy természetes molekula (IL-1-receptor-

antagonista) rekombináns változata, amely befolyásolja az IL-1 hatását, ezáltal gátolja a gyulladásos folyamatot, különösen a gyermekkori szisztémás idiopátiás artritisz és autoinflammatorikus szindrómák, köztük az úgynevezett kriopirin-asszociált periodikus szindrómák (CAPS) esetén.

Adagolás, az alkalmazás módjai: Az anakinrát szubkután kell alkalmazni minden nap (az adag általában 1-2 mg/kg, legfeljebb 5 mg/kg egyes alacsony testsúlyú gyermekeknél, akiknél súlyos fenotípus áll fenn, ritkán több mint 100 mg naponta infúziónként) a gyermekkori szisztémás idiopátiás artritisz kezelésére.

Mellékhatások: Felléphetnek helyi reakciók (vörös foltok, viszketés, duzzanat) az injekció beadásának helyénél, de ezek általában enyhék, és rövid ideig tartanak. A kezelés ideje alatt ritkán jelentkeznek súlyos nemkívánatos események, köztük súlyos fertőzések, néhány esetben hepatitisz, valamint a szisztémás JIA-ban szenvedő betegek némelyikénél makrofágaktivációs szindróma.

Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére: A gyógyszert kriopirin-asszociált periodikus szindrómák (CAPS) kezelésére javasolják 2 éves kor után. Gyakran használják javallaton kívül is (nem szerepel az alkalmazási előírásban megadott kezelési javallatok között) gyermekkori szisztémás idiopátiás artritiszben szenvedő, kortikoszteroid-kezelésre szoruló betegeknél, valamint más autoinflammatorikus betegségekre.

13.2.3 Canakinumab

Leírás: A canakinumab második generációs monoklonális antitest, amely az interleukin-1 (IL1) nevű molekulára irányul, és gátolja a gyulladásos folyamatot, különösen gyermekkori szisztémás idiopátiás artritisz és autoinflammatorikus szindrómák, például kriopirin-asszociált periodikus szindrómák (CAPS) esetében.

Adagolás, az alkalmazás módjai: A canakinumabot szubkután (bőr alá adott) injekcióban kell alkalmazni havonta (4 mg/kg injekciónként) a gyermekkori szisztémás idiopátiás artritisz kezelésére.

Mellékhatások: Felléphetnek helyi reakciók (vörös foltok, viszketés, duzzanat) az injekció beadásának helyénél, de ezek általában enyhék, és rövid ideig tartanak.

Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére: A gyógyszert nemrég engedélyezték gyermekkori szisztémás idiopátiás

artritiszben szenvedő, kortikoszteroid-kezelésre szoruló gyermekek, valamint krioprin-asszociált periodikus szindrómák (CAPS) kezelésére.

13.2.4 Tocilizumab

Leírás: A tocilizumab az interleukin-6 (IL6) nevű molekulára irányuló monoklonális antitest; gátolja a gyulladásos folyamatot, különösen gyermekkori szisztémás idiopátiás artritisz esetén.

Adagolás, az alkalmazás módjai: A tocilizumabot intravénásan kell adni kórházi körülmények között. Szisztémás JIA esetén a tocilizumabot 15 naponta kell alkalmazni (8 mg/kg a 30 kg-nál nagyobb testsúlyú gyermekeknél, illetve 12 mg/kg 30 kg-nál kisebb testsúlyúaknál), általában metotrexáttal vagy kortikoszteroidokkal együtt. Poliartikuláris (több ízületet érintő) kórlefolyású, nem szisztémás JIA esetén a tocilizumabot 4 hetente adják (8 mg/kg 30 kg-nál nagyobb testsúlyú, illetve 10 mg/kg 30 kg-nál kisebb testsúlyú gyermekeknél).

Mellékhatások: Általános allergiás reakciók felléphetnek. A kezelés ideje alatt más súlyos nemkívánatos események ritkán fordulnak elő; ilyenek például bizonyos súlyos fertőzések, néhány esetben hepatitisz, valamint szisztémás JIA esetén néhányszor makrofágaktivációs szindróma. Néhány esetben a májenzimek (transzamináz) rendellenes változásait, fehérvérsejtek, vérlemezkék és neutrofil sejtek csökkenését, valamint a lipidszintek módosulását figyelték meg.

Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére: A gyógyszert nemrég engedélyezték gyermekkori szisztémás idiopátiás artritiszben szenvedő, kortikoszteroid-kezelésre szoruló betegek, valamint olyan, poliartikuláris kórlefolyású, gyermekkori idiopátiás artritiszben szenvedő gyermekek kezelésére, akik nem reagáltak más szerekre, például a metotrexátra.

13.3 Egyéb hozzáférhető vagy vizsgálat alatt álló biológiai szerek

Léteznek más biológiai szerek is, például a rilonacept (anti-IL-1 szubkután alkalmazásra), a rituximab (anti-CD20 intravénás infúzióban adva), a tofacitinib (JAK-3-gátló tabletta formájában) és mások, amiket bizonyos felnőttkori reumás megbetegedések kezelésére használnak, gyermekeknél viszont csak kísérleti jelleggel. A hatásossági és biztonságossági jellemzőik vizsgálata jelenleg tart, illetve a következő

néhány évben fog elkezdődni. Jelenleg nagyon kevés információ áll rendelkezésre a gyermekgyógyászati alkalmazásukat illetően.