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

Gyógyszeres Kezelés

Verzió 2016

Bevezetés

Ebben a részben ismertetjük a gyermekreumatológiai betegségek kezelésére rendszeresen használt gyógyszeres terápiákat. Mindegyik rész 4 fő pontból áll:

Leírás

Ebben a részben általános bevezetés olvasható az adott gyógyszerről, hatásmechanizmusáról és várható mellékhatásairól.

Adagolás, az alkalmazás módjai

Ez a rész tartalmazza a gyógyszer dózisát, általában mg per kg vagy mg per testfelület (négyzetméter) mértékegységben, valamint az alkalmazás módjával (pl. tabletta, injekció, infúzió) kapcsolatos tudnivalókat.

Mellékhatások

Ez a rész ismerteti a leginkább ismert mellékhatásokat.

Javallatok a főbb gyermekreumatológiai betegségekre

Az utolsó rész tartalmazza azoknak a gyermekkori reumás betegségeknek a felsorolását, amelyekre az adott gyógyszer javallott. A javallat azt jelenti, hogy a gyógyszert vizsgálták kifejezetten gyermekeknél, és a szabályozó hatóságok, például az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicines Agency, EMA) vagy az Egyesült Államok Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatala és más szervek engedélyezték a gyermekgyógyászati alkalmazását. Bizonyos eseteken az Ön kezelőorvosa dönthet úgy, hogy felírja a gyógyszert annak ellenére, hogy az alkalmazását még külön nem engedélyezték.

A gyermekgyógyászati jogszabályok, az engedélyezett javallat szerinti és a javallaton kívüli alkalmazás és a jövőbeli terápiás lehetőségek

15 évvel ezelőttig a JIA és sok más gyermekbetegség kezelésére használt gyógyszerekkel nem végeztek megfelelő klinikai vizsgálatokat gyermekeken. Ez azt jelentette, hogy az orvosok a saját személyes tapasztalataik vagy felnőtt betegeken végzett vizsgálatok alapján írtak fel gyógyszereket.
Tény, hogy régebben nehézségekkel járt a klinikai vizsgálatok végzése a gyermekreumatológia területén, elsősorban azért, mert a gyermekeken végzett vizsgálatok nem kaptak megfelelő anyagi támogatást, továbbá a gyógyszergyártó vállalatok számára nem jelentett vonzerőt a kicsi, anyagilag nem kifizetődő gyermekgyógyászati piac. Ez a helyzet néhány évvel ezelőtt gyökeresen megváltozott. Ennek oka az Egyesült Államokban a legjobb gyermekgyógyászati szerekről szóló törvény (Best Pharmaceuticals for Children Act), valamint az Európai Unióban (EU) a gyermekgyógyászati szerek fejlesztéséről szóló külön szabályozás (Gyermekgyógyászati rendelet) bevezetése volt. Ezek a kezdeményezések lényegében kényszerítették a gyógyszervállalatokat arra, hogy a gyógyhatású szereket gyermekeknél is vizsgálják.
Az egyesült államokbeli és az európai uniós kezdeményezések, két nagy hálózattal, a világszerte több mint 50 országot egyesítő Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO, honlapja: www.printo.it) és az észak-amerikai Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG, honlapja: www.prcsg.org) munkacsoporttal együtt, igen kedvezően befolyásolták a gyermekreumatológia fejlődését, különösen a JIA-s gyermekek kezelésére szánt új gyógyszerek fejlesztését. PRINTO vagy PRCSG központokban JIA-s gyermekeket nevelő családok százai vettek részt ezekben a klinikai vizsgálatokban, amelyekben az összes JIA-s gyermeket kifejezetten a rajtuk vizsgált szerekkel kezeltek. Bizonyos esetekben a részvétel ezekben a vizsgálatokban placebo (aktív hatóanyagot nem tartalmazó tabletta vagy infúzió) alkalmazásával jár annak biztosítása érdekében, hogy a vizsgálat alatt álló szernek több a jótékony, mint a káros hatása.
Ezeknek a fontos lehetőségeknek köszönhetően mára már több gyógyszert engedélyeztek kifejezetten a JIA kezelésére. Ez azt jelenti, hogy a szabályozó hatóságok, mint például az Élelmiszer- és Gyógyszerügyi Hivatal (Food and Drug Administration, FDA), az Európai Gyógyszerügynökség (European Medicine Agency, EMA), valamint számos nemzeti hatóság ellenőrizte a klinikai vizsgálatokból származó

tudományos adatokat, és engedélyezte a gyógyszervállalatok számára annak feltüntetését az alkalmazási előírásban, hogy a gyógyszer hatásos és biztonságos gyermekeknél.
A kifejezetten a JIA kezelésére engedélyezett gyógyszerek közé tartoznak a következők: metotrexát, etanercept, adalimumab, abatacept, tocilizumab és canakinumab.
Számos más szer gyermekgyógyászati alkalmazásának vizsgálata jelenleg is tart, illetve továbbiakat is terveznek, így az Ön gyermekét is felkérheti orvosa arra, hogy vegyen részt ilyen vizsgálatokban.
Vannak más gyógyszerek is, amelyeket nem hagytak jóvá kifejezetten a JIA kezelésére, így például több nem-szteroid gyulladáscsökkentőt (NSAID), az azatioprint, a ciklosporint, az anakinrát és az infliximabot. Ezeket a gyógyszereket jóváhagyott javallat nélkül is alkalmazzák (ezt hívjuk javallaton kívüli alkalmazásnak), és az orvosok javasolhatják a használatukat különösen akkor, ha más kezelések nem elérhetők.

