



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

## Leczenie Farmakologiczne

Wersja 2016

### 13. Leki biologiczne

W ciągu ostatnich lat pojawiły się nowe perspektywy leczenia dzięki nowym lekom określanym jako leki biologiczne. Lekarze używają tego określenia w odniesieniu do leków wytwarzanych w procesach inżynierii biologicznej, które, w odróżnieniu od metotreksatu lub leflunomidu, są skierowane głównie przeciwko specyficznym cząsteczkom (czynniki martwicy nowotworów, czyli TNF, interleukinie 1, interleukinie 6 lub antagoniście receptora leukocytów T). Leki biologiczne okazały się ważnym czynnikiem blokującym proces zapalny typowy dla MIZS. Obecnie istnieje kilka leków biologicznych, z których niemal każdy został zatwierdzony konkretnie do stosowania w MIZS.

Wszystkie leki biologiczne są bardzo drogie. Dla kilku z tych terapii opracowano leki biopodobne, tak aby po wygaśnięciu patentu podobne leki były dostępne w niższej cenie.

Zasadniczo stosowanie wszystkich leków biologicznych wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia infekcji. W związku z tym należy kłaść duży nacisk na edukację pacjenta/rodziców i działania profilaktyczne, takie jak szczepienia (biorąc pod uwagę, że żywe szczepionki atenuowane są zalecane tylko przed rozpoczęciem leczenia, a pozostałe szczepienia można wykonywać w trakcie terapii). Badania przesiewowe w kierunku gruźlicy (próba tuberkulinowa lub oczyszczone pochodne białkowe, ang. purified protein derivative, PPD) są obowiązkowe u pacjentów, u których rozważa się zastosowanie terapii lekami biologicznymi. Gdy tylko pojawia się infekcja, należy przynajmniej czasowo przerwać leczenie lekami biologicznymi. Jednak przerwanie leczenia powinno nastąpić po konsultacji z lekarzem prowadzącym, który przeanalizuje dany przypadek.

Możliwe powiązania z powstawaniem nowotworów omówiono w

---

podrozdziale poświęconym inhibitorom TNF, zamieszczonym poniżej. Dane na temat stosowania leków biologicznych w trakcie ciąży są ograniczone, ale zasadniczo zaleca się odstawienie ich w tym okresie, jednak ważna jest indywidualna ocena każdego przypadku. Ryzyko związane ze stosowaniem innych leków biologicznych może być podobne do ryzyka występującego w leczeniu inhibitorami TNF, jednak liczba leczonych pacjentów jest mniejsza, a okres obserwacji po leczeniu krótszy. Niektóre powikłania obserwowane w ramach leczenia, takie jak występowanie u niektórych pacjentów zespołu aktywacji makrofagów, wydają się powiązane raczej z główną chorobą (uogólnione MIZS przy zespole aktywacji makrofagów) niż z samym leczeniem. Bolesne zastrzyki prowadzące do przerwania leczenia występują głównie przy anakinrze. Reakcje anafilaktyczne obserwuje się głównie podczas podawania leków dożylnie.

### **13.1 Leki anty-TNF**

Leki anty-TNF blokują wybiórczo TNF, zasadniczy czynnik procesu zapalnego. Są stosowane indywidualnie albo w połączeniu z metotreksatem i wykazują skuteczne działanie u większości pacjentów. Leki te działają dość szybko, wykazano bezpieczeństwo ich stosowania co najmniej przez kilka lat (patrz rozdział dotyczący bezpieczeństwa poniżej), jednak potrzebne są dłuższe okresy obserwacji, aby określić potencjalne długoterminowe działania niepożądane. W MIZS najczęściej stosuje się leki biologiczne, w tym kilka typów blokerów TNF, które znacznie różnią się pod względem sposobu i częstości podawania. Etanercept jest podawany podskórnie raz lub dwa razy na tydzień, adalimumab podskórnie co 2 tygodnie, a infliksymab w comiesięcznych wlewach dożylnych. Inne leki biologiczne są nadal w opracowaniu (na przykład golimumab i certolizumab pegol).