A kezelési előírások betartása

A kezelési előírások betartása elsődleges fontosságú a jó egészségi állapot rövid és hosszú távú fenntartása szempontjából.
Ennek érdekében be kell tartani a kezelőorvos által felírt kúrát; ez különböző dolgokból állhat össze: gyógyszerek rendszeres szedése, rutin kontrollvizsgálatok a klinikán, rendszeres fizioterápia, rutin laboratóriumi kontrollvizsgálatok stb. A terápiának ezek a különböző összetevői akkor hatásosak, ha együtt alkalmazzák őket, olyan kiegészítő programot létrehozva, amely segít leküzdeni a betegséget, erősíti a gyermek szervezetét és biztosítja az egészségét. A gyógyszerek szedésének gyakoriságát és adagolását az határozza meg, hogy milyen mennyiségben kell jelen legyenek a szervezetben. Ha a beteg nem tartja be ezeket az előírásokat (protokollt), akkor előfordulhat, hogy a gyógyszer szintje a szervezetben nem elég hatásos, és nagyobb a fellángolás esélye. Ennek megelőzése érdekében fontos a rendszeres gyógyszerszedés, akár injekció, akár tabletta formájában.
A kezelés sikertelenségének leggyakoribb oka az arra vonatkozó előírások betartásának elmulasztása. Az orvos és az egészségügyi személyzet által felírt terápia összes részletének betartása nagymértékben növeli a betegség enyhülésének (remissziójának) esélyét. A kezelés különféle összetevőinek folyamatos betartása néha nagy terhet jelenthet a gyermek szülei és a gondját viselő személyek

számára. Ettől függetlenül az ő feladatuk biztosítani azt, hogy a gyermek megkapja a legjobb esélyt az egészséges élethez. Sajnos az idő előrehaladtával, különösen a kamaszkor elérése után a kezelési előírások betartása egyre inkább nehézséget okoz. A tizenévesek nem hajlandók betegnek tekinteni magukat, és figyelmen kívül hagyják a kezelés számukra kényelmetlen részeit. Ennek következtében a betegség igen gyakran fellángol ezekben az években. A kúrára vonatkozó előírások betartása biztosítja a legnagyobb esélyt a remisszióra és az életminőség javulására.

1. NSAID szerek: nem szteroid gyulladáscsökkentők

1.1 Leírás

A nem szteroid gyulladáscsökkentők (NSAID szerek) hagyományosan az elsődleges kezelést jelentik számos gyermekkori reumás betegségre. A szerepük továbbra is fontos, és a gyermekek többségének NSAID szereket írnak fel az orvosok. Ezek a gyógyszerek enyhítik a tüneteket, valamint csökkentik a gyulladást, a lázat és a fájdalmat; enyhítik a tüneteket, vagyis nem egyértelműen befolyásolják a betegség lefolyását, hanem előfordulhat, hogy csak csekély mértékű hatást fejtenek ki annak alakulására – amint ezt a reumás ízületi gyulladásban szenvedő felnőtteknél megfigyelték –, azonban mérsékelhetik a gyulladás okozta tüneteket.

Ezek a szerek főként úgy hatnak, hogy gátolnak egy enzimet (ciklooxigenázt), amely fontos szerepet játszik a gyulladás előidézésére képes anyagok, az úgynevezett prosztaglandinok képződésében. Ezek az anyagok fiziológiai szempontból is fontosak a szervezet számára, így például szerepet játszanak a gyomor védelmében, a vese vérellátásának szabályozásában stb. Ezekkel a fiziológiai hatásokkal magyarázható az NSAID szerek mellékhatásainak többsége (lásd alább). Régen széles körben alkalmazták az aszpirint, mivel olcsó és hatásos, de ma már ritkábban használják a mellékhatásai miatt. A gyermekek kezelésére leginkább használt NSAID szerek a naproxen, az ibuprofen és az indometacin.

Az elmúlt időszakban az NSAID szerek új generációi, az úgynevezett ciklooxigenáz (COX)-2-gátlók váltak elérhetővé, azonban közülük csak néhányat (a meloxikámot és a celecoxibet) vizsgálták gyermekeknél. Ennek ellenére ezeket a szereket még mindig nem alkalmazzák széles

körben gyermekeknél. Úgy tűnik, hogy terápiás hatásuk megtartása mellett ezek a gyógyszerek emésztőrendszeri mellékhatást okoznak, mint a többi NSAID szer. A COX-2-gátlók drágábbak, mint a többi NSAID szer, és a hagyományos NSAID szerekhez viszonyított biztonságosságuk és hatásosságuk körüli viták még nem zárultak le. A COX-2-gátlók gyermekgyógyászati alkalmazásával kapcsolatos tapasztalatok korlátozottak. Egy kontrollos vizsgálatban a meloxikám és a celecoxib hatásosnak és biztonságosnak bizonyult gyermekeknél. A gyermekek eltérően reagálnak a különböző NSAID szerekre, tehát előfordulhat, hogy ugyanannál a betegnél az egyikük hatásos, a másikuk nem.

1.2 Adagolás, az alkalmazás módjai

Egyetlen NSAID szer hatásosságának értékeléséhez 4-6 hetes klinikai vizsgálat szükséges. Mivel azonban az NSAID szerek nem betegségmódosító gyógyszerek (vagyis nem tudják megváltoztatni a betegség lefolyását), leginkább a szisztémás artritisszel összefüggő fájdalom, merevség és láz kezelésére használják őket. Folyadék vagy tabletta formájában alkalmazhatók.
Csupán néhány NSAID szert engedélyeztek gyermekgyógyászati használatra: a leggyakoribb a naproxen, az ibuprofen, az indometacin, a meloxikám és a celekoxib.

Naproxen

A naproxent napi 10-20 mg/kg dózisban, 2 alkalommal kell szedni.

Ibuprofen

Az ibuprofent 6 hónap és 12 év közötti gyermekeknél alkalmazzák jellemzően 30-40 mg/kg/nap dózisban, 3 vagy 4 adagra osztva. Normális esetben gyermekeknél a dózistartomány aljánál kezdik el a kezelést, majd szükség szerint fokozatosan emelik a dózist. Enyhébb lefolyású betegség esetén 20 mg/kg/nap dózis adható; a napi 40 mg/kg-nál nagyobb adag fokozhatja a súlyos nemkívánatos hatások kialakulásának kockázatát; a napi 50 mg/kg-nál nagyobb dózisokat még nem vizsgálták, ezért alkalmazásuk nem javasolt. A legnagyobb megengedett dózis a napi 2,4 g.

Indometacin

Az indometacint 2 és 14 éves kor között alkalmazzák 2 vagy 3 mg/kg/nap dózisban, 2-4 adagra osztva. Ezt a dózist fokozatosan emelni (felfelé titrálni) lehet legfeljebb napi 4 mg/kg-ig vagy napi 200 mg-ig. Az indometacint étkezés közben vagy közvetlenül utána kell bevenni a

gyomorirritáció csökkentése érdekében.

Meloxikám

A meloxikámot 2 éves vagy ennél idősebb gyermekeknek adják szájon át 0,125 mg/kg adagban naponta egyszer; legnagyobb megengedett dózisa 7,5 mg naponta, szájon át adva. Klinikai vizsgálatokban nem bizonyosodott be, hogy a napi egyszeri 0,125 mg/kg fölé emelt dózissal nagyobb terápiás hatást lehetne elérni.

Celekoxib

A celekoxibot 2 éves vagy ennél idősebb gyermekeknél alkalmazzák a következő adagokban: 10 és 25 kg közötti testsúly esetén szájon át 50 mg naponta kétszer; 25 kg-nál nagyobb súlyú gyermekeknél 100 mg szájon át naponta kétszer.

A különböző NSAID szerek között kölcsönhatásokat nem igazoltak.

1.3 Mellékhatások

Az NSAID szereket a betegek szervezete általában jól tolerálja, mellékhatásaik kevésbé gyakran jelentkeznek gyermekeknél, mint felnőtteknél. A bélrendszeri elváltozások a leggyakrabban fellépő mellékhatások, amelyek gyomornyálkahártya-sérüléseket okoznak. A tünetek az enyhe hasi kellemetlen érzéstől a súlyos hasi fájdalomig és gyomorvérzésig terjedhetnek; ez utóbbi fekete, híg székletürítés formájában jelenhet meg. Az NSAID szerek gyomor-bél rendszeri toxicitása gyermekeknél nem megfelelően dokumentált, de általánosságban számottevően kisebb mértékű annál, mint amit felnőtteknél figyeltek meg. A betegeknek és szüleiknek azonban javasolni kell, hogy a gyógyszert mindig étkezés közben kell bevenni az emésztési zavarok kockázatának csökkentése érdekében. Nem egyértelmű, hogy a savlekötők (antacidok), a hisztamin2-receptor antagonisták, a mizoprosztol és a protonpumpagátlók megelőző alkalmazása az NSAID szerek által előidézett súlyos gyomor-bél rendszeri szövődmények ellen hasznos-e, és hivatalos ajánlások sincsenek erre vonatkozóan. A májra kifejtett mellékhatások a májenzimek szintjének emelkedését okozhatják, de ez elhanyagolható jelentőségű, kivéve az aszpirin esetében.

A veseproblémák ritkák, és csak olyan gyermekeknél lépnek fel, akiknél korábban vese-, szív- vagy májműködési zavar fordult elő.

A szisztémás JIA-ban szenvedő betegeknél az NSAID szerek (más gyógyszerekhez hasonlóan) makrofágaktivációs szindrómát, azaz az

immunrendszer néha életveszélyes aktiválódását válthatják ki.
Az NSAID szerek befolyásolhatják a véralvadást, de ez a reakció klinikailag nem jelentős, kivéve azoknál a gyermekeknél, akiknek eleve véralvadási zavaraik vannak. Az aszpirin az a gyógyszer, amely több alvadási problémát okoz; ezt a hatását olyan betegségek kezelésekor aknázzák ki, amelyeknél fokozottan fennáll a trombózis (kóros vérrögök képződése az erekben) kockázata; ebben az esetben a kis dózisban adott aszpirin a leginkább alkalmazott gyógyszer. Az indometacin hasznos lehet a láz csillapítására a szisztémás gyermekkori idiopátiás artritiszben szenvedő, rezisztens gyermekeknél.

1.4 Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére

Az NSAID szereket minden gyermekkori reumás betegség esetén lehet alkalmazni.

2. Ciklosporin A

2.1 Leírás

A ciklosporin A egy immunszuppresszív gyógyszer, amelyet kezdetben a transzplantált (szervátültetésen átesett) betegeknél alkalmaztak a szervkilökődés megelőzésére, de ma már gyermekkori reumás betegségekre is adják. Ez a szer nagymértékben gátolja a fehérvérsejtek azon csoportját, amely alapvető szerepet játszik az immunválaszban.

2.2 Adagolás, az alkalmazás módjai

A ciklosporin A belsőleges oldat vagy tabletta formájában adható napi 3-5 mg/kg, 2 részre osztott dózisban.

2.3 Mellékhatások

A mellékhatások elég gyakoriak, kiváltképp nagy adagok esetén, és korlátozhatják a gyógyszer használatát. Ilyen mellékhatások például: vesekárosodás, magas vérnyomás, májkárosodást, ínymegvastagodás, fokozott szőrnövekedés, hányinger és hányás.

A ciklosporinnal történő kezelés ezért rendszeres klinikai és laboratóriumi kontrollvizsgálatokat igényel a gyógyszer esetleges mellékhatásainak ellenőrzése céljából. Otthon rendszeresen mérni kell a gyermek vérnyomását.

2.4 Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére

Makrofágaktivációs szindróma.

Gyermekkori dermatomiozitisz.

3. Intravénás immunglobulinok

3.1 Leírás

Az immunglobulin az antitest szinonimája. Az intravénás immunglobulinokat (IVIG) egészséges véradóktól származó plazma nagy mennyiségű egyesített készletéből állítják elő. A plazma az emberi vér folyékony alkotóeleme. Az IVIG szereket olyan gyermekek kezelésére alkalmazzák, akiknek a szervezet nem termel antitesteket az immunrendszerük károsodása miatt. Ezeknek a szereknek a hatásmechanizmusa azonban még nem tisztázott, és különféle helyzetekben eltérő lehet. Az IVIG szerekről kimutatták, hogy segíthetnek bizonyos autoimmun és reumás megbetegedések kezelésében.

3.2 Adagolás, az alkalmazás módjai

Az IVIG szereket intravénás infúzióban alkalmazzák, a betegségtől függően különböző adagolási rendek szerint.

3.3 Mellékhatások

A mellékhatások ritkák, és közéjük tartoznak a következők: anafilaxiás (allergiás) reakciók, izomfájdalom, láz és fejfájás az infúzió közben, fejfájás és hányás a nem fertőző agyhártya-irritáció miatt (amit az orvosok aszeptikusnak hívnak, ami azt jelenti, hogy agyhártyagyulladás áll fenn) az infúzió után kb. 24 órával.