Zasadniczo leki anty-TNF stosuje się w większości postaci MIZS, z wyjątkiem uogólnionego MIZS, w którym normalnie podaje się inne leki biologiczne, takie jak anty IL-1 (anakinra i kanakinumab) i anty IL-6 (tocilizumab). Przetrwalego zapalenia skąpostawowego zazwyczaj nie leczy się lekami biologicznymi. Podobnie jak w przypadku wszystkich leków drugiego poziomu, leki biologiczne należy podawać pod ścisłym nadzorem lekarza.

Wszystkie leki mają silne działanie przeciwzapalne, które utrzymuje się tak długo, jak długo podawane są leki. Działania niepożądane wiążą się

---

głównie ze zwiększoną podatnością na infekcje, szczególnie gruźlicę. Poważna choroba zakaźna powinna prowadzić do odstawienia leku. W kilku rzadkich przypadkach leczenie wiązało się z rozwojem chorób autoimmunologicznych innych niż zapalenie stawów. Nie ma żadnego dowodu, że terapia tymi lekami może zwiększać u dzieci ryzyko zachorowania na nowotwór .

Kilka lat temu amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków wydała ostrzeżenie dotyczące możliwego zwiększenia ryzyka rozwoju guzów (szczególnie chłoniaków) związanego z dłuższym stosowaniem tych leków. Nie ma żadnego dowodu naukowego, że ryzyko to faktycznie występuje, chociaż zasugerowano też, że sama choroba autoimmunologiczna wiąże się z niewielkim wzrostem ryzyka wystąpienia nowotworów złośliwych (jak wykazano w przypadku osób dorosłych). Ważne, aby lekarze omawiali z rodzinami zarówno ryzyko, jak i korzyści płynące ze stosowania tych leków.

Ponieważ doświadczenie w stosowaniu inhibitorów TNF jest stosunkowo krótkie, nie są jeszcze dostępne rzeczywiste długoterminowe dane dotyczące bezpieczeństwa tych leków. W następnym podrozdziale opisano aktualnie dostępne inhibitory TNF.

### **13.1.1 Etanercept**

**Opis:** Etanercept jest blokerem receptora TNF, co oznacza, że blokuje połączenie między TNF a jego receptorem w komórkach objętych zapaleniem i przez to hamuje albo zmniejsza proces zapalny, który stanowi podstawę młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

**Dawkowanie/sposób podania:** Etanercept jest podawany w formie zastrzyku podskórnego raz w tygodniu (0,8 mg/kg, maksymalnie 50 mg/tydzień) albo dwa razy w tygodniu (0,4 mg/kg, maksymalnie 25 mg 2 razy w tygodniu). Pacjenci oraz członkowie ich rodzin mogą się nauczyć samodzielnego podawania leku.

**Działania niepożądane:** W miejscu podania zastrzyku mogą wystąpić miejscowe odczyny (zaczerwienienie, świąd, obrzęk ), ale są one zwykle krótkotrwałe i łagodne.

**Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku dziecięcego:** Postać wielostawowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci, które nie reagowały na inne leki, takie jak metotreksat. Jest on stosowany (dotychczas bez ewidentnych dowodów na skuteczność) w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka

---

związanego z MIZS, kiedy metotreksat i leczenie sterydem działającym miejscowo są niewystarczające.

### **13.1.2 Infliksymab**

**Opis:** Infliksymab to hybrydowe (część leku pochodzi z białka myszy) przeciwciało monoklonalne. Monoklonalne przeciwciała łączą się z TNF, blokując albo zmniejszając proces zapalny, który jest podstawą młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

**Dawkowanie/sposób podania:** Infliksymab jest podawany dożylnie w warunkach szpitalnych, zwykle co 8 tygodni (6 mg/kg w każdym wlewie) i w połączeniu z metotreksatem, by zmniejszyć jego działania niepożądane.