Ezek a mellékhatások maguktól elmúlnak. Egyes betegeknél, különösen a Kawasaki-kórban és hipoalbuminémiában szenvedőknél, súlyosan alacsony vérnyomás jelentkezhet az IVIG-kezelés ideje alatt; ezeket a betegeket gondos megfigyelésben kell részesítenie egy tapasztalt személyzetnek.
Az IVIG készítményekben nincsenek HIV-, hepatitisz- és egyéb ismert vírusok.

3.4 Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére

Kawasaki-kór.
Gyermekkori dermatomiozitisz.

4. Kortikoszteroidok

4.1 Leírás

A kortikoszteroidok olyan kémiai anyagoknak (hormonoknak) a nagy csoportját képezik, amelyek az emberi szervezetben termelődnek. Ugyanilyen vagy nagyon hasonló anyagok szintetikusan is előállíthatók és különböző betegségek, köztük gyermekkori reumás betegségek kezelésére használhatók.
Az Ön gyermekének adott szteroid nem ugyanaz, mint amit a sportolók használnak a teljesítményük fokozására.
A gyulladásos megbetegedések kezelésére alkalmazott szteroidok teljes neve glükokortikoszteroidok, rövidebben kortikoszteroidok. Ezek nagyon erős és gyorsan ható szerek, amelyek csökkentik a gyulladást azáltal, hogy komplex módon befolyásolják az immunreakciókat. Gyakran használják őket arra, hogy a beteg állapotában gyorsabb klinikai javulást idézzenek elő, mielőtt a kortikoszteroidokkal együtt adott egyéb kezelések elkezdenének hatni.
Az immunrendszert fékező és gyulladáscsökkentő hatásukon kívül számos egyéb folyamatban is szerepet játszanak a szervezeten belül, pl. a szív- és érrendszer működésében és a stresszreakcióban, a víz, a cukor és a zsírok anyagcseréjében, a vérnyomás szabályozásában stb. Terápiás hatásaik mellett jelentős mellékhatásaik is vannak, amelyek főként hosszú távú kortikoszteroid-terápia esetén fordulnak elő. Nagyon fontos, hogy a gyermek ellátását olyan orvos irányítsa, aki jártas a

betegség kezelésében és e gyógyszerek mellékhatásainak csökkentésében.

4.2 Adagolás, az alkalmazás módjai

A kortikoszteroidok szisztémásan (lenyelve vagy vénába injekciózva) vagy helyileg (ízületbe injekciózva, a bőrön helyileg alkalmazva, illetve uveitisz esetén szemcseppekben) alkalmazhatók.
Az adag és az alkalmazás módja a kezelendő betegségtől és a beteg állapotának súlyosságától függ. A nagyobb, különösen az injekcióban adott adagok erősek és gyorsan hatnak.
A szájon át szedhető tabletták különböző méretekben, különböző mennyiségű gyógyszert tartalmazó formában kaphatók. A leggyakrabban használt készítmények közé tartozik a prednizon vagy prednizolon.
Nincs általánosan elfogadott szabály a gyógyszer adagjára és alkalmazásának gyakoriságára.
A naponta vagy másnaponta alkalmazott legfeljebb napi 2 mg/kg (legfeljebb napi 60 mg) dózisnak (amelyet gyakran reggel kell bevenni) kevesebb a mellékhatása, de a jótékony hatása is, mint a kettéosztott napi dózisnak, amely bizonyos esetekben szükséges a betegség folyamatos kontrollálásához. Súlyos betegség esetén az orvosok inkább nagy dózisú metilprednizolon adása mellett dönthetnek vénás infúzióban (intravénásan), általában naponta egyszer több egymást követő napon keresztül (legfeljebb napi 30 mg/kg, illetve maximum napi 1 g dózisban), kórházi körülmények között.
Bizonyos esetekben kisebb adagokat is lehet intravénásan adni, ha a szájon át adott gyógyszer felszívódása problémás.
Gyermekkori idiopátiás artritisz esetén elsősorban tartós hatású (depot) kortikoszteroid-injekciót adnak a gyulladt ízületekbe (intraartikuláris alkalmazás). A tartós hatású kortikoszteroidok (általában triamcinolon-hexacetonid) aktív szteroid hatóanyaga mikrokristályokhoz kötődik, amelyek az injekciónak az ízületi üregbe történő beadása után szétterjednek az ízület belső felülete körül, és hosszú ideig kortikoszteroidot szabadítanak fel, gyakran tartós gyulladáscsökkentő hatást kiváltva.
Ennek ellenére ennek a hatásnak az időtartama igen változó, de a betegek többségénél általában több hónap. A kezelendő ízületek számától és a beteg életkorától függően egy vagy több ízület kezelhető

egy menetben, egyénileg meghatározott, kombinált helyi érzéstelenítők (pl. bőrérzéstelenítő krém vagy spray), helyi érzéstelenítés, szedáció (midazolam, entonox) vagy általános érzéstelenítés alkalmazása után.

4.3 Mellékhatások

A kortikoszteroidok mellékhatásainak két fő típusa van: az egyik a nagy dózisok hosszú távú alkalmazásának, a másik a kezelés megvonásának következménye. Ha a kortikoszteroidokat folyamatosan, egy hétnél hosszabb ideig alkalmazzák, akkor a kezelést nem lehet hirtelen leállítani, mert ez súlyos problémákat okozhat. Ezek a problémák amiatt alakulnak ki, hogy a szervezet nem termel elegendő saját szteroidot a szintetikus készítmény elnyomó hatása miatt. A kortikoszteroidok hatásossága, valamint mellékhatásainak típusa és súlyossága egyénenként változó, ezért nehéz előre megjósolni.
A mellékhatások általában a dózistól és az adagolási rendtől függnek; pl. ugyanaz az összdózis több mellékhatást okoz akkor, ha egy napon belül több adagban adják, mint akkor, amikor a beteg egyetlen dózisban kapja meg reggel. A leginkább látható mellékhatás a fokozott étvágy, ami súlygyarapodást okoz, és a bőrön striák kialakulását idézi elő. Nagyon fontos, hogy a gyermek kiegyensúlyozott, zsírokban és cukrokban szegény, rostokban gazdag étrendet kövessen a testsúlygyarapodás kézben tartása érdekében. Az arcon megjelenő aknés bőrelváltozások helyileg alkalmazott szerekkel kezelhetők. Gyakoriak az alvászavarok, valamint a nyugtalansággal és remegéssel járó hangulatingadozások. A hosszú távú kortikoszteroid-kezelés hatására gyakran lelassul a növekedés; annak érdekében, hogy a gyermekeknél megelőzzék ezt a fontos mellékhatást, az orvosok általában a lehető legrövidebb időre és a legkisebb dózisban írják fel a kortikoszteroidokat. A napi 0,2 mg/kg alatti (illetve legfeljebb napi 10 mg – attól függően, hogy melyik kisebb) dózissal feltehetően elkerülhetők a növekedési problémák.
A fertőzések elleni védekezés is megváltozhat, ami az immunszuppresszív hatás mértékétől függően gyakoribb vagy súlyosabb fertőzésekben nyilvánulhat meg. Immunszupprimált (legyengített immunrendszerű) gyermekeknél a bárányhimlő lefolyása súlyos lehet, ezért a kezelőorvost azonnal értesíteni kell, ha a gyermeknél ennek első tünetei jelentkeznek, vagy ha a szülő tudomást szerez arról, hogy gyermeke közeli érintkezésbe került valakivel, aki

később megbetegedett.
Az egyéni helyzettől függően a bárányhimlőt okozó vírus ellen antitesteket és/vagy vírus elleni antibiotikumokat lehet adni.
A csendben zajló mellékhatások többsége kimutatható a kezelés alatt végzett szoros ellenőrzéssel. Ilyen mellékhatás például a csont ásványianyag-tartalmának csökkenése, ami a csontok gyengüléséhez és fokozott törékenységéhez (oszteoporózishoz, vagyis csontritkuláshoz) vezet. Az oszteoporózis a csontdenzitometriának (csontsűrűségmérésnek) nevezett speciális eljárással állapítható meg és követhető nyomon. Általános meggyőződés, hogy a megfelelő kalcium- (kb. napi 1000 mg) és D-vitamin-bevitel hasznos lehet a csontritkulás lassítása szempontjából.
A szemet érintő mellékhatások közé tartozik a szürke hályog és a fokozott szembelnyomás (zöld hályog). Magas vérnyomás (hipertónia) esetén fontos a sószegény étrend. Emelkedhet a vércukorszint, ami szteroidok által kiváltott cukorbetegség kialakulásához vezet; ebben az esetben cukor- és zsírszegény étrendet kell követni.
Az intraartikuláris (ízületbe adott) szteroidinjekciók nem gyakran váltanak ki mellékhatásokat. Fennáll annak kockázata, hogy a gyógyszer kiszivárog az érből (extravazáció), ami helyi bőrsorvadással (atrófiával) vagy mészlerakódással (kalcinózissal) jár. A szteroidinjekció által kiváltott fertőzés kockázata a jelek szerint rendkívül alacsony (kb. 1 eset 10 000 intraartikuláris injekcióra számítva, ha azt tapasztalt orvos adja be).

4.4 Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére

Kortikoszteroidok valamennyi gyermekkori reumás betegségre adhatók, de rendszerint a lehető legrövidebb ideig és a legkisebb adagban kell alkalmazni őket.

5. Azatioprin

5.1 Leírás

Az azatioprin az immunitást csökkentő gyógyszer.
A DNS (dezoxiribonukleinsav) termelődésének befolyásolásával fejti ki a hatását, vagyis gátolja azt a folyamatot, amely az összes sejt

osztódásához szükséges. Az immunrendszer gátlását valójában azok a hatások okozzák, amelyeket a gyógyszer a fehérvérsejtek egyik típusára (a limfocitákra) kifejt.

5.2 Adagolás, az alkalmazás módjai

Az azatioprint szájon át, napi 2-3 mg/kg dózisban alkalmazzák. A megengedett legnagyobb napi adag 150 mg.

5.3 Mellékhatások

Bár általában jobban tolerálható, mint a ciklofoszfamid, lehet néhány olyan mellékhatása, amely szoros ellenőrzést igényel. A gyomor-bél rendszeri toxicitás (szájüregi fekélyek, hányinger, hányás, hasmenés, gyomorszáj-tájéki fájdalom) nem gyakori. Májkárosodás előfordulhat, de csak ritkán. Csökkenhet a keringő fehérvérsejtek száma (leukopénia), ami az esetek legnagyobb részénél dózisfüggő; kevésbé gyakori a vérlemezkék vagy a vörösvértestek számának csökkenése. A betegek nagyjából 10%-ánál nagyobb a vérképzőszervi szövődmények (citopénia, illetve a fehérvérsejtek, a vörösvértestek vagy a vérlemezkék számának csökkenése) kockázata az esetleges genetikai hiba miatt (tiopurin-metiltranszferáz – TPMT – esetleges hiánya, más néven genetikai polimorfizmus). Ennek jelenlétét a kezelés elkezdése előtt ki lehet vizsgálni, és a vérsejtek számát szabályozni lehet a kezelés elkezdése után 7-10 nappal, majd rendszeresen havonta vagy kéthavonta.
Az azatioprin hosszú távú alkalmazása elméletileg fokozhatja a rák kialakulásának kockázatát, de az erre vonatkozó eddigi bizonyítékok nem meggyőzőek.
Más immunszuppresszív szerekhez hasonlóan a kezelés fokozott fertőzésveszélynek teszi ki a beteget; különösen herpes zoster fertőzést szoktak gyakrabban észlelni azatioprinnal kezelt betegeknél.

5.4 Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére

Gyermekkori szisztémás lupusz eritematózusz.
Bizonyos gyermekkori szisztémás vaszkulitiszek.