**Działania niepożądane:** Podczas wlewu mogą wystąpić reakcje alergiczne, poczynając od łagodnych reakcji (skrócenie oddechu, czerwona wysypka skórna, świąd), które są łatwe do wyleczenia, do poważnych reakcji uczuleniowych z hipotensją (obniżeniem ciśnienia krwi) i ryzykiem wstrząsu. Te reakcje uczuleniowe zdarzają się częściej po pierwszych wlewach i są skutkiem reakcji odpornościowej przeciw części cząsteczki, która pochodzi od myszy. Jeśli wystąpi reakcja alergiczna, powinno się wstrzymać podawanie leku. Zmniejszenie dawkowania (3 mg/kg/wlew), chociaż skuteczne, jest zwykle związane z większą częstością występowania działań niepożądanych, również tych poważnych.

**Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku dziecięcego:** Infliksymab nie jest zatwierdzony do stosowania w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów i jest stosowany pozarejestacyjnie (to znaczy, że w ulotce leku nie ma żadnego wskazania do stosowania go w młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów).

### **13.1.3 Adalimumab**

**Opis:** Adalimumab jest ludzkim przeciwciałem monoklonalnym. Monoklonalne przeciwciała łączą się z TNF, blokując albo zmniejszając proces zapalny, który jest podstawą młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

**Dawkowanie/sposób podania:** Jest on podawany jako zastrzyk podskórny co 2 tygodnie (24 mg/metr kwadratowy na zastrzyk do

---

maksymalnie 40 mg na zastrzyk), zwykle w połączeniu z metotreksatem

**Działania niepożądane:** Mogą wystąpić miejscowe odczyny (zaczerwienienie, świąd, obrzęk ) w miejscu podania zastrzyku, ale są one zwykle krótkotrwałe i łagodne.

**Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku dziecięcego:** Postać wielostawowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci, które nie reagują na inne leki, takie jak metotreksat. Jest on stosowany (dotychczas bez ewidentnych dowodów na skuteczność) w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka związanego z MIZS, kiedy metotreksat i miejscowe leczenie sterydem są niewystarczające.

## 13.2 Inne leki biologiczne

### 13.2.1 Abatacept

**Opis:** Abatacept jest lekiem o innym mechanizmie działania, skierowanym przeciwko cząsteczce (CTL4Ig) ważnej dla aktywacji białych krwinek nazywanych limfocytami T. Obecnie może być stosowany w leczeniu dzieci z wielostawową postacią zapalenia stawów, które nie reagują na leczenie metotreksatem lub innymi lekami biologicznymi.

**Dawkowanie/sposób podania:** Abatacept podaje się dożylnie, w warunkach szpitalnych, raz na miesiąc (10 mg/kg w każdej infuzji), oraz w połączeniu z metotreksatem, aby ograniczyć jego działania niepożądane. Dla tego samego wskazania badane jest podskórne podanie abataceptu.

**Działania niepożądane:** Do tej pory nie zaobserwowano żadnych poważniejszych działań niepożądanych.

**Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku dziecięcego:** Postać wielostawowa młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów u dzieci, które nie reagują na inne leki, takie jak metotreksat lub leki anty-TNF.

### 13.2.2 Anakinra

**Opis:** Anakinra jest rekombinowaną postacią naturalnej cząsteczki (antagonisty receptora IL-1), która zakłóca działanie IL-1, aby

---

zahamować proces zapalny, w szczególności w uogólnionej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i chorobach autozapalnych, takich jak zespoły autozapalne zależne od białka kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS).

**Dawkowanie/sposób podania:** Anakinrę podaje się podskórnie, codziennie (zazwyczaj w dawce wynoszącej od 1 do 2 mg/kg, maksymalnie 5 mg/kg u niektórych dzieci z małą masą ciała i ciężkim fenotypem, rzadko w dawce większej niż 100 mg na dzień w każdej infuzji codziennej), w uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów.

**Działania niepożądane:** W miejscu podania zastrzyku mogą wystąpić miejscowe odczyny (zaczerwienienie, świąd, obrzęk), ale są one zwykle krótkotrwałe i łagodne. Ciężkie działania niepożądane zdarzają się rzadko. Obejmują one poważne infekcje, kilka przypadków zapalenia wątroby, a u pacjentów z uogólnionym MIZS przypadki zespołu aktywacji makrofagów.

**Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku dziecięcego:** Lek jest wskazany do stosowania u pacjentów z zespołami autozapalnymi zależnymi od białka kriopiryny (CAPS), którzy ukończyli 2. rok życia. Często jest stosowany pozarejestracyjnie (tj. bez wskazania do leczenia) u pacjentów cierpiących na uogólnione młodzieńcze idiopatyczne zapalenie stawów, wymagających kortykosteroidów, a także w niektórych innych chorobach autozapalnych.

### 13.2.3 Kanakinumab

**Opis:** Kanakinumab jest przeciwciałem monoklonalnym drugiej generacji właściwym dla cząsteczki zwanej interleukiną 1 (IL-1) i dlatego hamuje proces zapalny, szczególnie w uogólnionej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów i zespołach autozapalnych, takich jak zespoły autozapalne zależne od białka kriopiryny (ang. Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes, CAPS).

**Dawkowanie/sposób podania:** W uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów kanakinumab jest podawany podskórnie raz w miesiącu (4 mg/kg w każdym wstrzyknięciu).

**Działania niepożądane:** W miejscu podania zastrzyku mogą wystąpić miejscowe odczyny (zaczerwienienie, świąd, obrzęk), ale są one zwykle krótkotrwałe i łagodne.

---

**Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku dziecięcego:** Lek został niedawno zatwierdzony do zastosowania u pacjentów z uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, wymagających kortykosteroidów, oraz u dzieci z zespołami autozapalnymi zależnymi od białka kriopiryny (CAPS).

#### **13.2.4 Tocilizumab**

**Opis:** Tocilizumab jest przeciwciałem monoklonalnym właściwym dla receptora cząsteczki zwanej interleukiną 6 (IL-6); hamuje proces zapalny, zwłaszcza w uogólnionej postaci młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów.

**Dawkowanie/sposób podania:** Tocilizumab podaje się dożylnie w warunkach szpitalnych. W uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniu stawów tocilizumab podaje się co 15 dni (8 mg/kg dzieciom o masie ciała powyżej 30 kg lub 12 mg/kg dzieciom o masie ciała poniżej 30 kg), zazwyczaj w połączeniu z metotreksatem lub kortykosteroidami. W postaci wielostawowej nieuogólnionego młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów tocilizumab podaje się co 4 tygodnie (8 mg/kg dzieciom o masie ciała powyżej 30 kg lub 10 mg/kg dzieciom o masie ciała poniżej 30 kg).

**Działania niepożądane:** Mogą wystąpić ogólne reakcje alergiczne. Ciężkie działania niepożądane zdarzają się rzadko; obejmują one poważne infekcje, kilka przypadków zapalenia wątroby, a u pacjentów z uogólnionym MIZS przypadki zespołu aktywacji makrofagów. Czasami obserwuje się zaburzenia związane z aktywnością enzymów wątrobowych (aminotransferaz) i spadkiem liczby białych krwinek, takich jak neutrofile, i płytek krwi, jak również zmiany poziomów lipidów.

**Główne wskazania w chorobach reumatycznych wieku dziecięcego:** Lek został niedawno zatwierdzony do zastosowania u pacjentów z uogólnionym młodzieńczym idiopatycznym zapaleniem stawów, wymagających kortykosteroidów, oraz u dzieci z wielostawową postacią młodzieńczego idiopatycznego zapalenia stawów, u których leczenie innymi lekami, takimi jak metotreksat, nie było skuteczne.

#### **13.3 Inne leki biologiczne dostępne lub w fazie badań**

Istnieją również inne leki biologiczne, takie jak ryloncept (inhibitor IL-1

---

do podawania podskórnego), rytuksymab (inhibitor CD20 do wlewów dożylnych), tofacitinib (inhibitor JAK-3 w tabletkach) i inne, stosowane w leczeniu niektórych chorób reumatycznych u dorosłych i - tylko eksperymentalnie - u dzieci. Badania mające na celu ocenę ich skuteczności i bezpieczeństwa trwają lub rozpoczną się w ciągu najbliższych kilku lat. Obecnie dostępne informacje na temat ich stosowania u dzieci są bardzo ograniczone.