6. Ciklofoszfamid

6.1 Leírás

A ciklofoszfamid immunszuppresszív gyógyszer, mely csökkenti a gyulladást és gátolja az immunrendszer működését. Úgy fejti ki a hatását, hogy gátolja a sejtek szaporodását, megváltoztatja a DNS szintézisét, ennél fogva különösen aktív a nagyon gyorsan burjánzó sejteken, például a vérsejteken, a szőrzet és a haj sejtjein, valamint a bélnyálkahártya sejtjein (a sejtek szaporodásához új DNS-re van szükség). A ciklofoszfamid leginkább a limfocitáknak nevezett fehérvérsejtekre hat, és ezek működésének és számának módosulásával magyarázható az immunválasz gátlása. A ciklofoszfamidot bizonyos rákbetegségek kezelésére vezették be. Reumás megbetegedéseknél, ahol időszakos kezelésként alkalmazzák, kevesebb mellékhatása van, mint rákos betegeknél.

6.2 Adagolás, az alkalmazás módjai

A ciklofoszfamidot szájon át (napi 1-2 mg/kg), illetve gyakrabban intravénásan (általában havi 0,5–1,0 g/m2 lökésterápia 6 hónapig, majd 2 lökésterápia 3 havonta, illetve ehelyett 500 mg/m2 lökésterápia 2 hetente összesen 6 infúzió erejéig).

6.3 Mellékhatások

A ciklofoszfamid nagymértékben csökkenti az immunitást, és számos, szigorú laboratóriumi ellenőrzést igénylő mellékhatása van. Leggyakoribb a hányinger és hányás. A haj átmenetileg megritkulhat. Erősen csökkenhet a keringő fehérvérsejtek vagy vérlemezkék száma, emiatt dózismódosításra vagy a gyógyszer alkalmazásának ideiglenes felfüggesztésére lehet szükség.
A húgyhólyag működése megváltozhat (véres vizelet jelentkezhet), de ez sokkal gyakoribb a naponta szájon át szedett készítmény esetében, mint a havonta vénába adott injekcióknál. A bőséges vízivás segít elkerülni ezt a problémát. Vénába adott injekció után rendszerint nagy mennyiségű folyadékot adnak a betegnek annak érdekében, hogy a ciklofoszfamidot kimossák a szervezetéből. A hosszú távú kezelés a fogamzóképesség romlását és a rákbetegség fokozott előfordulásának a

veszélyét rejti magában – ezeknek a szövődményeknek a kockázata a beteg által az évek során beszedett, úgynevezett kumulatív (halmozott) gyógyszeradagtól függ.
A ciklofoszfamid gátolja az immunvédekezést, ennél fogva fokozza a fertőzések kockázatát, különösen akkor, ha az immunrendszer működését befolyásoló más szerekkel, például nagy dózisú kortikoszteroidokkal együtt alkalmazzák.

6.4 Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére

Gyermekkori szisztémás lupusz eritematózusz.
Egyes szisztémás vaszkulitiszek.

7. Metotrexát

7.1 Leírás

A metotrexát nevű gyógyszert sok éve alkalmazzák gyermekeknél különféle reumás betegségek kezelésére. Kezdetben rákellenes gyógyszerként fejlesztették ki a sejtszaporodást (proliferációt) lassító képessége miatt.
Ez a hatás azonban csak nagyobb adagok esetén jelentős. A reumás betegségekre időszakosan adott alacsony dózisban a metotrexát más mechanizmusokon keresztül éri el gyulladáscsökkentő hatását. Ilyen alacsony dózisok alkalmazása esetén azok a mellékhatások, amelyek nagyobb adagoknál jelentkeznek, többnyire nem fordulnak elő, vagy könnyen ellenőrizhetők és kezelhetők.

7.2 Adagolás, az alkalmazás módjai

A metotrexát leginkább tabletta és injekciós oldat formájában kapható. Hetente csak egyszer, a hétnek ugyanazon a napján kell alkalmazni. A szokásos adag 10-15 mg/m2 hetente (általában legfeljebb heti 20 mg-ig). A metotrexát alkalmazása után 24 órával adott folsav vagy folinsav csökkenti bizonyos mellékhatások gyakoriságát.
Az alkalmazás módját és az adagot a kezelőorvos dönti el az adott beteg állapotának figyelembevételével.
A tabletta jobban felszívódik, ha étkezés előtt veszik be, lehetőség

szerint vízzel. Az injekciót lehet bőr alá adni, a cukorbetegek inzulininjekciójához hasonlóan, de izomba, illetve nagyon ritkán vénába is adható.
Az injekció előnye az, hogy jobban felszívódik, és általában kevesebb gyomorpanasszal jár. A metotrexát-kezelés általában hosszú távú, akár több évig is eltarthat. Az orvosok többsége azt javasolja, hogy a kezelést legalább még 6-12 hónapig folytatni kell a betegség kontrollálása (enyhülése) után.

7.3 Mellékhatások

A metotrexátot kapó gyermekek többsége nagyon kevés mellékhatást tapasztal. Ilyen mellékhatások például a hányinger és a gyomorémelygés. Ezek elkerülhetők, ha a beteg este veszi be a gyógyszert. A folsav nevű vitamint gyakran felírják ezeknek a mellékhatásoknak a megelőzésére.
Néha segíthet, ha a beteg émelygéscsillapító szereket kap a metotrexát alkalmazása előtt vagy után, vagy ha áttér injekcióra. Az egyéb mellékhatások közé tartozik a szájüregi fekély és – ritkábban – a bőrkiütés. Köhögés és légzési nehézség gyermekeknél ritkán fordul elő. A vérsejtek számára kifejtett hatás, ha egyáltalán jelentkezik, általában nagyon enyhe. Tartós májkárosodás (fibrózis) a jelek szerint gyermekeknél igen ritka, mivel az esetükben nem állnak fenn egyéb hepatotoxikus (májkárosító) tényezők, például alkoholfogyasztás.
A metotrexát-kezelést rendszerint megszakítják, ha a májenzimek szintje emelkedik, majd folytatják, miután az visszaesik a normál szintre. Mindezek miatt rendszeres vérvizsgálatokra van szükség a metotrexát-kezelés ideje alatt. A fertőzések kockázata általában nem nagyobb a metotrexáttal kezelt gyermekeknél.
Tizenéves gyermekeknél egyéb szempontok is fontossá válhatnak. Szigorúan kerülni kell az alkoholfogyasztást, mivel az fokozhatja a metotrexát által okozott májtoxicitást. A metotrexát ártalmas lehet a magzatra, ezért nagyon fontos, hogy az aktív nemi életet élő fiatal fogamzásgátló módszereket alkalmazzon.

7.4 Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére

Gyermekkori idiopátiás artritisz.

Gyermekkori dermatomiozitisz.
Gyermekkori szisztémás lupusz eritematózusz.
Lokalizált szkleroderma.

8. Leflunomid

8.1 Leírás

A leflunomid alternatív lehetőség azon betegek számára, akik nem reagálnak a metotrexátra, vagy a szervezetük nem bírja azt (intoleráns). Ugyanakkor, még mindig nincs elég tapasztalat ennek a gyógyszernek a gyermekkori artritisz esetén történő alkalmazására, és azt a szabályozó hatóságok még nem engedélyezték a JIA kezelésére.

8.2 Adagolás, az alkalmazás módjai

A 20 kg-nál kisebb testsúlyú gyermekek 100 mg leflunomidot kapnak szájon át egy napig, majd 10 mg fenntartó dózist kétnaponta. A 20 és 40 kg közötti testsúlyú gyermekek 100 mg leflunomidot kapnak két napig, majd 10 mg fenntartó dózist naponta. A 40 kg feletti testsúlyú gyermekek 100 mg leflunomidot kapnak három napig, majd 20 mg fenntartó dózist naponta.
Mivel a leflunomid teratogén hatású (magzatfejlődési rendellenességet okozhat), a fogamzóképes fiatal nők terhességi teszteredményének negatívnak kell lennie a gyógyszer szedésének elkezdése előtt, valamint megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk.

8.3 Mellékhatások

A fő mellékhatások: hasmenés, hányinger, hányás. Toxicitás esetén orvosi felügyelet alatt alkalmazott kolesztiramin kezelés szükséges.

8.4 Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére

Gyermekkori idiopátiás artritisz (a gyógyszert még nem engedélyezték a gyermekkori idiopátiás artritisz kezelésére).

9. Hidroxiklorokvin

9.1 Leírás

A hidroxiklorokvint eredetileg a malária kezelésére használták. Kimutatták, hogy számos, gyulladással kapcsolatos folyamatot befolyásol.

9.2 Adagolás, az alkalmazás módjai

Naponta egyszer tablettában, legfeljebb napi 7 mg/kg adagban, étkezés közben vagy egy pohár tejjel kell bevenni.

9.3 Mellékhatások

A hidroxiklorokvint a betegek szervezete általában jól tolerálja. Előfordulhat gyomor-bél rendszeri intolerancia, főleg hányás, de ez nem súlyos. A legfontosabb, amit figyelembe kell venni, a szemet érintő toxikus hatás. A hidroxiklorokvin felhalmozódik a szem retina nevű részében, és sokáig ott marad a kezelés befejezését követően is. Ezek az elváltozások ritkák, de vakságot okozhatnak, akár a gyógyszerszedés abbahagyása után is. Ez a szemprobléma azonban rendkívül ritka a manapság alkalmazott alacsony dózisok mellett. Ennek a szövődménynek a korai felismerésével megelőzhető a látáskárosodás, ha a gyógyszer alkalmazását leállítják; ezért rendszeres szemvizsgálat javasolt, noha vita folyik ezeknek a kontrollvizsgálatoknak a szükségességéről és gyakoriságáról akkor, ha a hidroxiklorokvint kis dózisokban adják, mint például a reumás betegségek esetében.

9.4 Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére

Gyermekkori dermatomiozitisz
Gyermekkori szisztémás lupusz eritematózusz

10. Szulfaszalazin

10.1 Leírás

A szulfaszalazin egy antibakteriális és egy gyulladáscsökkentő gyógyszer kombinációjának eredménye. Sok évvel ezelőtt fejlesztették ki, amikor a felnőttkori reumatoid artritiszt még fertőző megbetegedésnek hitték. Annak ellenére, hogy használatának indoklása utólag hibásnak bizonyult, a szulfaszalazinról kimutatták, hogy hatásos az artritisz bizonyos formáinál, valamint a krónikus bélgyulladással járó betegségek egy csoportjánál.

10.2 Adagolás, az alkalmazás módjai

A szulfaszalazint szájon át, napi 50 mg/kg dózisban kell adni, legfeljebb napi 2 g-ig.

10.3 Mellékhatások

A mellékhatások nem ritkák, és rendszeres vérvizsgálatot tesznek szükségessé. Ilyen mellékhatások például: gyomor-bél rendszeri problémák (anorexia, hányinger, hányás és hasmenés), bőrkiütéssel járó allergiás tünetek, májtoxicitás (emelkedett transzamináz-értékek), a keringő vérsejtek számának csökkenése, az immunglobulin szérumkoncentrációjának csökkenése.
Ezt a szert soha nem szabad szisztémás JIA-ban vagy JSLE-ben szenvedő betegeknek adni, mert a betegség súlyos fellángolását vagy makrofágaktivációs szindrómát idézhet elő.

10.4 Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére

Gyermekkori idiopátiás artritisz (főként entezitisszel társuló JIA).

11. Kolhicin

11.1 Leírás

A kolhicin évszázadok óta ismert. A liliomvirágúak (Liliaceae) családjába tartozó egyik virágos növény faj, a kikerics (colchicum) szárított magvaiból nyerik. Gátolja a fehérvérsejtek működését és csökkenti a számukat, ezáltal megakadályozva a gyulladás kialakulását.

11.2 Adagolás, az alkalmazás módjai

Szájon át, általában legfeljebb napi 1-1,5 mg dózisban kell szedni. Bizonyos esetekben nagyobb adagokra (2 vagy 2,5 mg naponta) lehet szükség. Nagyon ritkán, rezisztens esetekben (ellenálló betegeknél) a gyógyszert intravénásan adják.

11.3 Mellékhatások

A mellékhatások többsége gyomor-bél rendszeri. Ezek a hasmenés, hányinger, hányás és alkalmanként hasi görcsök, amelyek laktózmentes étrenddel enyhíthetők. Ezek a mellékhatások általában reagálnak a dózis átmeneti csökkentésére.
A mellékhatások megszűnése után meg lehet próbálni a gyógyszeradagot lassan visszaemelni az eredeti szintre. Csökkenhet a vérsejtek száma, ezért azt időről időre ellenőrizni kell.
A vese- és/vagy májproblémákkal küzdő betegeknél izomgyengeség (miopátia) jelentkezhet. A gyógyszer szedésének abbahagyása után ez a mellékhatás azonnal megszűnik.
Egy másik ritka mellékhatás a perifériás idegekben fellépő elváltozás (neuropátia), és ezekben a ritka esetekben a felépülés lassúbb lehet.
Alkalmanként bőrkiütés és hajhullás (alopécia) fordulhat elő.
A gyógyszerből nagy mennyiség lenyelése esetén súlyos mérgezés (intoxikáció) léphet fel. A kolhicin okozta mérgezés orvosi beavatkozást igényel. Általában fokozatos felépülés figyelhető meg, de néha a túladagolás végzetes lehet. A szülők nagyon vigyázzanak arra, hogy kisgyermekek ne férjenek hozzá a gyógyszerhez. A familiáris mediterrán lázra alkalmazott kolhicin-kezelést folytatni lehet a terhesség ideje alatt is, a nőgyógyásszal történt egyeztetés után.

11.4 Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére

Familiáris mediterrán láz.
Bizonyos egyéb autoinflammatorikus kórképek,beleértve a visszatérő perikarditiszt.

12. Mikofenolát-mofetil

12.1 Leírás

Egyes gyermekkori reumás betegségek az immunrendszer egy részének túlműködésével járnak. A mikofenolát-mofetil gátolja a B- és T-limfociták (speciális fehérvérsejtek) burjánzását, más szóval csökkenti az immunrendszert aktiváló sejtek némelyikének növekedését. A mikofenolát-mofetil hatásossága tehát ennek a gátló hatásnak köszönhető, amely néhány hét elteltével jelentkezik.

12.2 Adagolás, az alkalmazás módjai

A gyógyszer tabletta vagy oldathoz való por formájában írható fel napi 1–3 g dózisban. A mikofenolát-mofetilt ajánlott étkezések között bevenni, mivel az elfogyasztott táplálék csökkentheti a hatóanyag felszívódását. Ha a beteg kihagy egy dózist, következő alkalommal ne vegyen be dupla adagot. A készítményt a szorosan lezárt eredeti csomagolásában kell tárolni. A gyógyszer koncentrációját lehetőleg több, ugyanazon a napon, különböző időpontokban vett vérminta elemzésével kell meghatározni, így az adag megfelelően beállítható az adott betegnél.

12.3 Mellékhatások

A fő mellékhatás a gyomor-bél rendszeri diszkomfort érzés (kellemetlenség), amely az esetek 10-30%-ában jelentkezik, elsősorban a kezelés kezdetekor. Előfordulhat hasmenés, hányinger, hányás vagy székrekedés. Ha ezek a mellékhatások tartósan fennállnak, esetleg csökkenteni lehet a dózist, vagy át lehet váltani egy másik hasonló készítményre (myfortic). A gyógyszer csökkenést okozhat a fehérvérsejtek és/vagy vérlemezkék számában, ezért azt havi rendszerességgel ellenőrizni kell. A gyógyszer alkalmazását átmenetileg fel kell függeszteni, ha a fehérvérsejtek és/vagy vérlemezkék száma csökken.
A gyógyszer fokozhatja a fertőzések kialakulásának kockázatát. Az immunrendszer működését gátló szerek hatására a szervezet rendellenesen reagálhat az élő vírust tartalmazó védőoltásokra. Ezért javasolt, hogy a gyermek ne kapjon élő vakcinákat, például kanyaró elleni védőoltást. Védőoltások és külföldi utazás előtt orvosi tanácsot kell kérni. A mikofenolát-mofetil-kezelés ideje alatt kerülni kell a

teherbe esést.
Az esetleges mellékhatások kimutatása és kezelése érdekében rutin klinikai kivizsgálásokat (havonta), valamint vér- és vizeletvizsgálatokat kell végezni.

12.4 Javallatok a főbb gyermekkori reumás betegségek kezelésére

Gyermekkori szisztémás lupusz eritematózusz.

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.

14. Fejlesztés alatt álló új szerek

A Paediatric Rheumatology International Trials Organisation (PRINTO) és a Paediatric Rheumatology Collaborative Study Group (PRCSG, honlapja: www.prcsg.org) szervezetekhez tartozó gyógyszervállalatok és klinikai kutatók jelenleg is fejlesztenek új készítményeket. A PRINTO és a PRCSG részt vesz a vizsgálati tervek (protokollok) kidolgozásában, az egyéni adatlapok ellenőrzésében, az adatok gyűjtésében és elemzésében, valamint ezeknek az orvosi szakirodalomban való megjelentetésében.
Mielőtt az orvos bármilyen új szert felírna, azt klinikai vizsgálatok keretében gondosan tesztelni kell annak érdekében, hogy fel lehessen mérni a biztonságosságát, valamint az alkalmasságát betegek kezelésére. Általában a gyermekgyógyászatban használt szer a felnőtteknél alkalmazott szer kifejlesztése után következik, így előfordulhat, hogy bizonyos gyógyszerek jelenleg csak felnőttek számára elérhetők. Az elérhető gyógyszerek számának növekedésével feltehetően vissza fog szorulni a javallaton kívüli alkalmazás. Ha szeretne, Ön is segíthet egy új gyógyszer kifejlesztésében azzal, hogy részt vesz egy klinikai vizsgálatban.
Bővebb felvilágosítás az alábbi weboldalakon:
PRINTO www.printo.it - www.printo.it/pediatric-rheumatology/
PRCSG www.prcsg.org
A folyamatban lévő klinikai vizsgálatokról:
www.clinicaltrialsregister.eu/
www.clinicaltrials.gov
Elfogadott tervek új gyermekgyógyászati szerek kifejlesztésére Európában:
www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/pip_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d129
Gyermekgyógyászati alkalmazásra engedélyezett gyógyszerek:
www.ema.europa.eu
http://labels.fda.gov http://labels.fda.gov